



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

EFEECTO DEL COMPUESTO PIPERÍDINICO 4-NITRO-2,6-BIS(PIPERIDIN-1-ILMETIL) FENOL (LQM-345) EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA EN CARDIOMIOCITOS AISLADOS DE RATAS HIPERTENSAS POR UNA DIETA ALTA EN SAL

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

VIRIDIANA LEGUÍZAMO GONZÁLEZ

ASESORAS:

DRA. ROXANA CARBÓ ZABALA

DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

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

Efecto del compuesto piperidínico 4-nitro-2,6-bis (piperidin-1 -ilmetil) fenol (LQM-345) en la captación de glucosa en cardiomiocitos aislados de ratas hipertensas por una dieta alta en sal

Que presenta la pasante: Viridiana Leguizamo González

Con número de cuenta: 303082855 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de septiembre de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	QFB. Martha Patricia Zúñiga Cruz	
SECRETARIO	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
1er. SUPLENTE	QFB. Azucena Lee Mendoza	
2do. SUPLENTE	M. en C. Víctor Hugo Abrego Reyes	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada, a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme un lugar privilegiado y formar parte de la comunidad Universitaria de la Máxima Casa de Estudios.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán que a lo largo de mi vida se convirtió en mi segundo hogar.

A la Dra. Roxana Carbó Zabala por su enseñanza, colaboración y aportación en la realización de esta tesis; también le agradezco el apoyo, la paciencia y la gran motivación que me brindó ya que me hizo crecer y madurar de manera personal y profesional.

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por su enseñanza y por el apoyo otorgado en la realización de esta tesis, gracias por ayudarme y apoyarme en el transcurso de mi formación profesional.

Al Laboratorio de Biomedicina Cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" por brindarme sus instalaciones, materiales, reactivos y animales.

DEDICATORIA

Cuando un sueño se hace realidad no siempre se le atribuye al empeño que pongamos en realizarlo. Detrás de cada sueño siempre hay personas que nos apoyan y que creen en nosotros. Son seres especiales que nos animan a seguir adelante en nuestros proyectos brindándonos, de diferentes maneras, su solidaridad.

A mi madre Eva y a mi padre Jorge, a quienes les debo toda mi vida, les agradezco el cariño, apoyo y comprensión; a ustedes quienes han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante buscando siempre el mejor camino, les dedico ésta tesis que es el fruto de un esfuerzo en conjunto, sin su ayuda no hubiese sido posible.

A ti Diego de Jesús, gracias por demostrarme de mil formas tu apoyo incondicional, por compartir conmigo clases, tareas, exámenes, risas, cafés, pláticas y muchas cosas más que hicieron más ameno el camino por la Universidad... gracias por creer en mí hasta el final.

"Los antiguos maestros de la química, prometían imposibles y no lograron nada. Por ello, tal vez los científicos de la actualidad prometen muy poco, pues saben muy bien que los metales no pueden transmutarse y que el elixir de la vida es una utopía. No obstante, estos investigadores, cuyas manos parecen que fueron hechas para ser consumidas por el intenso trabajo y cuya vista parece que fue creada para escudriñar infatigablemente en el crisol o el microscopio, han obrado realmente milagros. Han penetrado hasta lo más recóndito de la naturaleza para revelar cómo funciona en sus escondrijos. Han alcanzado los cielos, han descubierto cómo circula la sangre y cuál es la composición del aire que respiramos, y también han conseguido un poder inédito y casi inmenso. Pueden gobernar el rayo, simular terremotos y hasta imitar al mundo invisible con sus propias tinieblas."

"Quien no haya experimentado la fascinación que la ciencia ejerce en una persona, nunca podrá entender su tiranía. En otros estudios se puede llegar al mismo nivel que llegaron otros antes, sin poder avanzar un paso más; pero en la investigación científica, al contrario, quedan siempre nuevos prodigios por descubrir y estudiar."

Frankenstein

Mary W. Shelley

INDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN	- 1 -
2.	ANTECEDENTES.....	- 2 -
2.1	SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	- 2 -
2.2	PRESIÓN ARTERIAL.....	- 3 -
2.3	MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA PRESION ARTERIAL	- 4 -
2.3.1	Mecanismos de regulación local.....	- 4 -
2.3.2	Mecanismos de regulación general.....	- 4 -
2.3.2.1	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)	- 4 -
2.3.2.2	Péptidos Natriuréticos	- 5 -
2.3.2.3	Barorreceptores.....	- 7 -
2.3.2.4	Cininas	- 7 -
2.3.2.5	Sustancias con propiedades vasoconstrictoras y vasodilatadoras	- 8 -
2.4	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	- 10 -
2.5	EPIDEMIOLOGÍA	- 10 -
2.6	CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	- 12 -
2.6.1	Clasificación etiológica: Primaria y Secundaria.....	- 12 -
2.6.2	Clasificación por el nivel de la lectura de la PA.....	- 13 -
2.6.3	Clasificación por importancia de las lesiones orgánicas:.....	- 14 -
2.6.3.1	Sistema nervioso central.....	- 14 -
2.6.3.2	Arterias periféricas.....	- 14 -
2.6.3.3	Corazón	- 15 -
2.6.3.4	Riñones.....	- 15 -
2.7	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	- 16 -
2.7.1	Alcohol.....	- 16 -
2.7.2	Diabetes, hiperinsulinemia e hiperglucemia.....	- 17 -
2.7.3	Edad y género.....	- 17 -
2.7.4	Enfermedad cardiovascular preexistente	- 17 -
2.7.5	Herencia	- 17 -

2.7.6	Obesidad.....	- 18 -
2.7.7	Origen étnico	- 18 -
2.7.8	Tabaquismo	- 18 -
2.7.9	Hábitos dietéticos	- 18 -
2.8	ACCIONES PREVENTIVAS CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	- 19 -
2.8.1	Control del peso corporal	- 20 -
2.8.2	Incremento de la actividad física	- 20 -
2.8.3	Evitar o disminuir la ingestión de alcohol.....	- 20 -
2.8.4	Eliminar el hábito de fumar	- 20 -
2.8.5	Disminuir la ingestión de sal (NaCl)	- 21 -
2.9	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	- 21 -
2.9.1	Antagonistas del receptor AT ₁ de la angiotensina II (ARA II).....	- 22 -
2.9.2	Bloqueadores de canales de calcio o calcioantagonistas.....	- 23 -
2.9.3	Bloqueadores directos de renina	- 25 -
2.9.4	Bloqueadores de los receptores adrenérgicos α	- 25 -
2.9.5	Bloqueadores de los receptores adrenérgicos β	- 26 -
2.9.6	Diuréticos	- 28 -
2.9.7	Hipotensores de acción central	- 29 -
2.9.8	Vasodilatadores	- 30 -
2.9.9	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)	- 31 -
2.10	DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS	- 35 -
2.11	COMPUESTOS LQM'S	- 38 -
2.12	FUNCIÓN DEL MÚSCULO CARDÍACO.....	- 40 -
2.13	EL CARDIOMIOCITO.....	- 41 -
2.14	HIPERTRÓFIA CARDÍACA.....	- 42 -
2.14.1	Causas	- 43 -
2.14.2	Hipertrofia a nivel celular	- 43 -
2.14.3	Hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca.....	- 44 -
2.15	METABOLISMO CARDÍACO.....	- 45 -
2.15.1	Hipoxia.....	- 46 -
2.16	CAPTACIÓN DE GLUCOSA.....	- 48 -

2.16.1 Transportadores de glucosa	- 49 -
2.16.2 Transportador Glut 1	- 51 -
2.16.3 Transportador Glut 4	- 52 -
3. OBJETIVO GENERAL	- 53 -
3.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	- 53 -
4. HIPÓTESIS	- 53 -
5. METODOLOGÍA	- 54 -
5.1 ANIMALES.....	- 54 -
5.2 PREPARACIÓN DE ALIMENTO CON NaCl.....	- 55 -
5.3 ALIMENTACIÓN DE LOS ANIMALES	- 55 -
5.4 MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	- 55 -
5.5 PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE INVESTIGACIÓN.....	- 56 -
5.6 OBTENCIÓN DE CARDIOMIOCITOS AISLADOS	- 56 -
5.7 PROTOCOLO EXPERIMENTAL CARDIOMIOCITOS AISLADOS	- 57 -
5.8 MEDICIÓN DEL CONSUMO DE GLUCOSA POR LOS CARDIOMIOCITOS A TRAVÉS DE UN MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO	- 58 -
5.9 ESTADÍSTICA.....	- 58 -
5.10 DIAGRAMA DE FLUJO	- 59 -
6. RESULTADOS	- 61 -
6.1 CARACTERÍSTICAS DEL MODELO DE HIPERTENSIÓN POR ALTO CONSUMO DE SAL.....	- 61 -
6.1.1 Presiones sanguíneas y frecuencias cardíacas a través del Modelo de Hipertensión por sal.....	- 61 -
6.2 PRESIONES SISTÓLICAS DE LOS ANIMALES CON LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS.....	- 63 -
6.3 EFECTO DE LA HIPERTENSIÓN EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA DE CARDIOMIOCITOS DE RATAS.....	- 64 -
6.3.1 Ratas Normotensas	- 64 -
6.3.2 Ratas Hipertensas	- 64 -
6.4 PARTICIPACIÓN DE LOS TRANSPORTADORES GLUT 1 Y GLUT 4 EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA DE CARDIOMIOCITOS DE RATAS HIPERTENSAS	- 65 -
6.4.1 Ratas Normotensas	- 65 -
6.4.2 Ratas Hipertensas	- 65 -

6.5 EFECTO DEL CAPTOPRIL EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA EN CARDIOMIOCITOS DE RATA.....	- 66 -
6.5.1 Ratas Normotensas	- 66 -
6.5.2 Ratas Hipertensas	- 67 -
6.6 EFECTO DEL COMPUESTO LQM-345 EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA DE CARDIOMIOCITOS DE RATAS.....	- 68 -
6.6.1 Ratas Normotensas	- 68 -
6.6.2 Ratas Hipertensas	- 69 -
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	- 71 -
8. CONCLUSIONES	- 75 -
9. PERSPECTIVAS	- 75 -
10. REFERENCIAS.....	- 76 -

ÍNDICE DE FIGURA

Figura 1. Morfología externa del corazón.

Figura 2. Sístole y Diástole del Corazón.

Figura 3. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).

Figura 4. Alteraciones metabólicas ocasionadas por la HA.

Figura 5. Modelo esquemático del canal de calcio.

Figura 6. Mecanismo de acción de los fármacos bloqueadores de receptores α .

Figura 7. Posibles sitios de acción de bloqueadores de receptores β .

Figura 8. Sitios de acción de diuréticos.

Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos vasodilatadores.

Figura 10. Estructura química del captopril.

Figura 11. Mecanismo de acción del captopril.

Figura 12. Etapas representativas del desarrollo de un fármaco.

Figura 13. Estructura química de la changrolina.

Figura 14. Reacción química de síntesis LQM's.

Figura 15. Organización estructural de la fibra muscular o miocito.

Figura 16. Estructura del miocardio.

Figura 17. Señales intracelulares activadas por el estiramiento del cardiomiocito como un estímulo para el desarrollo de hipertrofia.

Figura 18. Vías de obtención de ATP por parte del miocito.

Figura 19. Efecto de la hipoxia sobre el movimiento de los iones.

Figura 20. Estructura hipotética de los Glut.

Figura 21. Representación del ingreso de glucosa al interior de la célula en cuatro etapas.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sustancias producidas por el endotelio vascular con mayor actividad vasoconstrictora y vasodilatadora

Tabla 2. Clasificación por el nivel de la presión arterial

Tabla 3. Fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial clasificados según su mecanismo de acción.

Tabla 4. Efectos adversos de fármacos antihipertensivos

Tabla 5. Estructura química del compuesto LQM-345

Tabla 6. Clasificación y características de los transportadores de glucosa.

Tabla 7. Lotes experimentales a estudiar

Tabla 8. Soluciones para el tratamiento de los lotes experimentales

Tabla 9. Modelo de hipertensión por sal.

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Evaluación de la presión sistólica y diastólica a través de la dieta de sal

Gráfica 2. Frecuencia cardíaca a través de la dieta de sal

Gráfica 3. PA sistólicas de animales normotensos e hipertensos con los diferentes tratamientos.

Gráfica 4. Efecto de la hipoxia en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensa.

Gráfica 5. Participación de los transportadores Glut 1 y Glut 4 en la captación de glucosa de cardiomiocitos de rata hipertensa.

Gráfica 6. Efecto del captopril en la captación de glucosa de cardiomiocitos de rata normotensa.

Gráfica 7. Efecto del captopril en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensas.

Gráfica 8. Efecto del compuesto LQM-345 en la captación de glucosa de cardiomiocitos de rata normotensa.

Gráfica 9a. Efecto del compuesto LQM-345 [1:10,000] en la captación de glucosa de cardiomiocitos de rata hipertensa

Gráfica 9b. Efecto del compuesto LQM-345 [1:500] en la captación de glucosa de cardiomiocitos de rata hipertensa.

ABREVIATURAS

ACV	Accidente Cerebro-Vascular
ADH	Hormona antidiurética
ADP	Adenosin difosfato
AMP	Adenosin monofosfato
ATP	Adenosin trifosfato
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
AV	Auriculoventricular
CI	Cardiopatía Isquémica
CO₂	Dióxido de carbono
CPT₁	Carnitinpalmíto transferasa 1
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ENSA	Encuesta Nacional de Salud
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FC	Frecuencia cardíaca
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
GTP	Guanosín trifosfato
G1	Glut 1 en oxigenación (+O ₂)
G1N	Glut 1 en hipoxia (N ₂)
G4	Glut 4 en oxigenación (+O ₂)
G4N	Glut 4 en hipoxia (N ₂)
HA	Hipertensión Arterial
HCO₃⁻	Bicarbonato de sodio
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
LDH	Enzima láctico deshidrogenasa
mmHg	Milímetros de Mercurio

mOsmol	Miliosmoles
NaCl	Cloruro de Sodio
NO	Óxido Nítrico
NOs	Óxido nítrico sintetasa
PA	Presión arterial
PBN	Péptidos Natriurético Cerebral
PHD	Enzima Pirúvico Deshidrogenasa
PNA	Péptido Natriurético Auricular
PNC	Péptido Natriurético C
RSP	Retículo sarcoplásmico
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TO	Tyrode en oxigenación (+O ₂)
TN	Tyrode en hipoxia (N ₂)

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HA) es un importante problema de salud pública, no sólo por su alta incidencia y prevalencia, sino por su estrecha asociación con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000, 2 de cada 3 hipertensos desconoce su enfermedad, de éstos poco más de la mitad reciben tratamiento antihipertensivo y sólo el 14.6% logran el control de la presión arterial (PA). La HA, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades isquémicas del corazón, las enfermedades cerebro-vasculares y la insuficiencia renal, es la causa directa de un número importante de muertes en el país. Dentro de las causas que favorecen el desarrollo de la HA se cuentan la obesidad, el sedentarismo, el consumo de sal y el consumo excesivo de alcohol¹. Éste padecimiento afecta por igual a la población de todas las regiones del país y está lejos de ser controlado y detectado adecuadamente según los resultados que arroja la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), la cual reporta que el 43.2% de la población mayor de 20 años la padece (47.3% de mujeres y 40.3% de hombres), de los cuales el 16.5% está diagnosticada. La edad de los afectados, en la mayoría de los casos inicia en los 40 años de edad. Del grupo de hipertensos, el 69.1% tiene diabetes y el 65% tiene alto el colesterol. Las proyecciones a nivel mundial indican que para el año 2025 existirán mil 500 millones de personas que padecerán esta enfermedad, lo cual la hace un problema ya que la mayoría de las complicaciones relacionadas con la HA se pueden prevenir pero el poco conocimiento y control efectivo de la hipertensión por parte de profesionales y pacientes hacen más dramática la situación actual en cuestión de salud pública².

Dado que la HA es una enfermedad que impacta gravemente a la población mexicana es necesario el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos que sean eficaces y más seguros, por lo que el objetivo principal de este trabajo es aportar información acerca de la actividad antihipertensiva del compuesto 4-nitro-2,6-bis(piperidin-1-ilmetil) fenol (LQM-345), así como su efecto en el metabolismo del corazón. Este compuesto fue sintetizado a partir de la changrolina por el Doctor Enrique Ángeles Anguiano en el Laboratorio de Química Medicinal (LQM) ubicado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México. El efecto antihipertensivo del compuesto LQM-345 se evaluó a través de los mecanismos de captación de glucosa por parte de cardiomiocitos aislados de ratas Wistar con HA inducida mediante una dieta alta en sal (10% p/p).

2. ANTECEDENTES

2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular tiene como función principal el aporte y eliminación de gases, nutrientes, hormonas, etc. de los diferentes órganos y tejidos del cuerpo, lo que se cumple mediante el funcionamiento integrado del corazón, los vasos sanguíneos y la sangre. Este sistema se compone de sangre, corazón y vasos sanguíneos, destacando la importancia que tiene la sangre al transportar nutrientes y moléculas necesarias para el funcionamiento del organismo, dicho transporte es mediante el impulso de la misma a través de los vasos sanguíneos y el corazón, bomba que la hace circular alrededor de 100,000 Km de vasos sanguíneos, ésta actividad se realiza incluso cuando se tiene actividad física y es considerablemente mayor durante éste. El corazón está formado por un músculo con propiedades particulares que posee una gran capacidad para bombear la sangre a través del sistema cardiovascular. El miocardio, tapizado interiormente por el endocardio y exteriormente por el epicardio; lo rodea el pericardio, conjunto fibroso que lo separa de los órganos vecinos. En el interior del pericardio, el corazón está libre, y su consistencia interna varía con la edad, con la magnitud de volumen sanguíneo, así como con ciertas enfermedades que la aumentan o la disminuyen³ (Figura 1).

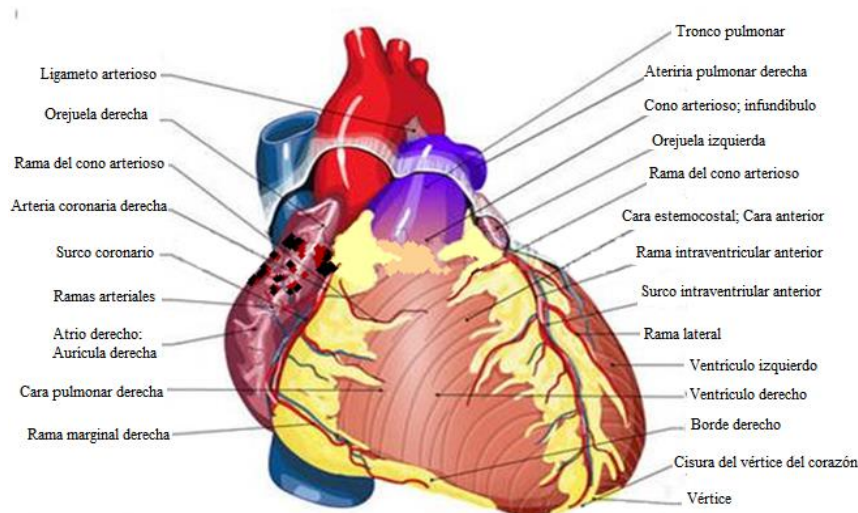


Figura 1. Morfología externa del corazón. En esta figura se muestran los principales partes externas del corazón³.

Este órgano posee una apariencia rígida durante su periodo de contracción (sístole) y se encuentra más relajado y blando durante la relajación ventricular (diástole), el gasto cardíaco es el volumen de sangre que el corazón bombea por minuto, siendo igual tanto en cavidades izquierdas como derechas³ (Figura 2).

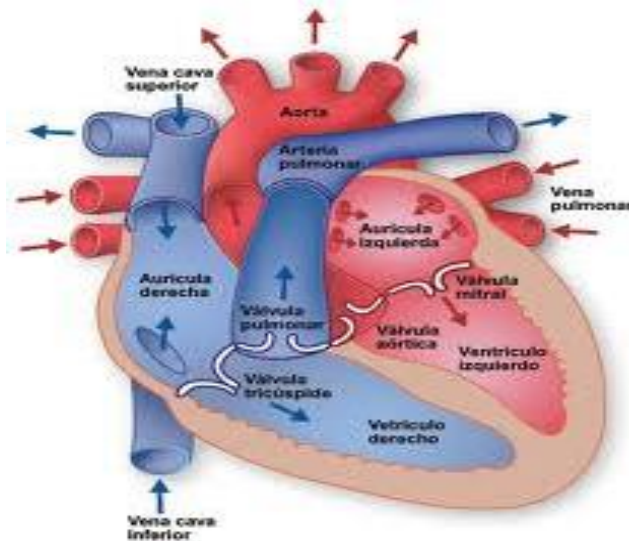


Figura 2. Sístole y Diástole del Corazón. Movimientos de contracción (sístole) y relajación (diástole) del corazón. La presión sanguínea llega al nivel máximo en la sístole y al mínimo en la diástole. Son los dos puntos de medida de la presión arterial³.

2.2 PRESIÓN ARTERIAL

La función celular se realiza en forma constante, por lo cual es necesario un continuo aporte de nutrientes y un constante drenaje de metabolitos celulares. Para que esto sea posible se necesita un flujo sanguíneo que asegure una adecuada perfusión tisular. Para manejar este flujo sanguíneo se requiere de una fuerza capaz de vencer la resistencia a la circulación. Dicha fuerza es el producto de la actividad cíclica del corazón, que determina la Presión Arterial (PA), es decir es una fuerza de distensión que empuja la pared del vaso hacia afuera, y es contrarrestada por una fuerza de contención que corresponde precisamente, a la tensión del vaso, dicha fuerza es medida en milímetros de mercurio (mmHg). Cuando las fuerzas de distensión y contención se equilibran, el radio del vaso considerado permanece constante⁴.

2.3 MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA PRESION ARTERIAL

Los ajustes en la circulación son llevados a cabo tanto por mecanismos locales, como por mecanismos generales que van a modificar el tamaño de las arterias y vasos que oponen resistencia. Los mecanismos generales pueden ser químicos y neurales; además de la variación de calibre de las arterias, modifican los depósitos de sangre en los reservorios venosos y varían la frecuencia así como el gasto cardíaco. Por otra parte los mecanismos regulan para mantener el flujo sanguíneo, a pesar de las fluctuaciones en la presión de la perfusión, y para dilatar a las arteriolas, esfínteres de capilares en los tejidos activos. Ambos actúan sinérgicamente ajustando las reacciones vasculares en todo el cuerpo.

2.3.1 Mecanismos de regulación local

A la capacidad de los tejidos para regular su propio flujo sanguíneo se refiere como autorregulación. Los cambios metabólicos que producen vasodilatación o vasoconstricción incluyen en la mayoría de los tejidos, abatimiento en la tensión de oxígeno (O_2), la osmolalidad y el pH, las alzas en la tensión de dióxido de carbono (CO_2) son más pronunciadas en la piel y en el encéfalo. Por ejemplo, las arterias y arteriolas lesionadas se contraen fuertemente, la constricción parece ser debida en parte a la liberación local de serotonina por las plaquetas que se adhieren a la pared vascular del área lesionada, así también una disminución de la temperatura del tejido produce vasoconstricción.

2.3.2 Mecanismos de regulación general

Dentro de los mecanismos de regulación general encontramos:

2.3.2.1 *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)*

El octapéptido angiotensina II (Ang II) tiene una acción vasoconstrictora generalizada; deriva de la angiotensina I (Ang I), liberada por la acción de la renina del riñón sobre el angiotensinógeno

circulante, la renina, a su vez es estimulada por la aldosterona, dicho sistema regula la PA al controlar el volumen sanguíneo regulados por hormonas y el sistema nervioso; es activado como reacción a una disminución de la presión, lo que lleva a una menor presión del riego sanguíneo renal que es percibida por los mecano-receptores o en las arteriolas aferentes al riñón; esto provoca que la pro-renina se convierta en renina, secretada por las células yuxtaglomerulares, esto se convierte en Ang II en riñones y pulmones por la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La Ang II presenta varias funciones biológicas, en especial sobre la corteza suprarrenal, incrementando la reabsorción de sodio, que aumenta el volumen sanguíneo; sobre las arteriolas generando vasoconstricción; y sobre los riñones estimulando el intercambio $\text{Na}^+\text{-H}^+$, aumentando no sólo la resorción de sodio, sino también favoreciendo la resorción de HCO_3^- (Figura 3)⁵.

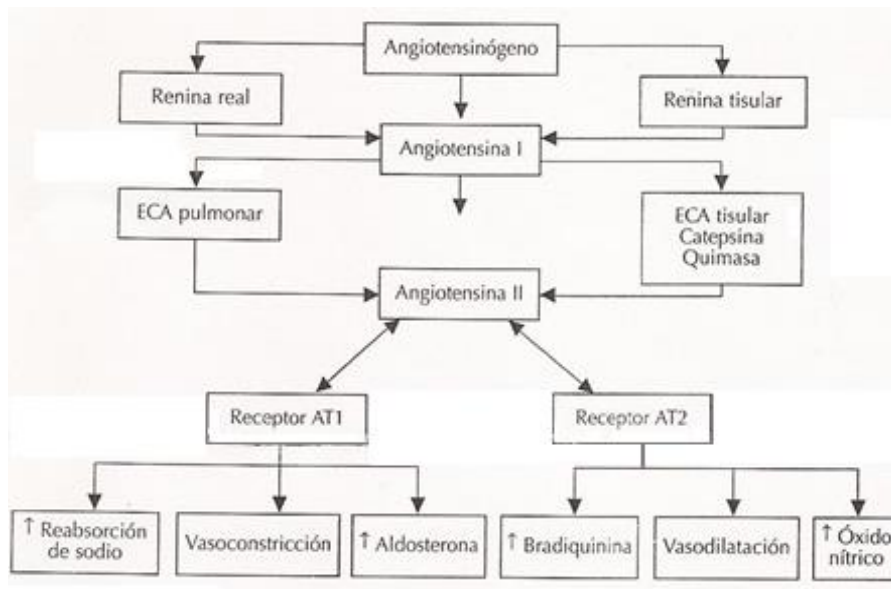


Figura 3. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Representación esquemática del sistema renina angiotensina aldosterona con sus puntos de activación a nivel sistémico y tisular⁵.

2.3.2.2 Péptidos Natriuréticos

Las hormonas polipeptídicas que están involucradas en el control del aparato cardiovascular son: el péptido natriurético auricular (PNA), liberado en aurículas y ventrículos; el péptido natriurético cerebral (PNB) liberado en ventrículos y cerebro; y el péptido natriurético C (PNC), liberado en

endotelios de vasos renales, coronarios y pulmonares, es un vasodilatador selectivo, independiente del endotelio y tiene escasa función natriurética⁶.

Los péptidos natriuréticos ejercen sus efectos biológicos ligándose a receptores específicos en las superficies celulares endoteliales, epiteliales y de las células vasculares musculares lisas; donde estimulan la acumulación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), y por la acción favorecedora de éste sobre el óxido nítrico (NO), pueden intervenir regulando el mecanismo vascular. Intervienen, conjuntamente con el NO y el GMPc, inhibiendo los efectos promotores del crecimiento sobre cardiomiocitos y fibroblastos de la noradrenalina. Estos péptidos ejercen su acción a través del incremento intracelular del GMPc, siendo ellos una de las dos principales vías de generación del mismo a partir del guanosín trifosfato (GTP). Actúan a través de las guanilatociclasas de membrana (GC-A y GC-B). La segunda vía para la síntesis del GMPc implica la activación de la óxido nítrico sintetasa (NOs), siendo el NO activador de la guanilatociclasa soluble.

Los péptidos natriuréticos son vasodilatadores e inhiben el crecimiento de las células vasculares. El PNA y el PNB liberados por el corazón ante el estiramiento miocárdico y el PNC, liberado por el endotelio, causan vasodilatación por relajación del músculo liso.

La acción diurética de los péptidos se debe a acciones hemodinámicas renales y acciones directas tubulares de los mismos. Dentro de las primeras la más importante es la de aumentar la filtración glomerular como resultado de vasodilatación de la arteria aferente y vasoconstricción de la arteria eferente. También provoca acumulación de GMPc en las células mesangiales causando relajación de las mismas y aumentando la superficie de filtración. Como acción directa tubular pueden inducir la producción de urodilatina, o responder a péptidos de la circulación general.

Ante un aumento de PA, el riñón responde aumentando la excreción de sodio y agua mediante el llamado mecanismo de *natriuresis* y *diuresis de presión*, lo que hace que la presión arterial regrese paulatinamente a sus valores normales. Este fenómeno se produce sin cambios del filtrado glomerular ni del flujo sanguíneo renal, por lo que se puede concluir que el incremento de la PA determina un descenso en la reabsorción tubular de sodio. La natriuresis se considera el punto clave de la regulación del volumen del líquido total del organismo y responde a diversos mecanismos:

- 1) El aumento de sodio al túbulo colector de la médula interna a través de una disminución de la hipertonicidad medular interna que reduce el flujo líquido hacia el asa de Henle.

- 2) El efecto inhibitorio de la captación de Na^+ al inhibir canales de sodio sensibles a la amilorida.
- 3) La estimulación sensible de la secreción a la furosemida de Na^+ y Cl^- en el túbulo colector de la médula interna. Además el PNA inhibe la inducción por Ang II del transporte de sodio y agua en el túbulo proximal, el transporte tubular de agua por antagonismo de vasopresina en el túbulo colector, y las acciones tubulares distales de aldosterona. También provoca aumento del aporte de sodio a la mácula densa inhibiendo así la secreción de renina y producción de Ang II⁷.

2.3.2.3 Barorreceptores

Los barorreceptores son terminaciones nerviosas sensibles a la distensión de la pared arterial. Se encuentran en todos los vasos de gran calibre pero los más importantes están situados en el seno aórtico, en la bifurcación carotídea y en el cayado aórtico, son mediados por el sistema nervioso simpático que se encarga de la respuesta reguladora rápida que momento a momento al ser estimulados resulta una vasoconstricción y un aumento del gasto cardíaco.

El sistema nervioso simpático, juega un papel importante en el control circulatorio por mecanismo reflejo o actuando sobre el tono vascular. Como reflejo, responde a barorreceptores con la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas produciendo vasoconstricción y aumento de la frecuencia cardíaca (FC). Participa en el ajuste rápido de la PA. Si disminuye el retorno venoso (y en consecuencia el gasto cardíaco), o baja la PA (cambio postural), se activa el reflejo simpático produciendo aumento de frecuencia cardíaca y vasoconstricción recuperando la PA. Si el estímulo disminuye, cesa la activación simpática volviendo a la situación basal. En situaciones normales, el reflejo neural sirve para aumentar la PA cuando baja y reducirla cuando sube⁸.

2.3.2.4 Cininas

El sistema de las cininas está constituido por moléculas peptídicas generadas a partir de proteínas plasmáticas denominadas cininógenos, mediante la participación de serín-proteasas específicas denominadas calicreinas. La acción de las cininas es causar contracción del músculo liso visceral,

pero relajan el músculo liso de los vasos y aumentan su permeabilidad, son vasodilatadores potentes y parecen formarse durante la secreción activa de las glándulas sudoríparas, salivales y porción exocrina del páncreas. El ejemplo más representativo de esta familia es el nanopéptido de bradiginina que se forma en el plasma y el decapeptido lisilbradiginina que se forma en los tejidos⁵.

2.3.2.5 Sustancias con propiedades vasoconstrictoras y vasodilatadoras

La actividad del corazón y el tono de la musculatura de los vasos sanguíneos son regulados por sustancias transportadas por la sangre y que actúan en estrecha coordinación con los mecanismos nerviosos. Estas sustancias provienen de órganos especiales (por ejemplo, de ciertas glándulas endocrinas, de los músculos esqueléticos durante su contracción), o bien, son productos del metabolismo aumentado de las células.

La adrenalina, hormona producida por la médula suprarrenal, es de gran importancia para la regulación circulatoria. Tiene un potente efecto vasoconstrictor sobre extensos territorios (piel, órganos de la digestión y vísceras en general) y una intensa acción cardioestimulante, similar a la de los nervios simpáticos. En algunas regiones del organismo, sin embargo, su acción es débil y en los músculos esqueléticos produce vasodilatación intensa. No obstante, su acción vasoconstrictora predomina y se acompaña de cardioestimulación. Aumenta, por consiguiente, la resistencia periférica, el volumen-minuto cardíaco y, por lo tanto, la PA.

La noradrenalina suprarrenal es otra sustancia vasoconstrictora de importancia fisiológica. Ejerce un intenso efecto vasoconstrictor generalizado, con la excepción de las arterias coronarias, en las cuales induce vasodilatación. A diferencia de la adrenalina, no tiene efecto sobre el miocardio. Debido a su acción vasoconstrictora eleva la PA y esto a su vez induce bradicardia por mecanismos reflejos (estimulación de receptores aórticos y carotídeos).

La serotonina, produce vasoconstricción local y vasodilatación general. Es producida en cantidades reducidas, especialmente por las células de la mucosa gastrointestinal y por las plaquetas sanguíneas. Tiene un marcado efecto vasoconstrictor sobre los capilares pulmonares, causando elevación de la PA pulmonar que puede aumentar 10 veces sobre su valor normal. En las hemorragias esta acción vasoconstrictora es importante y contribuye a detener la pérdida de sangre.

Sin embargo, no se ha logrado precisar el papel que juega normalmente en la regulación circulatoria.

La vasopresina, una hormona producida por el hipotálamo y entregada por el lóbulo posterior de la hipófisis, tiene, como su nombre lo indica, una acción vasoconstrictora generalizada y produce consecuentemente aumento de la PA. Dado que para obtener este efecto se requieren cantidades mayores de la hormona que las producidas en el organismo humano, es poco probable que intervenga en la regulación fisiológica de la PA o en la regulación del flujo sanguíneo a los diferentes órganos.

Entre las sustancias vasodilatadoras, la acetilcolina es la sustancia neurotransmisora parasimpática que inyectada por vía venosa produce bradicardia, vasodilatación generalizada de corta duración y descenso de la PA. Pero su función, como factor humoral de la regulación cardiovascular, no ha sido demostrada.

Algunas sustancias producidas en el metabolismo tisular (ATP, ADP, AMP, adenosina, ácido láctico y otras), causan vasodilatación en los músculos estriados. Estas sustancias no actúan directamente sobre las fibras musculares de los vasos, sino sobre receptores especiales de la pared vascular, producen sus efectos por vía refleja.

La histamina, que se produce en los tejidos bajo el efecto del frío, calor, irritación mecánica, tiene capacidad vasodilatadora apreciable.

Cabe mencionar también la bradiquinina, producida bajo el efecto de estímulos en las glándulas salivales, que tiene un intenso efecto vasodilatador local y aumenta al mismo tiempo la permeabilidad capilar⁹.

Tabla 1. Sustancias producidas por el endotelio vascular con mayor actividad vasoconstrictora y vasodilatadora

VASODILATADORES	VASOCONSTRICTORES
Óxido Nítrico Factor hiperpolarizante derivado del endotelio Prostraciclina Bradicinina, Acetilcolina, Serotonina, Histamina, Sustancia P, Péptido natriurético tipo C	Endotelina Angiotensina II Tromboxano A ₂ Endoperóxidos Prostaglandina H ₂ , Superóxido

2.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HA) se define como el registro sostenido de valores mayores de 130/85 mmHg para la tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Tiene como órganos blanco el corazón, la pared arterial, el cerebro, la retina y el riñón. Es resultado del aumento del tono del músculo liso de los vasos periféricos que produce una mayor resistencia arteriolar y disminución de la capacidad del sistema venoso; se presenta frecuentemente y si no se trata eficazmente aumenta en gran medida la probabilidad de trombosis coronaria, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. Hasta alrededor del año 1950 no existía ningún tratamiento eficaz¹⁰.

2.5 EPIDEMIOLOGÍA

La ENSA 2000, estimó una prevalencia del 35.05% de HA, es decir, que en México existen 15.2 millones de personas que tienen HA entre los 20 y 69 años, sin embargo a partir de los 50 años la prevalencia supera el 50%, siendo mayor en las mujeres debido a deficiencias hormonales como menopausia. El incremento en la prevalencia se debe a varios factores como son: el aumento de la población en riesgo, mayor esperanza de vida, obesidad, tabaquismo, diabetes, factores genéticos, entre otros¹¹.

También de acuerdo a este estudio, de todos los pacientes hipertensos, sólo el 39% tenía diagnóstico médico previo y el 61% lo ignoraba. A su vez, de los pacientes con diagnóstico previo

sólo el 46.9% se encontraba bajo tratamiento médico al momento de la entrevista, mientras que el 53.1% a pesar de saberse hipertenso, no tomaba tratamiento. De los hipertensos con tratamiento farmacológico, el 23.9% se encontraban controlados (<140/90 mmHg).

Además la ENSA 2000, informó que la prevalencia de HA en la República Mexicana es del 30%, es decir, uno de cada dos mexicanos la padece, por lo que es la primera causa de morbilidad y mortalidad del adulto entre 20 y 60 años¹².

La HA forma parte de un síndrome que incluye alteraciones metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad central y diabetes tipo 2), hiperactividad del tono adrenérgico, modificaciones en la reabsorción renal de sodio. Todo este complejo de alteraciones es conocido como síndrome metabólico¹³ (Figura 4).

Síndrome de Hipertensión Arterial

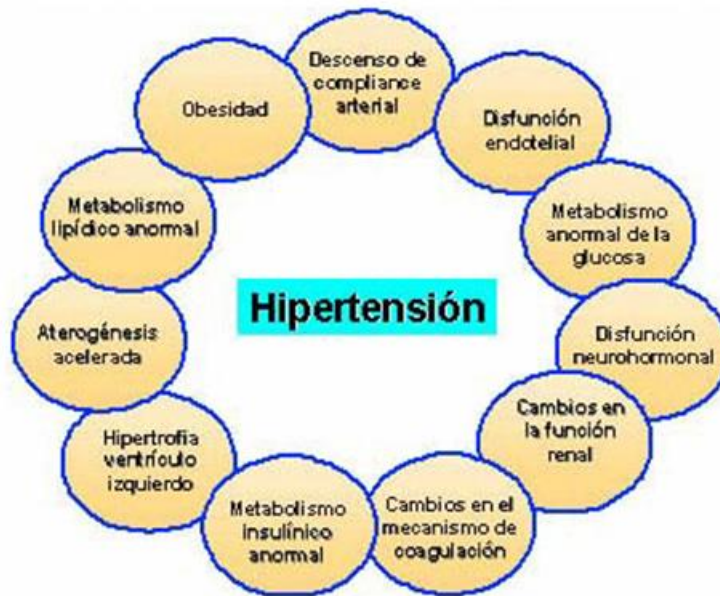


Figura 4. Alteraciones metabólicas ocasionadas por la HA¹³.

La HA es un trastorno preocupante por las lesiones que puede causar en el corazón, encéfalo, retina y riñones, sino se controla, las consecuencia medicas de no tratarla, consideradas en términos de

tasa de mortalidad y morbilidad¹⁴, se manifiesta dando lugar a un riesgo tres veces superior de padecer enfermedad coronaria, fallos cardíacos y accidentes cardiovasculares en general¹⁵.

En el año 2003 se notificaron 435,579 casos nuevos de HA con una tasa de 41.9/10,000 habitantes. Se observó el incremento con respecto al 2001 en donde se notificaron 371,443 casos y en 2002 con 390,664 casos¹². En el mundo cada 4 segundos ocurre un infarto agudo de miocardio, cada 5 segundos un evento vascular cerebral¹³. En México, en la población adulta (20 a 69 años) hay más de 17 millones de hipertensos, más de 14 millones de dislipidémicos, más de 6 millones de diabéticos, más de 35 millones de adultos con sobrepeso y obesidad y más de 15 millones con grados variables de tabaquismo¹⁶.

Nuestra pirámide poblacional determina que la mayoría de nuestros adultos (65%) tienen menos de 55 años y a pesar de que la prevalencia en porcentaje de los factores de riesgo cardiovascular es mayor después de los 40 años; en datos absolutos el número de millones portadores de estos factores de riesgo, se ubica en la población económicamente activa, con consecuencias devastadoras, tanto sociales, económicas y de calidad de vida. Así las afecciones cardiovasculares, caen dentro del rubro de gastos catastróficos¹².

Durante 2007, en México, poco más de 87 mil personas fallecieron a causa de alguna enfermedad del corazón. En el mundo, las enfermedades cardiovasculares cobran 17.5 millones de vidas al año. Principalmente, en la población de 65 años y más, se manifiestan las enfermedades cardiovasculares¹⁷.

2.6 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HA se puede clasificar de tres maneras distintas: ¹⁸

2.6.1 Clasificación etiológica: Primaria y Secundaria

La *hipertensión primaria*, idiopática o esencial es el aumento persistente en la presión sanguínea que no puede atribuirse a una causa orgánica específica, afecta a un 90-95% de los pacientes hipertensos, aparece en pacientes de más de 50 años si existen habitualmente antecedentes familiares de hipertensión.

La *hipertensión secundaria* afecta a un 5-10% de los pacientes hipertensos, es aquella en la que se conoce la causa que la provoca. Dicha causa puede ser muy variada, siendo la más frecuente la *vásculo-renal*, es decir, la producida como consecuencia de una falta de flujo a nivel de uno de los dos riñones, por arterioesclerosis o por una malformación vascular que desencadena una HA en respuesta a la señal de la mala perfusión que recibe el riñón²⁰.

2.6.2 Clasificación por el nivel de la lectura de la PA

Tabla 2. Clasificación de la PA por el nivel de PA sistólica y diastólica ^{16, 18}.

PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	NIVEL DE PRESIÓN ARTERIAL
< 85	<130	Presión arterial normal
85-89	130-139	Presión arterial normal alta
90-99	140-159	Hipertensión arterial ligera (estadio I)
100-109	160-179	Hipertensión arterial moderada (estadio II)
>100	>180	Hipertensión arterial severa (estadio III)

2.6.3 Clasificación por importancia de las lesiones orgánicas:

Los órganos cuya estructura y función se ven alterados a consecuencia de la hipertensión arterial no tratada o no controlada, se denominan órganos blanco: sistema nervioso central, arterias periféricas, corazón y riñones, principalmente.

2.6.3.1 *Sistema nervioso central*

- * Retinopatía hipertensiva: vasoespasmo, aumento de brillo arterial, cruces arterio-venosos patológicos (signo de Gunn), hemorragias, exudados, papiledema.
- * Trombosis retinianas venosas y arteriales.
- * Leucaraiosis: lesiones microvasculares discretas a nivel periventricular cerebral (valorables por tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear).
- * Accidente cerebrovascular trombótico o embólico.
- * Accidente cerebrovascular hemorrágico con hematoma intracerebral.
- * Encefalopatía hipertensiva, deterioro de la alerta y cognición sin focalización neurológica durante el curso de una urgencia hipertensiva.
- * Demencia de origen vascular: como consecuencia de múltiples infartos del sistema nervioso central.

2.6.3.2 *Arterias periféricas*

- * Disfunción endotelial crónica, con vasoconstricción inapropiada, liberación de especies reactivas de oxígeno, inflamación, aumento de actividad protrombótica y reducción de la fibrinólisis.
- * Arterioesclerosis, engrosamiento y pérdida de elasticidad de las paredes arteriales.
- * Aterosclerosis (depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias) progresiva de grandes vasos, en especial de vasos cerebrales, aorta, coronarias y arterias de los miembros inferiores, generando hipoperfusión crónica subclínica o sintomática.
- * Aneurismas, complicados eventualmente con disección y/o ruptura, especialmente a nivel de aorta torácica.

2.6.3.3 Corazón

- * Hipertrofia ventricular izquierda: en inicio hay engrosamiento parietal sin incremento de la masa ventricular total (remodelado concéntrico); luego se desarrolla hipertrofia concéntrica, que podría llegar a fase dilatada (hipertrofia excéntrica).
- * Fibrosis miocárdica, como parte del proceso de hipertrofia, con deterioro de la distensibilidad parietal y de las propiedades elásticas del miocardio contráctil.
- * Isquemia microvascular coronaria, principalmente por la disminución de densidad en la red capilar y disfunción endotelial de los vasos remanentes.
- * Infarto agudo miocárdico
- * Disfunción diastólica ventricular izquierda, a consecuencia de isquemia, hipertrofia y fibrosis ventricular, que conducen a anomalías regionales y globales de la relajación y, en fases más avanzadas, de la distensibilidad.
- * Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) global; como consecuencia de la falla ventricular izquierda hay además compromiso secundario del hemicardío derecho, con dilatación de cámaras e hipertensión arterial pulmonar secundaria.
- * Valvulopatías degenerativas de hemicardío izquierdo, en especial de las válvulas mitral (insuficiencia) y aórtica (estenosis y/o insuficiencia)
- * Arritmias ventriculares, como consecuencia de fibrosis, lesión o isquemia.

2.6.3.4 Riñones

- * Microalbuminuria, marcador temprano de nefropatía y factor independiente de riesgo de morbimortalidad cardiovascular.
- * Fibrosis túbulo intersticial del parénquima renal.
- * Glomerulosclerosis focal y difusa con pérdida de nefronas, como consecuencia de hipertensión intraglomerular crónica.
- * Isquemia renal crónica debida a aterosclerosis acelerada de las arterias renales.
- * Infarto renal, por ateromatosis de arterias renales o embolia.

* Reducción de la tasa de filtrado glomerular, por la pérdida de masa de nefronas funcionales, proceso progresivo que se ve acelerado en hipertensos y más aún en presencia de diabetes mellitus.

* Insuficiencia renal crónica como evento terminal²⁰.

2.7 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se define factor de riesgo vascular como aquella situación o circunstancia que se asocia estadísticamente, con mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares¹⁴. Un factor de riesgo puede estar implicado en la etiopatogenia de la enfermedad o asociarse con la misma¹⁵. Para que se le pueda atribuir un papel etiológico son necesarias varias premisas: que sea anterior al comienzo de la enfermedad, que exista una relación entre la intensidad del factor de riesgo y la patología cardiovascular, que dicha relación persista en las diferentes poblaciones estudiadas y que se demuestre una reducción en la prevalencia de la enfermedad al disminuir o eliminar dicho factor de riesgo²⁰.

Los principales factores de riesgo en la evaluación de la HA son los siguientes:

2.7.1 Alcohol

Un grado elevado de consumo de alcohol puede causar otros trastornos cardíacos y se asocia a un aumento del riesgo de Accidente Cerebro-Vascular (ACV) en especial después de un consumo puntual excesivo, así como a unas cifras más altas de PA y a un mayor riesgo de lesiones no vasculares. En los consumidores regulares de alcohol se reduce el riesgo de cardiopatía isquémica (CI)²⁰.

2.7.2 Diabetes, hiperinsulinemia e hiperglucemia.

La diabetes eleva de forma característica el riesgo relativo de muerte por CI y ACV en unas tres veces. Además en los individuos sin diabetes se han observado que el riesgo de CI está relacionado de manera directa y continua con las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina ²¹.

2.7.3 Edad y género

El riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aumenta de manera constante a medida de que avanza la edad y es mayor en hombres que en las mujeres, aunque esta diferencia disminuye al aumentar la edad de las mujeres y es mayor para la cardiopatía isquémica que para el accidente cerebro-vascular. La prevalencia de HA en el varón aumenta progresivamente hasta los 70 años que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres, el incremento mayor se produce alrededor de los 50 años, después de la menopausia, aumentando progresivamente hasta los 80 años²².

2.7.4 Enfermedad cardiovascular preexistente

Los antecedentes de enfermedad cardiovascular clínicamente manifestada, constituyen un factor predecible específicamente importante para el futuro riesgo del desarrollo de episodios cardiovasculares graves. En los pacientes con antecedente de infarto de miocardio o angina inestable, la incidencia anual de infartos o de muerte por CI es igual o superior a un 4% y el riesgo de otros episodios cardiovasculares que suponen un 1 o 2% adicional²³.

2.7.5 Herencia

Cuando se hereda de padres a hijos origina una tendencia o predisposición a desarrollar cifras elevadas de PA. Se desconoce su mecanismo exacto pero la experiencia acumulada demuestra que

cuando una persona tiene un progenitor o ambos son hipertensos, las posibilidades de desarrollar hipertensión son el doble que las de otras personas con ambos padres sin problemas²⁴.

2.7.6 Obesidad

El aumento del índice de la masa corporal se asocia a un incremento del riesgo de CI. El riesgo asociado con la obesidad se debe a gran parte a una elevación de PA, aunque también es posible que intervenga la reducción de colesterol y el aumento en los niveles de glucosa e insulina.

2.7.7 Origen étnico

El origen étnico tiene también una intensa asociación con el riesgo de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes, los individuos de raza negra tienen el doble de posibilidades de desarrollar hipertensión que los individuos de raza blanca.

2.7.8 Tabaquismo

El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de CI y de ACV a todas las edades, pero tiene especial importancia en las personas jóvenes. En los varones de menos de 65 años, el tabaquismo aumenta el riesgo de muerte cardiovascular al doble, mientras que en los hombres de edad igual o superior a 85 años el riesgo aumentaba tan sólo en 20%²⁵.

2.7.9 Hábitos dietéticos

Dentro de los factores etiopatogénicos implicados en la HA, los hábitos dietéticos tienen un papel importante, fundamentalmente los que se relacionan con un excesivo consumo de calorías, grasas saturadas y proteínas; así como el déficit de ingesta de calcio, potasio, magnesio o fibra. El alto

consumo de sal está involucrado de manera directa en la elevación de la PA lo que provoca un cuadro de hipertensión.

La HA sensible a la sal se define como el incremento de la PA media mayor de 10 mmHg al ingerir una dieta alta en sodio. La sensibilidad a la sal implica una alteración en la relación presión arterial-excreción de sodio o “natriuresis de presión”, la cual requiere una PA más alta para mantener la excreción normal de sal.

Los individuos con HA tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. Varias características demográficas, fisiológicas y genéticas diferencian a individuos hipertensos. Entre estas características, se encuentra la sensibilidad a la sal, la cual ha sido asociada con un mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria y bloqueo del descenso nocturno de la presión arterial (“no-dipping”). En cerca del 50% de los pacientes hipertensos esenciales, la HA es sensible a la sal, esta característica se acentúa, su frecuencia aumenta con la edad y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y de nefropatía.

Algunos factores asociados con la retención de sodio pueden dividirse en dos grupos: aquellos que reducen la filtración de sodio y por el otro lado, los que aumentan la reabsorción de sodio. Este último grupo, puede ser de tres tipos: 1) aumento en la expresión de mediadores vasoconstrictores (Ang II, aldosterona e hiperactividad del sistema nervioso simpático), 2) disminución en la expresión de factores vasodilatadores (NO, medulipina, kalikreínas, dopamina y prostaglandinas vasodilatadoras) y 3) regulación y/o expresión alterada de los canales de sodio en los túbulos renales²⁶.

2.8 ACCIONES PREVENTIVAS CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La prevención y el control de la HA se consigue, en la mayoría de los casos, haciendo modificaciones en el estilo de vida de las personas. Algunas acciones que ayudan a prevenir y controlar esta enfermedad son:

2.8.1 Control del peso corporal

Para una buena salud, es importante tener un peso corporal adecuado. El exceso de peso (obesidad) puede ocasionar graves problemas para la salud, como la HA, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares.

2.8.2 Incremento de la actividad física

Es conocido que una actividad física aeróbica sistemática favorece el mantenimiento o la disminución del peso corporal con un consiguiente bienestar físico y psíquico del individuo. El ejercicio aeróbico regular reduce el riesgo de CI. Este beneficio puede deberse en parte a los efectos de reducción de la PA que tiene el ejercicio físico, aunque también es posible que el ejercicio active otros factores metabólicos, entre los que se encuentran una disminución del colesterol. Se recomiendan ejercicios aeróbicos (correr, montar bicicletas, trotes, natación) de 45 a 60 minutos al día, tener actividad física moderada la mayoría de los días de la semana, una caminata rápida de 100 m (una cuadra) de aproximadamente 80 pasos por minuto, o bien, caminar durante 40 a 50 minutos.

2.8.3 Evitar o disminuir la ingestión de alcohol

Se ha demostrado el daño de la excesiva ingesta de alcohol y su asociación en la aparición o complicación de diversas enfermedades. Las bebidas alcohólicas proporcionan energía desprovista de otros nutrientes.

2.8.4 Eliminar el hábito de fumar

El tabaquismo es un reconocido e importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y su asociación a la HA ha sido demostrada como uno de los factores modificables, por lo que el personal de salud debe realizar todos los esfuerzos por incorporar conocimientos sobre técnicas

educativas antitabaco y favorecer la aplicación de acciones en servicios especializados con este propósito.

2.8.5 Disminuir la ingestión de sal (NaCl)

La relación entre el sodio y la HA es compleja y no se ha llegado a un acuerdo, debido a la interacción de otros factores. La mayoría de los vegetales y frutas frescas contienen cantidades insignificantes de sodio y pueden emplearse libremente en la dieta hiposódica ligera. Las frutas y las verduras contribuyen a la salud cardiovascular gracias a su alto contenido en vitaminas, sales minerales, fibra y antioxidantes²⁷.

2.9 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El objetivo del tratamiento es la recuperación de la esperanza y calidad de vida de los hipertensos, recordando que no se trata de las cifras de la PA, sino el riesgo que ellas representan. El costo económico del tratamiento de esta enfermedad es alto, pero mayor es el de sus complicaciones. El costo de no tratar la HA es mayor que el de su tratamiento correcto.

La elección del tratamiento farmacológico se sustenta en el análisis individual de la HA, la gravedad y el tiempo de evolución, así como las condiciones clínicas asociadas, tales como índice de masa corporal, valoración del metabolismo de carbohidratos y lípidos, función renal, disfunción eréctil y microalbuminuria.

La elección del tratamiento farmacológico ideal es aquel que disminuya las cifras de PA lo más pronto posible hasta alcanzar los valores óptimos de acuerdo con el nivel de riesgo de cada paciente, con dosis terapéuticas que permitan alcanzar el efecto ideal y reducir al máximo sus efectos colaterales. Es necesario esperar un mínimo de cuatro semanas para evaluar la respuesta terapéutica efectiva antes de modificar la terapia antihipertensiva; además se recomienda el uso de medicamentos de acción prolongada con efectos cercanos o mayores a las 24 horas para favorecer

la adherencia al tratamiento y evitar la variabilidad de la PA. Si no se logra el objetivo terapéutico, se prefiere combinar con otro medicamento en lugar de aumentar la dosis del primero²⁸.

En la actualidad se utilizan nueve familias de fármacos clasificados según su mecanismo de acción para el control de la HA (Tabla 3).

Tabla 3. Fármacos utilizados para el tratamiento de la HA clasificados según su mecanismo de acción.

*Antagonistas del Receptor AT ₁ de la angiotensina II (ARA II)	*Bloqueadores de los receptores Adrenérgicos α	*Hipotensores de acción central
*Bloqueadores de canales de calcio o Calcio-antagonistas	*Bloqueadores de los receptores Adrenérgicos β	*Vasodilatadores
*Bloqueadores directos de renina	*Diuréticos	*Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

2.9.1 Antagonistas del receptor AT₁ de la angiotensina II (ARA II)

Estos medicamentos se unen de manera competitiva al receptor AT₁ de la Ang II con gran afinidad. El bloqueo de los receptores AT₁ de manera directa causa vasodilatación, reduce la secreción de la vasopresina y reduce la producción y secreción de aldosterona. El efecto combinado es una reducción en la presión sanguínea²⁸.

Los ARA II parecen tener el mismo efecto de los inhibidores de la ECA aunque su acción hipotensora se inicia más gradualmente, incluso puede tardar más de dos semanas en alcanzar su

efecto máximo, por lo que cuando el paciente no tolera los inhibidores ECA se puede iniciar un tratamiento con un ARA II. Los antagonistas clínicamente útiles son de carácter no peptídico, lo que les denota una biodisponibilidad aceptable, una duración de acción mantenida reduciendo la PA a valores normales en aproximadamente en la mitad de los pacientes y sus efectos se ven potenciados por el uso de los diuréticos²⁹.

2.9.2 Bloqueadores de canales de calcio o calcioantagonistas

Los calcioantagonistas son potentes vasodilatadores con capacidad de mejorar la función endotelial en pacientes hipertensos. Son agentes muy eficaces, con propiedades que confieren nefroprotección. Esta clase es muy heterogénea en cuanto a sus beneficios a nivel renal, ya que la distribución de los canales de Ca^{2+} a nivel intrarrenal es variable y hay efectos diferentes en la permeabilidad de la membrana glomerular, reducción de la presión transcápilar y autorregulación renal. Estos medicamentos se recomiendan cuando los fármacos de primera elección están contraindicados o no son eficaces²⁹.

La concentración intracelular del calcio es importante para mantener el tono del músculo liso y la contractilidad del miocardio. El calcio entra a las células musculares a través de canales especiales sensibles al voltaje; esto desencadena la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico (RSP) y la mitocondria y con ello se incrementa el nivel citosólico de calcio. Los antagonistas del canal de calcio suprimen la entrada de calcio al unirse a los canales tipo L en el corazón y el músculo liso de los vasos coronarios y periféricos. Esto ocasiona relajación del músculo liso y dilatación de las principales arteriolas²⁵.

Los bloqueadores del calcio se dividen en tres clases desde el punto de vista químico, diferentes propiedades farmacocinéticas, sitios de acción e indicaciones clínicas.

* *Difenilalquilaminas*: el verapamilo inhibe el potencial de acción de las regiones superior y media del nodo auriculoventricular (AV), es decir, disminuye la conducción del impulso eléctrico a lo largo del nodo AV, en donde la despolarización depende del calcio. El verapamilo se fija a los canales lentos de calcio deformándolos, lo que impide la entrada de calcio, con lo que actúa sobre los mecanismos iónicos que regulan el automatismo. La reducción de los niveles de calcio intracelular afecta el mecanismo contráctil del tejido del miocardio produciendo una dilatación. El

mismo efecto en las células del músculo liso vascular, con la consiguiente vasodilatación, reduce las resistencias periféricas y por tanto la postcarga.

* *Benzotiazepinas*: el diltiacem afecta las células cardíacas y las células musculares lisas de los vasos, además de un efecto inotrópico negativo menos pronunciado a nivel cardíaco. A diferencia del verapamilo, éste se une a un sitio diferente de la subunidad α_1 , del canal de calcio, actúa sobre el tejido del nodo y por tanto posee un efecto terapéutico en la taquicardia supraventricular. Disminuye la frecuencia sinusal e inhibe la contractilidad del miocardio. Estas propiedades, además de su función vasodilatadora periférica, dan lugar a una notoria reducción de los requerimientos de oxígeno del miocardio.

* *Dihidropiridinas*: actúan en el sitio de la subunidad α_1 (sitios N), por ello comparten la propiedad de antagonizar el canal de calcio. Ejercen un efecto inhibitorio de mayor consideración sobre el músculo liso vascular, en comparación con el miocardio aunque en diferente grado, por lo cual se les considera selectivas a nivel vascular. La nifedipina es el prototipo de las dihidropiridinas que provoca inmediata vasodilatación para controlar la hipertensión grave y sus primeros ataques del vasoespasmo coronario. La vasodilatación periférica precipita una activación adrenérgica refleja rápida acompañada de taquicardia, así como una estimulación del sistema renina-angiotensina³⁰.

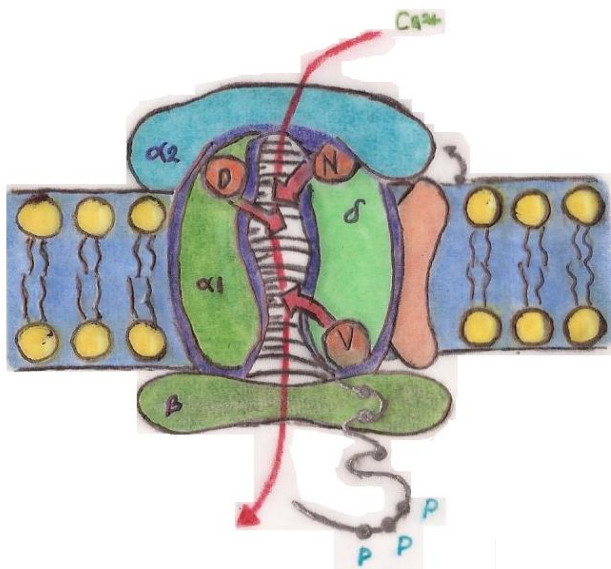


Figura 5. Modelo esquemático del canal de calcio. Modelo molecular propuesto por la subunidad α_1 , el canal de calcio con los respectivos sitios de unión para la nifedipina (N) diltiacem (D) y verapamilo (V). Se considera que todas las dihidropiridinas se unen en el mismo sitio que la nifedipina. La P indica el sitio donde ocurre la fosforilación en respuesta del AMPc el cual aumenta la probabilidad de abertura del canal de calcio²⁹.

2.9.3 Bloqueadores directos de renina

Durante muchos años se ha intentado bloquear tempranamente o suprimir la activación del SRAA. El aliskiren es el primer inhibidor directo de renina que ha demostrado ser tan eficaz en la reducción de la PA como un inhibidor de la ECA o un ARA II. Recientemente ha sido aprobado en México. Al igual que con todos los bloqueadores del SRAA, Aliskiren inhibe la liberación de aldosterona y por lo tanto disminuye el intercambio de Na^+ - K^+ en el túbulo contorneado distal; del mismo modo que con los inhibidores de la ECA y ARA II, puede presentarse retención de potasio e hipercalcemia, por lo que se deberá tener precaución en el uso concomitante con ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, ARA II o en estados de hipercalcemia (Tabla 4).

2.9.4 Bloqueadores de los receptores adrenérgicos α

Los bloqueadores de los receptores adrenérgicos α_1 producen una inhibición de la vasoconstricción mediada por los receptores adrenérgicos α_1 , disminuyendo las resistencias periféricas y la presión venosa. Esto se ve regulado por el bloqueo de la unión de las catecolaminas a los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos, inhibiendo la vasoconstricción mediada por éstas e induciendo por tanto la vasodilatación⁹. Son sustancias de gran heterogeneidad estructural que muestran afinidad estereoquímica por los receptores α adrenérgicos e inhiben tanto la actividad simpática endógena en su manifestación α -adrenérgica, como la acción de los fármacos agonistas α -adrenérgicos¹⁶.

Algunos bloqueadores α -adrenérgicos se comportan como agonistas parciales: estimulan o bloquean el receptor α -adrenérgico en función de la existencia y concentración de otros agonistas con mayor o menor actividad intrínseca que ellos mismos. Al distinguir dos familias de receptores α -adrenérgicos, se han diferenciado también antagonistas con mayor afinidad por uno u otro subtipo. Dichos antagonistas producen, de manera específica, el fenómeno denominado inversión de la respuesta a la adrenalina, ya que al bloquear la actividad de α_1 se mantiene la actividad de β_2 vasodilatadora; en cambio sólo reducen o inhiben (pero no invierten) la respuesta hipertensiva a la noradrenalina (Figura 6).

El prazosín, oxazosín y terazosín suprimen en forma competitiva a los receptores adrenérgicos α_1 . Disminuyen la resistencia vascular periférica y la PA al relajar el músculo liso arterial y venoso. Estos medicamentos producen un cambio mínimo en el gasto cardíaco, perfusión renal y filtración

glomerular. Por tanto, no producen taquicardia a largo plazo ni aumento de la liberación de renina²².

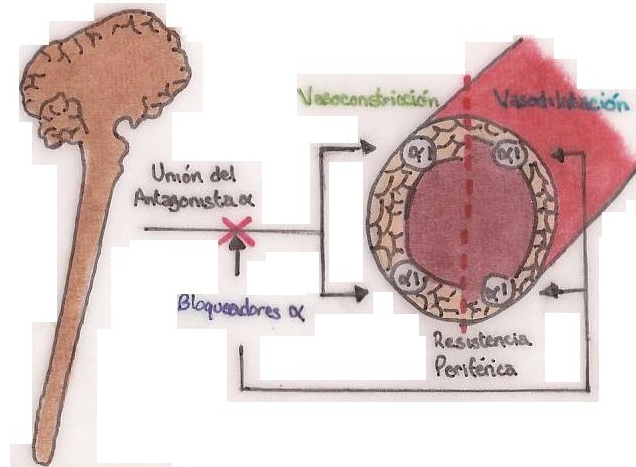


Figura 6. Mecanismo de acción de los fármacos bloqueadores de receptores α . Las catecolaminas de la médula suprarrenal afectan a la resistencia de los vasos regulado por el bloqueo de la unión de las catecolaminas a los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos, inhibiendo la vasoconstricción mediada por éstas e induciendo por tanto la vasodilatación.

2.9.5 Bloqueadores de los receptores adrenérgicos β

Los bloqueadores β atenúan la PA sobre todo por reducción del gasto cardíaco, también disminuyen la actividad simpática del sistema nervioso central e inhibe la liberación de renina por los riñones, con lo que aminora la formación de Ang II y la secreción de aldosterona²². Existen dos tipos de receptores β adrenérgicos en base a su respuesta a las catecolaminas. Los receptores β_1 predominan fundamentalmente en el tejido cardíaco cuya activación produce taquicardia, aumento de la contractilidad y excitabilidad miocárdica; los receptores β_2 inducen dilatación arteriolar sistémica y se encuentran sobre todo en el pulmón y vasos. Ambos receptores producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas. Reducen las resistencias vasculares periféricas por un mecanismo mixto en el que está implicado los receptores β_2 -presinápticos, una acción central (reajuste de los barorreceptores), la inhibición de la secreción de renina y un aumento de la síntesis vascular de prostaglandina I_2 y NO. Así pues, su efecto antihipertensivo se debe a varios mecanismos, siendo los más importantes:

- *Disminución de gasto cardíaco*
- *Inhibición de la actividad de renina plasmática*

La disminución del gasto cardíaco trae consigo un aumento de las resistencias periféricas los primeros días de tratamiento, pero este fenómeno reflejo sufre un acomodo en días, volviendo a un estado basal las resistencias periféricas mientras que el gasto cardíaco sigue bajo.

El bloqueo de los receptores β_1 de las células yuxtaglomerulares del riñón inhibe la liberación de renina. La inhibición de la renina plasmática trae consigo una disminución de Ang I y Ang II, cuestión que puede ser útil en el tratamiento de hipertensos con niveles elevados de renina, serían pues más útiles en pacientes jóvenes que en ancianos, ya que la actividad de renina plasmática en los primeros está más elevada³⁰. El prototipo de bloqueador β es el propranolol, que actúa a nivel de los receptores β_1 y β_2 . Algunos nuevos medicamentos como el atenolol y el metoprolol son selectivos para los receptores β_1 ²⁶; una de sus ventajas es que tienen efecto aditivo en la reducción de la PA con la mayoría de agentes antihipertensivos, sí el paciente tiene frecuencia cardíaca basal mayor de 80 mmHg por minuto (Figura 7). Los inconvenientes son su efecto negativo tanto en el metabolismo de carbohidratos como de lípidos y la mayor tendencia a la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus, además de presentar efectos adversos²⁹ (Tabla 4).

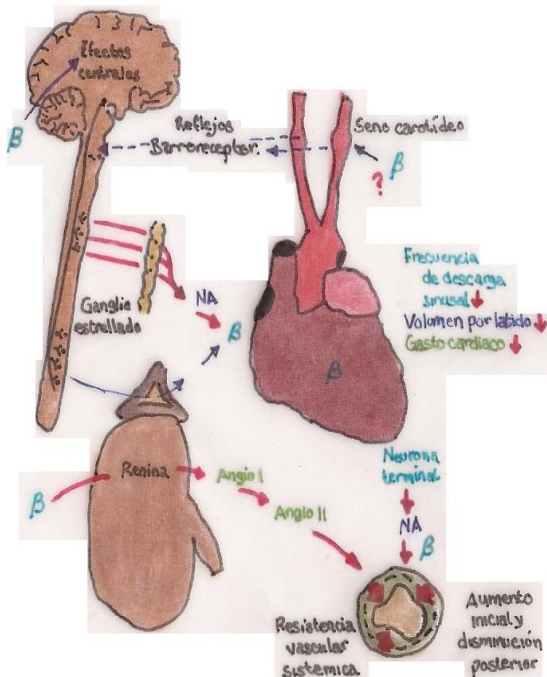


Figura 7. Posibles sitios de acción de bloqueadores de receptores β . Noraadrenalina (NA), Adrenalina (A), Angiotensina II (Ang II)²⁹.

2.9.6 Diuréticos

La retención de sodio con la consecuente sobrecarga de líquido extracelular es una de las principales causas de HA en pacientes con daño renal. Los diuréticos actúan, principalmente, disminuyendo la reabsorción tubular de sodio, revirtiendo la expansión de volumen y disminuyendo la PA²⁹.

Los diuréticos utilizados para el tratamiento de la hipertensión son las tiazidas y su derivado, la clortalidona, los diuréticos del asa y los ahorradores de K⁺. Si bien todos incrementan la pérdida de sal y agua con la siguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo, otros actúan diferente a nivel renal. En lo que se refiere a la acción hipotensora, la diferencia principal entre ellos estriba en que las tiazidas precisan de una función renal aceptable para tener efecto, mientras los diuréticos del asa incluso pueden actuar como función renal disminuida.

La acumulación de ácidos orgánicos endógenos en la insuficiencia renal, da lugar a un bloqueo del propio transporte tiazídico en el túbulo proximal, con pérdida de la respuesta; pero las tiazidas poseen una eficacia hipotensora superior a la de los diuréticos de asa, por lo que son preferibles para el tratamiento de HA, salvo que éste curse con insuficiencia renal, en cuyo caso se utilizarán diuréticos del asa.

Las tiazidas interfieren en el transporte de sodio en el segmento de dilución cortical de la nefrona, incrementando la eliminación de sodio, cloruros y agua; así mismo aumenta la excreción de potasio, magnesio, fosfatos, bromuros y yoduro.

Los diuréticos del asa, actúan en la porción diluyente de la rama ascendente del asa de Henle, favorece la pérdida de Na⁺ y K⁺. Los diuréticos ahorradores de K⁺, espironolactona y amilorida, poseen una actividad antihipertensora moderada²².

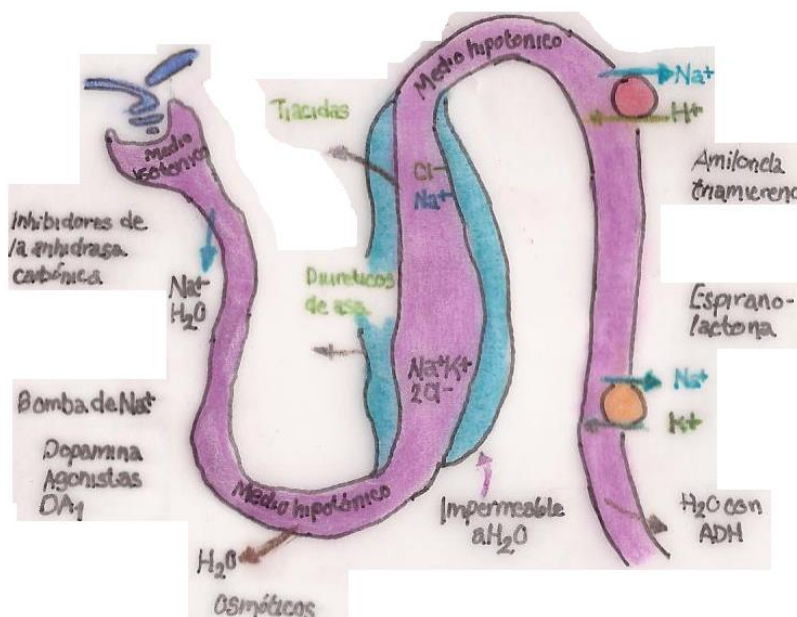


Figura 8. Sitios de acción de diuréticos. Los múltiples sitios de acción de diuréticos sustentan el principio del bloqueo secuencial de la nefrona. Una combinación de efecto máximo utilizada con frecuencia y basada en este principio consiste en un diurético de asa junto con una tiazida y un fármaco ahorrador de K^+ . ADH Hormona antidiurética²⁹.

2.9.7 Hipotensores de acción central

Los fármacos de acción central son agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, ya que activan a los receptores adrenérgicos α_2 , (centro vasomotor hipotalámico y tallo encefálico) para atenuar la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras hacia el sistema nervioso central simpático periférico. La activación de los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos producen inhibición de la liberación de noradrenalina y por consiguiente vasodilatación²².

La metildopa actúa sobre el centro vasomotor, inhibiendo la liberación de catecolaminas (descarga eferente simpática). Disminuyen la resistencia periférica con muy poca variación del gasto cardíaco. Se libera alfa-metilnoradrenalina en lugar de noradrenalina, ésta actúa para inhibir los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico. Probablemente la

metilnoradrenalina actúa como un agonista en receptores adrenérgicos α_2 presinápticos en el tallo encefálico atenuando la liberación de noradrenalina y reduciendo en consecuencia la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico²⁸.

2.9.8 Vasodilatadores

Todos los vasodilatadores utilizados en la HA relajan el músculo liso de las arteriolas, disminuyendo por tanto la resistencia vascular sistémica. El decremento en la resistencia arterial y la PA media provoca respuestas compensatorias, mediadas por baro-receptores y el sistema nervioso simpático, así como la renina, angiotensina y aldosterona. Debido a que los reflejos simpáticos están intactos, el tratamiento vasodilatador no produce hipotensión ortostática o disfunción sexual²⁸.

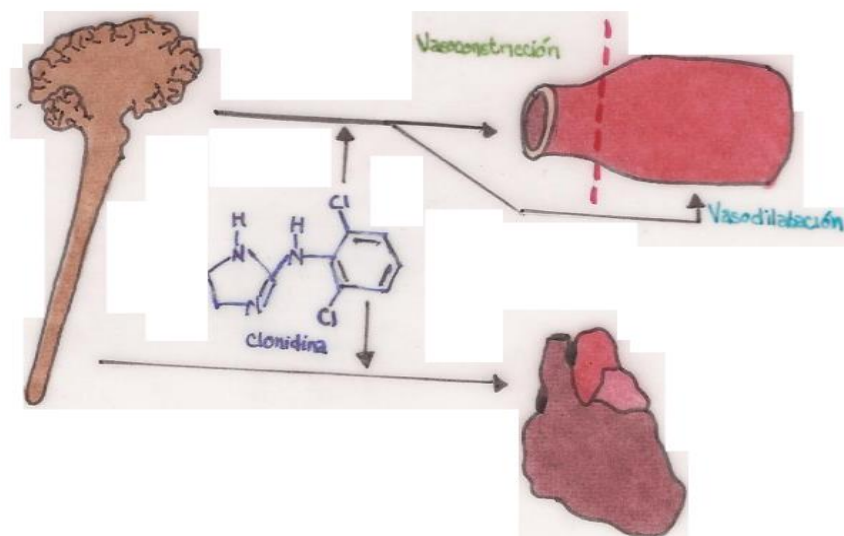


Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos vasodilatadores. Actúa estimulando ciertos receptores cerebrales (de tipo alfa-adrenérgico) que a su vez relajan los vasos sanguíneos de otras partes del cuerpo, haciendo que se vasodilaten. Tiene especificidad por los receptores presinápticos α_2 en el Centro Vasomotor del SNC. Esta unión inhibe la producción de Norepinefrina, disminuyendo de ese modo la actividad simpática, predominando la actividad parasimpática²⁸.

2.9.9 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

Los inhibidores de la ECA disminuyen la PA al reducir la resistencia vascular periférica sin aumento reflejo del gasto, frecuencia o contractilidad cardíaca. Estos fármacos suprimen la actividad de la ECA que transforma la Ang I en Ang II, ésta última posee mayor potencia vasoconstrictora. Estos inhibidores también disminuyen la velocidad de inactivación de la bradicinina. La vasodilatación es el resultado del efecto del nivel de Ang II y el potente efecto vasodilatador del aumento de la bradicinina. Al decaer el nivel de Ang II en la circulación, los inhibidores de la ECA también atenúan la secreción de aldosterona, lo que produce una disminución de la retención de sodio y agua³⁰.

Ésta familia de fármacos a su vez se clasifica, fundamentalmente, en tres grupos en función de la composición química del ligando que se une al ion cinc del centro activo de la ECA.

1. Inhibidores que contienen un grupo fosfato y que están estructuralmente relacionados con el fosinopril.
2. Inhibidores que contiene un grupo dicarboxilo y que están estructuralmente relacionados con el enalapril, como: benacepril, cilazapril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.
3. Inhibidores que contienen un grupo sulfihidrido y que están estructuralmente relacionados con el captopril.

En términos generales no parece que exista un IECA mejor que otro, puesto que todos tienen las mismas indicaciones terapéuticas, los mismos efectos secundarios y las mismas contraindicaciones. Sin embargo, las diferencias en sus características farmacocinéticas pueden tener relevancia clínica. Así, las diferencias en la semivida pueden determinar la dosis de titulación en pacientes de alto riesgo; un mecanismo dual de eliminación (renal y hepática) facilita su eliminación en los pacientes con insuficiencia renal, y las diferencias en la distribución tisular pueden determinar la inhibición más o menos efectiva del SRAA. En conjunto, todas estas características determinan, finalmente, ventajas terapéuticas para algunos fármacos.

El éste trabajo resaltaremos la eficacia del captopril ya que se utilizó como control positivo de un antihipertensivo.

El captopril se usa principalmente para tratar la hipertensión; actúan al inhibir el SRAA, produciendo una reducción de las concentraciones séricas de Ang II y aldosterona. Es el primer IECA comercializado que contiene azufre, es por esta razón que provoca cierto grado de toxicidad (Figura 10). Los efectos tóxicos relevantes y relacionados con el fármaco incluyen: alteración de la hematopoyesis, toxicidad renal, erosión/ulceración gástrica y alteraciones de los vasos sanguíneos retinianos³¹.



Figura 10. Estructura química del captopril.

Éste medicamento disminuye la PA en individuos normales disminuyendo el Na⁺ en pacientes hipertensos aumentando la actividad de la renina plasmática. Sin embargo su administración continua desciende la PA en individuos con niveles de sodio normales y en la mayoría de los hipertensos sin que la baja de PA guarde relación con los niveles de actividad de renina plasmática²².

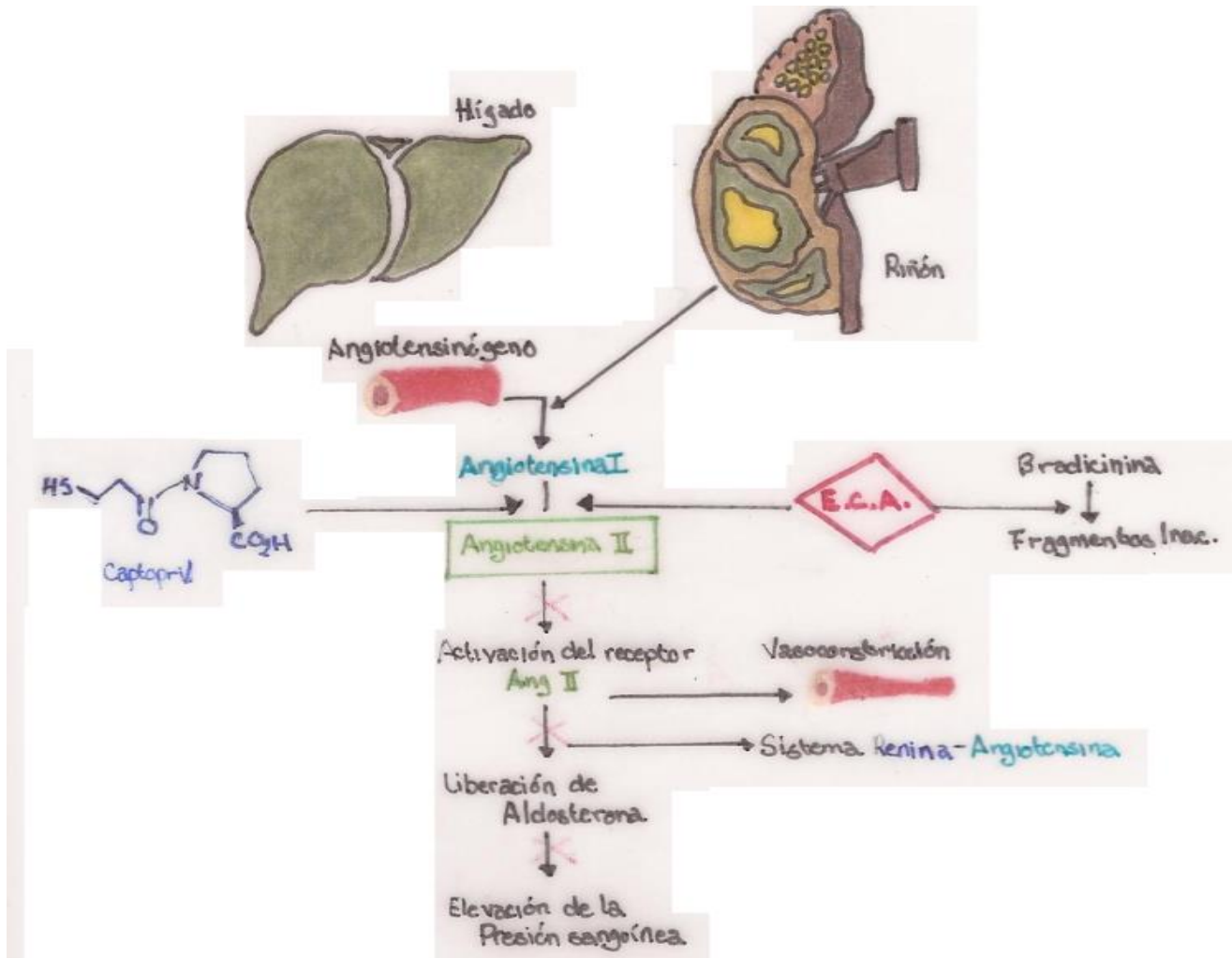


Figura 11. Mecanismo de acción del captopril. El captopril se une al grupo activo de la ECA a través de su grupo sulfhidrido, bloqueando competitivamente a la enzima convertidora de angiotensina y reduce los niveles plasmáticos y tisulares de Ang II y aldosterona; originando vasodilatación arteriovenosa y disminuyendo los niveles plasmáticos de Na^+ y vasopresina.

Tabla 4. Efectos adversos de los fármacos antihipertensivos

CLASIFICACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN	ANTIHIPERTENSIVOS EJEMPLOS	EFECTOS ADVERSOS
Diuréticos	Tiazidas Ahorradores de K ⁺ Diuréticos del asa Furosemida	Hipopotacemia Hiperuricemia Hiperglucemia
Bloqueadores de los receptores Adrenérgicos β	Acebutolol Atenolol Isoprolol Propranolol Metoprolol	Hipotensión Bradycardia Fatiga Insomnio Disfunción sexual
Bloqueadores de los receptores Adrenérgicos α	Doxazosina Prazosina Terazosina	Estreñimiento Vértigo Cefaleas Fatiga Hipotensión
Bloqueadores de canales de calcio o Calcioantagonistas	Nicardipina Felodipina Verapamilo Diltiacem	Estreñimiento Mareo Cefalea Fatiga
Antagonistas del Receptor AT ₁ de la angiotensina II (ARA II)	Losartan Ibesartan Valsartan	Fiebre Mareo
Bloqueadores directos de Renina	Aliskiren	Retención de potasio Hipercalemia
Hipotensores de acción central	Clonidina α-metildopa Reserpina Moxonidina Agonistas imidazolínicos	Hipertensión de rebote Sedación Resequedad de la mucosa nasal Mareo
Vasodilatadores	Hidralacina Minoxidilo Nitroprusiato Diazóxido	Retención de Líquidos y sodio Hipertricosis Taquicardia refleja Arritmia Cefalea Sudoración Náuseas
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)	Captopril Enalapril Espirapril Ramipril Benazepil	Tos seca Hiperpotasemia Eritema Cutáneo Hipotensión Fiebre

2.10 DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS

La investigación de fármacos nuevos, eficaces y seguros se ha convertido en un proceso cada vez más complicado y costoso. Esto es así a causa del creciente conocimiento de los peligros potenciales engendrados en el cuerpo por agentes externos²⁴. Es necesario demostrar que un fármaco no tiene efectos nocivos sobre la salud a corto ni a largo plazo o que no dejará una huella sobre el material genético que afecte a la descendencia. Es necesario probar que un fármaco desempeñara el papel farmacológico para el que se ha creado²⁵.

El descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos es un empleo continuo de la industria farmacéutica pero, con el paso del tiempo, la innovación de este campo ha llegado a ser significativamente más larga y costosa. Así puede estimarse que el desarrollo de un nuevo fármaco requiere, en promedio de la preparación y evaluación de alrededor de diez mil compuestos, durante un periodo de doce años y con un costo aproximado de 370 millones de dólares. Estos datos añadidos al aumento de competencia entre las distintas compañías y las regulaciones gubernamentales cada vez más estrictas, exigen una aproximación más eficaz y desde luego, más rápida, al proceso de descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco²⁴.

El proceso de descubrir nuevos fármacos tiene como meta poder encontrar alguna estructura química que presente tanto la potencia como la actividad biológica para un determinado padecimiento, así como la biodisponibilidad y eficacia necesarias, a través de la estructura química la cual el investigador protege con la patente.

Usualmente este proceso es muy costoso y lento porque toma cinco años desde que se inicia hasta el punto donde un fármaco potencial es nominado para su desarrollo y pruebas clínicas, dentro de este proceso el periodo más lento es la síntesis de los compuestos exploratorios que dan pauta la investigación³² (Figura 12).

Comúnmente los compuestos prototipo provenían de productos naturales, obtenido a partir de las bibliotecas químicas para iniciar la investigación. El descubrimiento del compuesto prototipo de estas librerías han sido llamado frecuentemente diseño de *fármacos irracionales* ya que es un proceso especulativo; usualmente cualquier preconcepción estructural de lo que se puede o debería tener con afinidad al objetivo, es ignorada o favorecida con el descubrimiento de un nuevo prototipo³³.

El diseño racional de nuevos fármacos puede llevarse a cabo a partir de diversos planteamientos. Los ejemplos clásicos de diseño racional se han basado en el conocimiento del proceso químico responsable de la disfunción que se pretende combatir³⁴. Este método puede presentar una serie de limitaciones derivadas del conocimiento de la estructura de la macromolécula receptora sobre las que se pretende actuar por ello, cada vez es más común el diseño a partir de datos estructurales del propio receptor³⁵.

Es importante señalar que en caso de que un blanco biológico apropiado no pueda ser identificado o caracterizado, el diseño racional de fármacos debe seguir una estrategia alterna que haga uso de la información estructural acerca de fármacos que producen la misma respuesta biológica a diferentes dosis y que interactúen con la misma proteína, finalmente la estructura del fármaco debe diseñarse de manera que exhiba la combinación óptima de estos aspectos, el diseño de fármacos que tiene como objeto lograr este conjunto alternativo de aspectos óptimos se conoce como *aproximación al fármacoforo*.

En la mejora de los fármacos ya existentes, el objetivo de su estrategia suele ser la obtención de nuevos fármacos por modificación estructural más o menos profunda de los fármacos ya conocidos. La finalidad es la de mejorar tanto el perfil terapéutico o toxicológico como propiedades fisicoquímicas del fármaco, de modo que resulten adecuadas para formulaciones galénicas del medicamento o que representen una mejora de sus características organolépticas³⁶.

El descubrimiento de nuevos medicamentos es una actividad que se lleva a cabo en países económicamente poderosos y con un gran desarrollo tecnológico e industrial; por lo que no es raro darnos cuenta que la gran mayoría de los medicamentos que se consumen en nuestro país hayan sido originados en los países en donde las industrias farmacéuticas multinacionales que operan en México tienen su casa matriz. Uno de los factores que tiende a perpetuar esta situación es que el costo de desarrollar un medicamento original es muy alto (el promedio es de 600 millones de dólares). Los nuevos medicamentos se generan en las industrias farmacéuticas, pero en México, muchas de las empresas farmacéuticas nacionales no tienen la capacidad económica para realizar un desarrollo completo, mientras que las industrias multinacionales que operan en México, prefieren tener sus actividades de investigación y desarrollo de nuevos fármacos en su país de origen. En la actualidad, con la fusión de empresas en el sector farmacéutico, se ha visto que en muchas ocasiones, dicha unión permite hacer un esfuerzo de investigación en conjunto, disminuyendo el personal y así el costo de la investigación que cada vez alcanza cifras

estratosféricas. Indiscutiblemente, el problema principal en nuestro país para que la investigación y desarrollo de medicamentos se convierta en una realidad, es un financiamiento adecuado y un apoyo tripartito de la industria farmacéutica, del gobierno y de las universidades o centros de investigación.

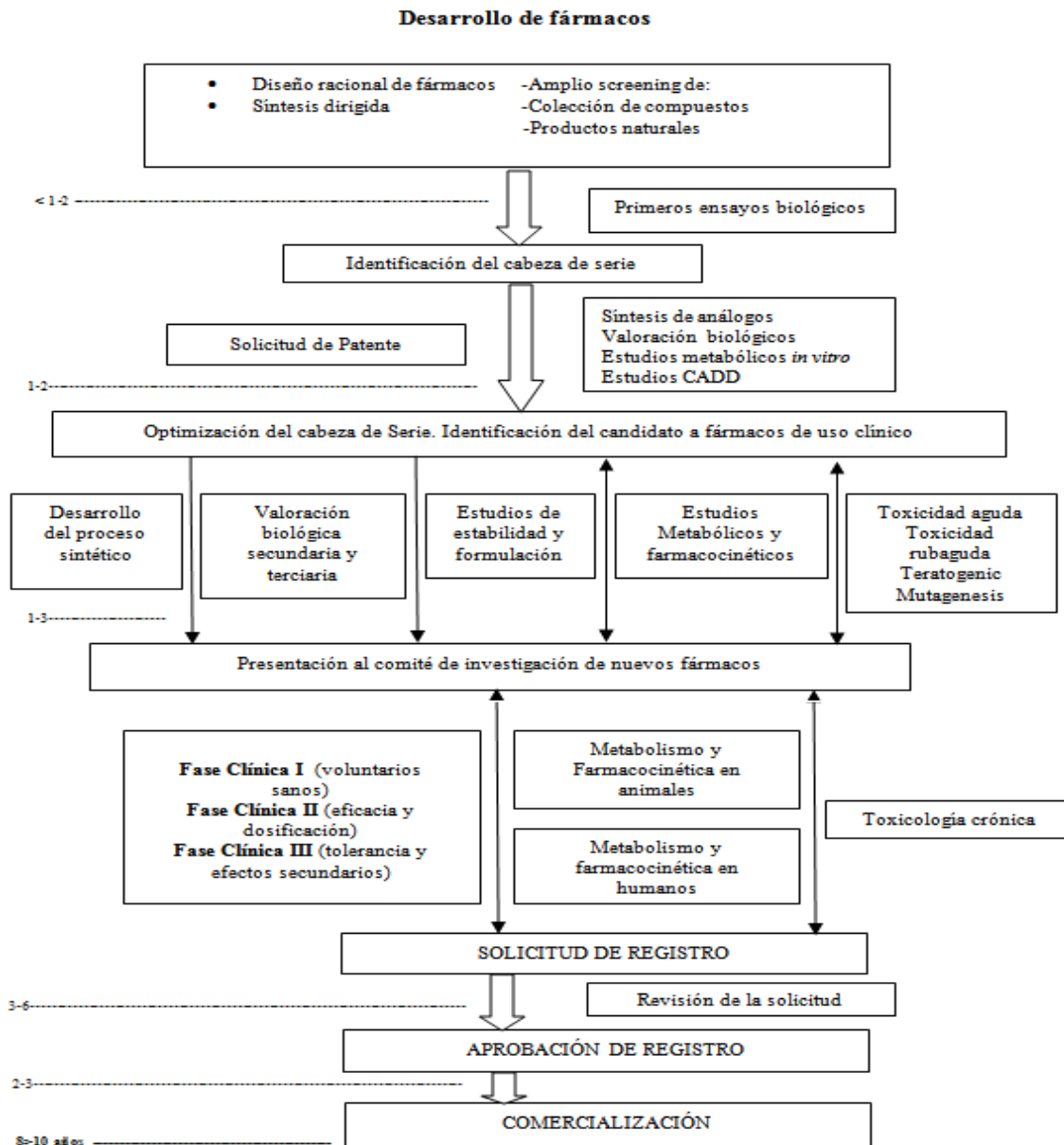


Figura 12. Etapas representativas del desarrollo de un fármaco³⁴.

2.11 COMPUESTOS LQM'S

Como parte de una estrategia por conseguir nuevos fármacos capaces de ofrecer un mayor número de efectos benéficos con un mínimo de efectos adversos se han desarrollado técnicas basadas en el diseño de nuevos fármacos asistidos por computadora pretendiendo su síntesis y evaluación para la obtención de nuevas moléculas con actividad terapéutica³⁸.

A finales de los años 70's un grupo de investigadores de la República China examinaba las propiedades medicinales contra la malaria de varios compuestos derivados de una planta medicinal china y notaron que el compuesto llamado changrolina (*Dichroa fedrifuga*), poseía una acción antiarrítmica efectiva por lo que decidieron dividir en tres regiones la molécula de dicho compuesto. La primera de ellas es una porción aromática denominada químicamente 2,6-bis(1-metil-1-il-pirrolidin) fenol, la segunda porción es donde existe un enlace entre la región 1 y 3 resulta ser una región hetero-aromática, la cual consiste en una molécula de quinazolina³⁹.

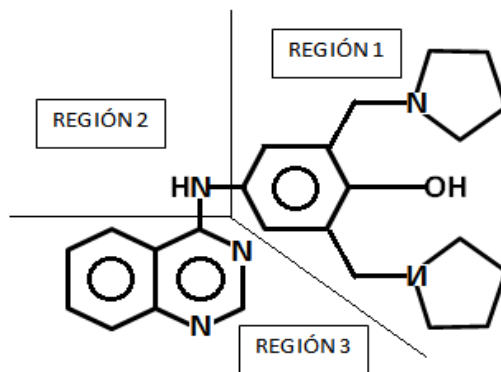


Figura 13. Estructura química de la changrolina³⁹.

La región 1 es en la que se observa la actividad antiarrítmica, así mismo se observó que en la región 2 y 3 podían ser reemplazadas por una gran variedad de heterociclos y otros sustituyentes no cíclicos³⁹.

Años después los mismos investigadores iniciaron el estudio de la relación estructura química-actividad biológica, la cual consistía en cambiar los sustituyentes de la región 2 y 3. Encontraron que los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos, como la morfolina, tiomorfolina y piperidina⁴⁰.

El grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal ubicado en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México, a cargo del Doctor Enrique Ramón Ángeles Anguiano, retomó la investigación de estos compuestos procediendo a su síntesis mediante la reacción química entre un fenol sustituido formaldehído y una molécula de morfolina o tiomorfilina, obteniendo así una serie de compuestos morfolínicos, tioformilínicos, piperidínicos y de cobre, con clave LQM, a los cuales se estudió su actividad biológica dentro del Laboratorio de Farmacología del Miocardio, a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar, de la misma instancia académica, encontrándose que estos compuestos mostraban una actividad antihipertensiva mediante el modelo de rata consciente³⁹.

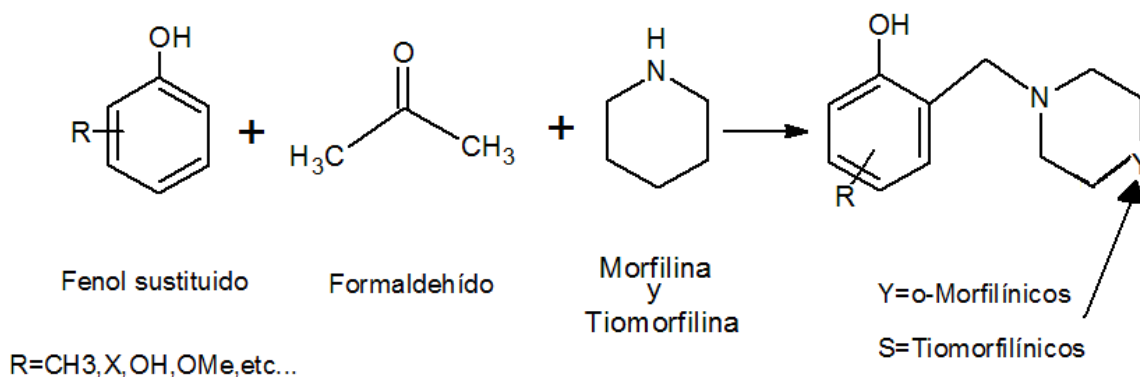
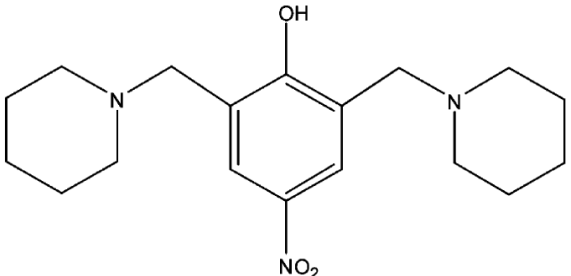


Figura 14. Reacción química de síntesis LQM's³⁹.

Con este tipo de investigación, se pretende brindar un tratamiento terapéutico efectivo con los menos efectos secundarios posibles y con menor costo comparado con los actuales medicamentos.

En el laboratorio de Biomedicina Cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de la Dra. Roxana Carbó Zabala se realizaron experimentos tratando de comprobar el efecto cardioprotector del compuesto LQM-345 en cardiomiocitos aislados durante la hipoxia. A continuación se muestra la estructura química y nombre IUPAQ de dicho compuesto.

Tabla 5. Estructura química del compuesto LQM-345

Nombre Químico	Estructura Química LQM-345
4-nitro-2,6-bis(piperidin-1-ilmetil)fenol	

Cabe mencionar que el compuesto LQM-345 se sigue estudiando en diferentes proyectos para evaluar su eficacia antihipertensiva y así esclarecer su posible mecanismo de acción, por lo tanto, no se puede adjudicar que pertenezca a alguna de las familias de antihipertensivos antes mencionada.

2.12 FUNCIÓN DEL MÚSCULO CARDÍACO

El aumento sostenido del trabajo cardíaco requiere un incremento de la velocidad de producción y utilización de ATP. Por lo tanto, cualquier cosa que interfiera el flujo sanguíneo coronario o reduzca la circulación sanguínea o la oxigenación de los pulmones, disminuirá indirectamente el funcionamiento miocárdico.

El proceso de acoplamiento excitación-activación-contracción enlaza eventos eléctricos del potencial de acción del cardiomiocito con los fenómenos mecánicos del desarrollo de tensión y relajación diastólica subsecuente. El calcio ionizado desempeña un papel fundamental en estos procesos, al elevarse de una contracción sistólica en reposo cercana a 100 nM a un nivel máximo de aproximadamente 1 μ M durante la contracción ventricular normal⁴².

La contracción del corazón se produce por la entrada de Ca^{2+} en los canales de tipo L, lo que provoca una elevación de calcio en el citoplasma, este Ca^{2+} es proveniente del retículo endoplásmico y el espacio extracelular. El Ca^{2+} extracelular entra en el retículo endoplásmico, provocando que se libere más Ca^{2+} . En la contracción los niveles de Ca^{2+} extracelulares se elevan 10 mil veces más que cuando se encuentra en reposo y a que se fija a la troponina C y cambia la posición de los filamentos de miosina y actina, produciendo la contracción. Cuando el Ca^{2+} es expulsado del citoplasma, la contracción cesa, esto se puede observar por dos mecanismos; uno de ellos es cuando el Ca^{2+} es bombeado fuera de la célula a través de un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ que bombea hacia fuera un ion de Ca^{2+} por tres iones de Na^+ que entran a la célula, el otro mecanismo es cuando el Ca^{2+} es secuestrado dentro del retículo sarcoplásmico, a través de la ATPasa bombeadora de Ca^{2+} .⁹

2.13 EL CARDIOMIOCITO

El cardiomiocito ventricular, célula o fibra miocárdica contiene un manojito de numerosas hebras estriadas denominadas miofibrillas que están compuestas de sarcómeros repetidos. La parte más importante del cardiomiocito es el sarcómero que es el elemento motor y ocupa el 50% del cardiomiocito además de ser el responsable de la función de bomba del corazón. Cada sarcómero tiene fibras gruesas de miosina y finas de actina. La miosina es el motor molecular que juega un papel, tanto estructural como enzimático como en la contracción del músculo cardíaco. Los sarcómeros están alineados de manera que los extremos de las miofibrillas adyacentes caen en línea, lo que les confiere la apariencia de estar estriados. Tenemos unos 5000-7000 millones de miocitos⁴³.

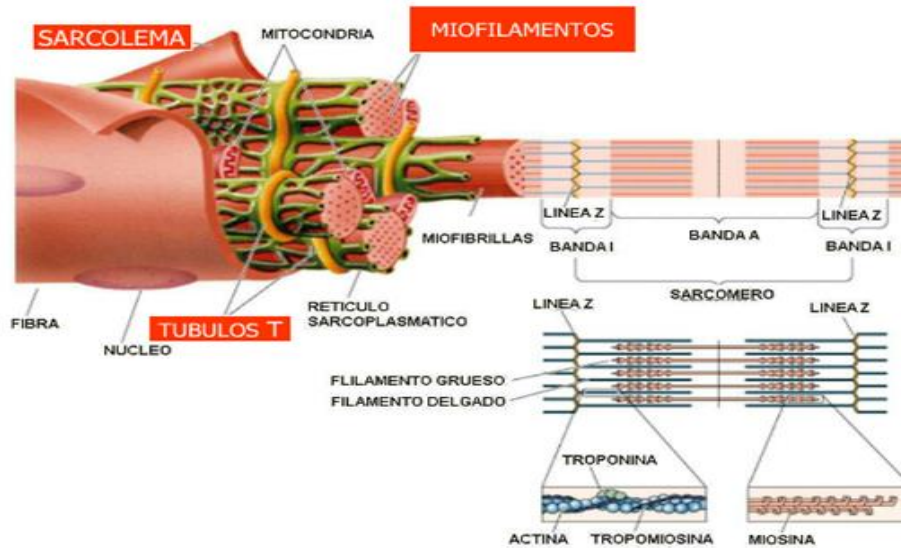


Figura 15. Organización estructural de la fibra muscular o cardiomiocito⁴³. En esta imagen se muestran las estructuras principales de la célula más importante del corazón.

2.14 HIPERTRÓFIA CARDÍACA

Distintas condiciones fisiológicas y/o patológicas pueden colocar al corazón en situaciones de sobrecarga que lo llevan a desarrollar diferentes respuestas de adaptación. Una de esas respuestas está caracterizada por el aumento del tamaño de los cardiomiocitos (hipertrofia) para mejorar la producción de fuerza y no por aumento en el número de los mismos (hiperplasia), debido a su rápida diferenciación después del nacimiento. Recientemente se ha propuesto que también algunos cardiomiocitos provenientes de células cardíacas indiferenciadas podrían participar en menor grado en esta adaptación a la sobrecarga.

1.1.1 Definición

El concepto de hipertrofia, se basa en la identificación del aumento de peso del corazón determinado principalmente por el aumento del tamaño de los miocitos. Se debe tener en cuenta

que si bien las células musculares cardíacas constituyen el menor porcentaje de todas las células del miocardio, al ser las más grandes la variación de su tamaño determinará un impacto significativo en el peso final del corazón⁴⁴.

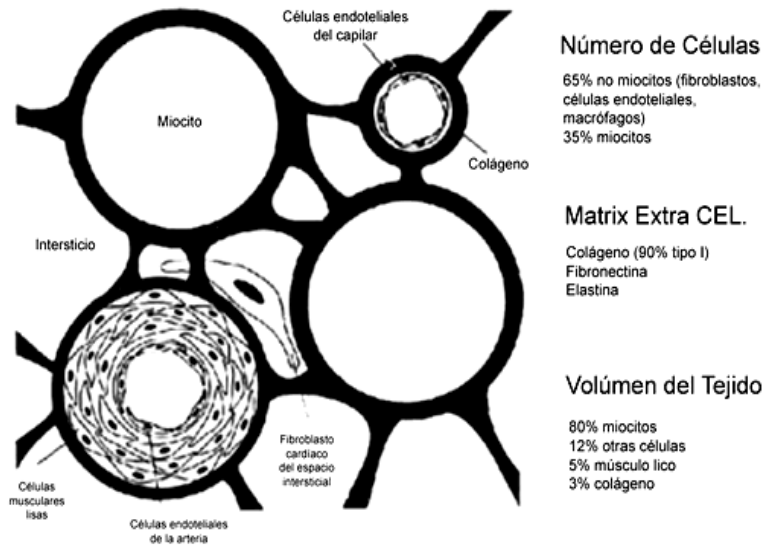


Figura 16. Estructura del miocardio. El miocardio está formado por diferentes tipos de células y una estructura intersticial. Los miocitos son la única célula que responde a las diferentes señales aumentando su tamaño (hipertrofia), las otras pierden su capacidad de división (hiperplasia)⁴³.

2.14.1 Causas

La repuesta hipertrófica puede ser desencadenada por mecanismos naturales de sobrecarga como el determinado por el crecimiento, el desarrollado durante el embarazo o el inducido por la actividad física; o por mecanismos de sobrecarga patológicos de presión y/o volumen secundarios a hipertensión arterial, estenosis o insuficiencia valvular, miocardiopatía primaria y/o infarto agudo de miocardio.

2.14.2 Hipertrofia a nivel celular

Como fue mencionado anteriormente, el aumento del tamaño de los cardiomiocitos es un elemento característico de la hipertrofia. Este aumento del tamaño se desencadena a través de la activación

por estímulos externos de diferentes señales intracelulares que actuando sobre el núcleo, favorecen una mayor síntesis de proteínas produciendo una reduplicación de sarcómeros que determinan un incremento del tamaño de la célula. En ese camino de señales, se produce una mayor actividad del intercambiador Na^+/H^+ , que genera finalmente un aumento del calcio intracelular y la activación de diferentes enzimas calcio dependientes entre las cuales debemos destacar a la calcineurina cuya expresión está elevada en individuos hipertensos.

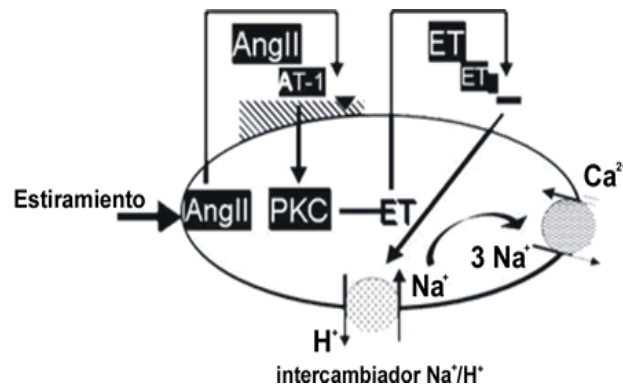


Figura 17. Señales intracelulares activadas por el estiramiento del cardiomiocito como un estímulo para el desarrollo de hipertrofia. En ese camino de señales se produce una mayor actividad del intercambiador Na^+/H^+ . Ang II: Angiotensina II; AT1: receptor de angiotensina; ET: endotelina; ETa: receptor de endotelina; PKC: proteína-quinasa C.⁴⁵

2.14.3 Hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca

La hipertrofia cardíaca es un complejo mecanismo compensatorio para que el corazón se adapte a una carga excesiva de trabajo (sobrecarga de presión o volumen) y una disfunción del corazón como resultado de una mutación genética, entre otros factores. En respuesta a varios estímulos extracelulares tales como estrés mecánico y factores promotores de crecimiento, Ang II, Endotelina I, factores- β promotores de transformación, el miocardio se somete a una adaptación en respuesta a un incremento de sobrecarga a través de la hipertrofia de cardiomiocitos. Está generalmente aceptado que la hipertrofia es uno de los riesgos más críticos en la enfermedad del corazón. El proceso de hipertrofia cardíaca puede ser dividida en tres etapas: el desarrollo de la hipertrofia, fase compensatoria de la hipertrofia y la fase descompensatoria, las cuales se refieren a la insuficiencia

cardíaca. A pesar de que pacientes con avanzado fallo de corazón pueden moverse entre cualquiera de las tres etapas dependiendo de su dieta y terapias apropiadas, el proceso entero durante las tres etapas puede verse como un progreso.

La insuficiencia cardíaca representa un enorme problema clínico donde el gasto cardíaco no es suficiente para los requerimientos metabólicos para el cuerpo. Un incremento en la presión venosa es acompañado por defectos moleculares causando un deterioro progresivo del fallo de corazón y muerte prematura de cardiomiocitos. Los datos disponibles indican que la falla de corazón afecta a 18 millones de personas en América del Norte y cerca de 10 millones en Europa⁴⁵.

2.15 METABOLISMO CARDÍACO

Una de las características principales del cardiomiocito es su capacidad de obtener energía para formar ATP (molécula base para la energía del proceso contráctil) desde una amplia variedad de sustratos, entre ellos glucosa, ácidos grasos, lactato y cuerpos cetónicos. La selección de algunos de ellos no depende de la abundancia relativa de sustratos, sino de una serie de mecanismos hormonales y de membrana. En condiciones normales, los ácidos grasos aportan dos terceras partes de ATP miocárdico. Por lo tanto son la fuente fundamental de energía que se requiere para el funcionamiento del trabajo cardíaco.

La glucosa puede ser incorporada al cardiomiocito y degradada en primer lugar mediante glucólisis anaerobia, proceso que genera ATP y produce piruvato, aunque de manera ineficiente, el piruvato puede, a su vez, ser degradado por la enzima láctico deshidrogenasa (LDH) o ser metabolizado, una vez dentro de la mitocondria, por la enzima pirúvico deshidrogenasa (PHD), limitante de calcio, generando Acetil CoA (ciclo de Krebs) produciendo, luego de la génesis de ATP, acetilcarnitina que es expulsada de la mitocondria y eliminada posteriormente del citosol celular.

La obtención de Acetil CoA que proviene de los ácidos grasos, tienen un metabolismo diferente según se trate de ácidos grasos de cadena larga o corta. Los primeros no pueden ingresar a la mitocondria por difusión simple dado su tamaño, por lo que deben ser degradados previamente, en el citoplasma, la carnitinpalmito transferasa 1 (CPT₁), genera acetilcarnitina, que si puede pasar

dentro de la mitocondria, para ser degradada por la carnitinpalmito transferasa 2 (CPT₂), terminando como Acetil CoA e ingresando al ciclo de Krebs. Los ácidos grasos de cadena corta pueden evitar el paso de la CPT₁ y ser degradados directamente a Acetil CoA e ingresar a la mitocondria y de allí al proceso oxidativo⁴⁷.

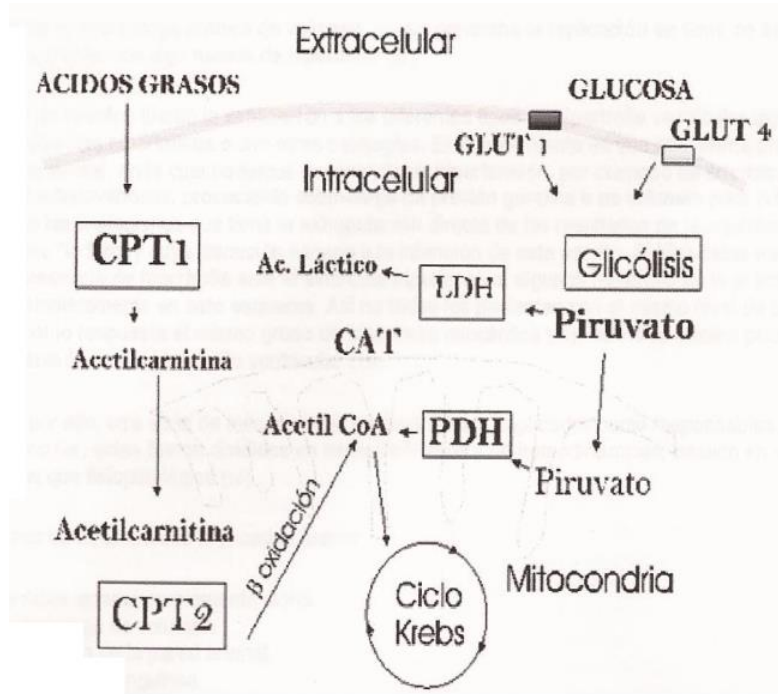


Figura 18. Vías de obtención de ATP por parte del miocito⁴⁷.

2.15.1 Hipoxia

La hipoxia es un estado de deficiencia de oxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso de la función de estos⁴⁶.

El corazón es un órgano que responde a una deficiencia de flujo sanguíneo, aumentando su utilización energética. Es durante la hipoxia que el metabolismo cardíaco cambia de ser dependiente de ácidos grasos a carbohidratos para optimizar la obtención de energía. La oxidación

de carbohidratos y ácidos grasos disminuye, mientras que la glucólisis para producir ATP aumenta y el glucógeno se convierte en la mayor fuente de ATP.

Cuando falta el oxígeno, disminuye el ATP cualquiera que sea su origen y consecuentemente disminuyen la inhibición del transporte y fosforilación de glucosa además de la actividad de piruvato deshidrogenasa por el ATP producido por los ácidos grasos⁴⁷.

El corazón hipóxico disminuye el consumo de oxígeno, las concentraciones de nucleótidos de adenosina y de potasio en las mitocondrias. La disminución de los procesos fosforilativos por estos cambios, reducen la actividad del ciclo de Krebs.

La capacidad fosforilante de la mitocondria cae dramáticamente bloqueando el transporte de electrones. El daño mitocondrial es decisivo para determinar la reversibilidad del daño cardíaco. La hipoxia también modifica la concentración intracelular de iones. Cuando bajan las reservas de ATP se bloquea la ATPasa de Na^+/K^+ y empieza a acumular Na^+ en el interior, lo que despolariza a la célula. Esto desvía el equilibrio de potasio haciendo que este ion salga de la célula, repolarizándola en la misma proporción de la despolarización producida por el Na^+ , entonces hay pérdida de K^+ ⁽⁴⁸⁾. A su vez los niveles bajos de ATP alteran la permeabilidad al K^+ por los canales rectificadores entrantes de K^+ sacando K^+ además de la activación de los canales de K^+ dependientes de ATP, que en condiciones normales están cerrados, por lo que ahora sale más K^+ ⁽⁴⁹⁾.

También se ven afectadas las ATPasas de Ca^{2+} de la membrana, no permitiendo la salida de Ca^{2+} fuera de la célula, así como la del retículo endoplásmico, el cual recaptura el Ca^{2+} del citosol a este organelo, subiendo los niveles de este ion dentro de la célula. En estas condiciones, como se contrae la célula, se empieza acumular Na^+ y Ca^{2+} , situación que lleva la muerte celular⁵⁰.

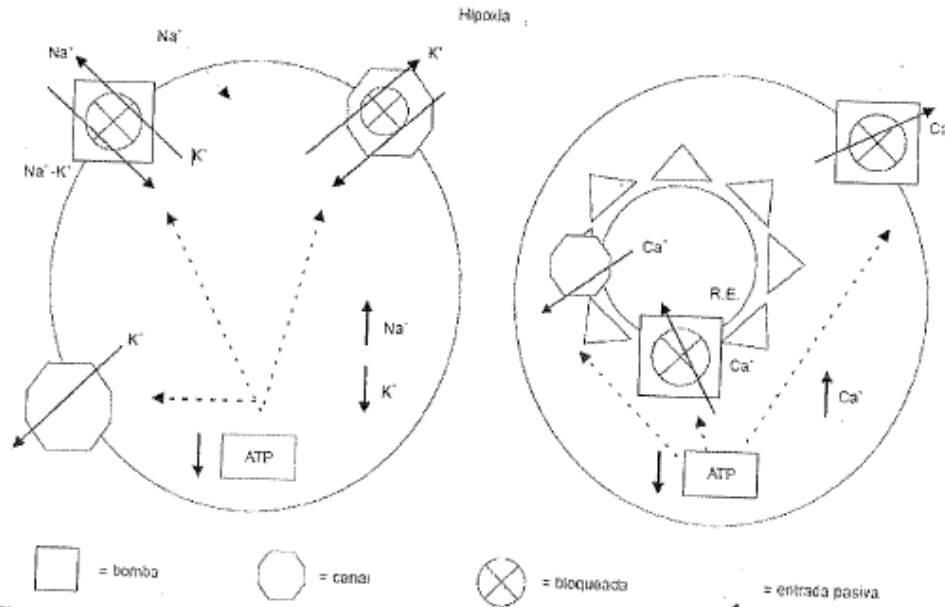


Figura 19. Efecto de la hipoxia sobre el movimiento de los iones. ATP= Adenosin trifosfato; Ca= calcio; K= potasio; Na=sodio; R.E.= retículo endoplásmico⁵⁰.

En el citoplasma se observa una reducción de glucógeno, fosfocreatinina y ATP, mientras que el fosfato y el lactato se incrementan causando acidosis. La hipoxia vacía el tejido cardíaco a los fosfolípidos de las membranas e incrementando su permeabilidad iónica Ca^{2+} , el cual se acumula en el citoplasma. Este Ca^{2+} induce una despolarización diastólica y causa arritmias por oscilaciones postpotencial⁵¹.

2.16 CAPTACIÓN DE GLUCOSA

La glucosa entra en el cardiomiocito por difusión facilitada, que depende de un gradiente de concentración, es decir, la mayor concentración de glucosa pasará al lado de menor concentración a través de la membrana.

El transporte de glucosa a través de la membrana de las células musculares se encuentra mediado por dos miembros de la familia de proteínas transportadoras de glucosa conocidas como Gluts, específicamente el Glut 1 y Glut 4⁴⁷.

2.16.1 Transportadores de glucosa

Los facilitadores del transporte de glucosa (Gluts) corresponden a un conjunto de proteínas transmembranales, responsables del transporte de los monosacáridos al interior de todas las células del organismo. Poseen especificidad por uno o más carbohidratos y afinidad por el sustrato, están distribuidos tisularmente y su regulación está dada por actividad de hormonas y otros fenómenos⁵².

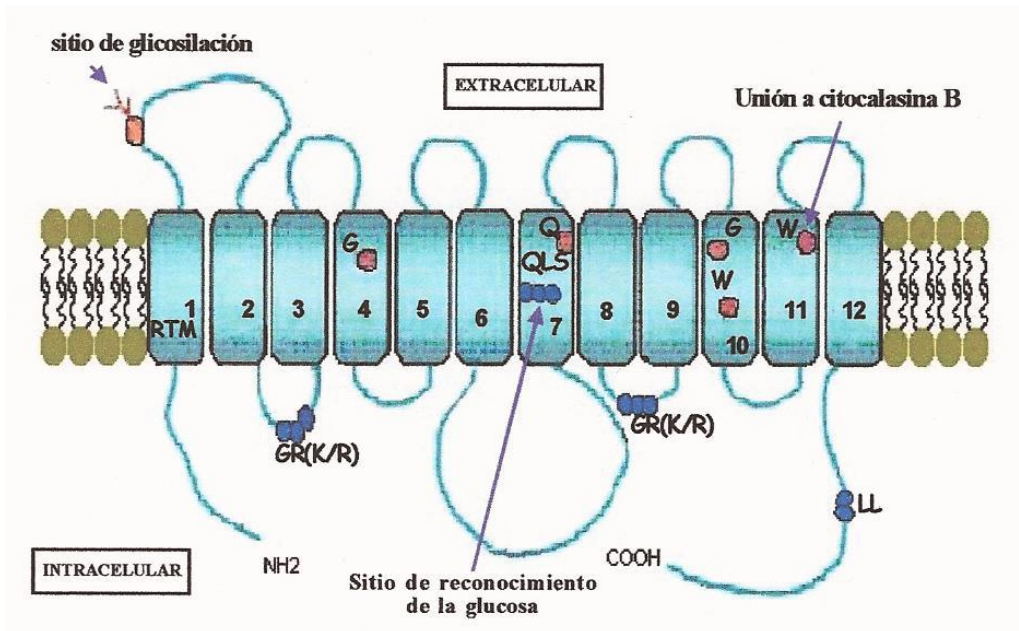


Figura 20. Estructura hipotética de los Glut. Se componen de 12 regiones transmembrana (RTM), conectadas por lazos hidrofílicos. Las terminaciones amino y carboxilo se encuentran en la parte citoplasmática y presentan una serie de aminoácidos muy conservados entre todos los transportadores. G= glicina, R= arginina; L= leucina; Q= glutamina; K= lisina; S=serina; W= triptófano.⁵²

En la familia de estas proteínas se han identificado 14 Gluts diferentes (Tabla 6), agrupados de acuerdo a similitudes en secuencia, valores de Km, especificidad al sustrato (glucosa, fructuosa y o galactosa), respuesta a bloqueadores específicos citocalasina y forskolina.

Tabla 6. Clasificación y características de los transportadores de glucosa.⁵²

Transportador	No. A.a	Km (Mm)	Transporta	Localización en los tejidos	Función	Enfermedades relacionadas
GLUT 1	664	2	Glucosa, Galactosa	Eritrocitos, Barreras Hematoencefálica, placentaria y de la retina, corazón, astrocito, nefronas, neuronas y linfocitos.	Ingreso basal de glucosa	Síndrome de deficiencia de transporte de glucosa tipo 1
GLUT 2	522	17	Glucosa, Galactosa y Fructosa	Células B pancreáticas, hígado, intestino delgado, nefrona proximal.	Sensor de glucosa en la membrana basolateral de intestino y riñón	Síndrome de Falconi-Bickel
GLUT 3	596	2	Glucosa, Galactosa	Cerebro, placenta, hígado, riñón, corazón y linfocitos.	Ingreso basal de glucosa	Reestricción del crecimiento intrauterino fetal
GLUT 4	509	5	Glucosa	Músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo, linfocitos y músculo sensible a la insulina.	Ingreso basal de glucosa estimulado por insulina	Diabetes tipo 2
GLUT 5	501	10	Fructosa. No muestra afinidad por la glucosa	Yeyuno, espermatozoides, riñón, células de la microglía.	Transporte de fructosa	Algunas células cancerígenas; HPTG+ e HPINS
GLUT 6	507	5	Glucosa	Cerebro, Bazo y leucocitos.	Ingreso de glucosa estimulado por insulina	Células tumorales de cáncer de mama
GLUT 7		0.3 y 0.06	Glucosa y Fructosa	Intestino delgado, colon, testículos y próstata.		No descritas
GLUT 8	477	2	Glucosa	Testículos, placenta y tejidos dependientes de insulina.	Ingreso de Glucosa	No descritas
GLUT 9	540	No descrita	Glucosa	Riñón e hígado, intestino delgado, placenta y pulmones, leucocitos.	Ingreso de Glucosa	Participa en la preimplantación del embrión
GLUT 10	541	0.3	Glucosa	Hígado y páncreas	Ingreso de Glucosa	Diabetes tipo 2
GLUT 11	496	No descrita	Glucosa	Músculo esquelético, corazón, riñón, tejido adiposo, placenta y páncreas.	Ingreso de Glucosa	No descritas
GLUT 12	617	No descrita	Glucosa	Músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado.	Ingreso de Glucosa	Nefropatía diabética, hiperglucemia e hipertensión
GLUT 13	629	10	Glucosa, Mio-inositol acoplado a H ⁺	Cerebro.	Ingreso de Glucosa	No descritas
GLUT 14	497 Y 520	No descrita	Glucosa	Testículos.	Ingreso de Glucosa	No descritas

La glucosa entra a la célula en 4 etapas:

1. Se une al transportador de la cara externa de la membrana
2. El transportador cambia de conformación la glucosa y su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana
3. El transportador libera la glucosa al citoplasma
4. El transportador libre cambia nuevamente de conformación, expone el sitio de unión a la glucosa en la cara externa y retorna a su estado inicial⁵².

El transporte de glucosa a través de la membrana de los cardiomiocitos está mediado específicamente por Glut 1 y Glut 4.

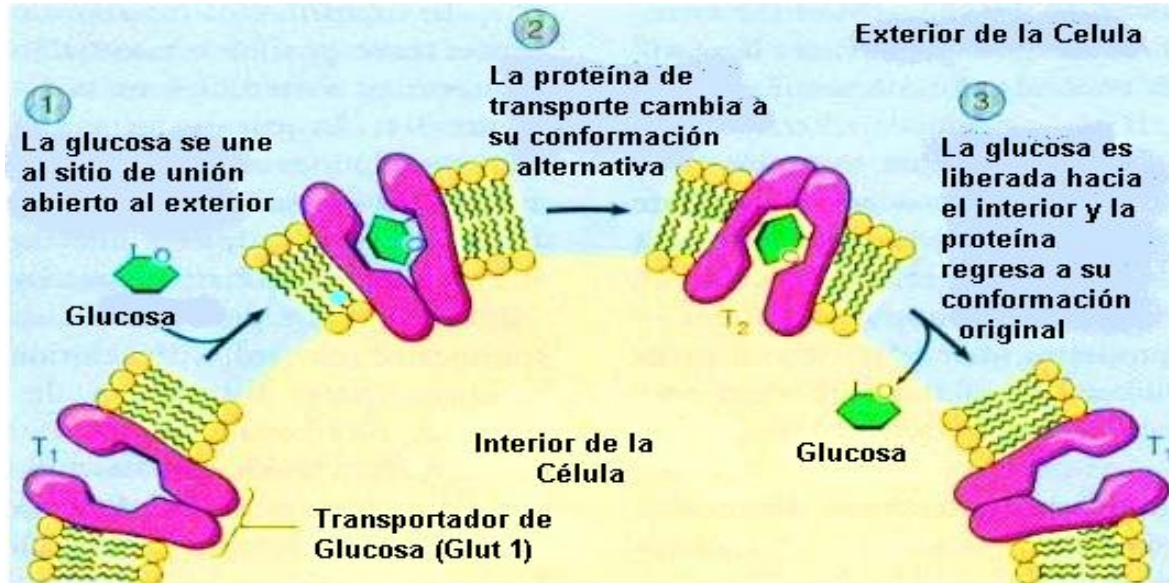


Figura 21. Representación del ingreso de glucosa al interior de la célula en cuatro etapas⁵².

2.16.2 Transportador Glut 1

El transportador Glut 1 se expresa en tejidos, en los eritrocitos, en las células endoteliales del cerebro y en las células neuronales, células de la retina, riñón, tejido adiposo, corazón, entre otros. Tiene una elevada afinidad por la glucosa y en menor medida por la galactosa. Se le considera un transportador de glucosa basal ya que posee la capacidad de transportarla al interior de la célula en cualquier concentración y esto permite mantener una concentración intracelular estable. Su función principal es mantener la glucosa basal en la célula y posibilitar la entrada de la misma en estado de reposo, la concentración de glucosa no aumenta en el músculo con el ejercicio físico ni con el consumo de carbohidratos. La mayor expresión de éste Glut, es durante la gestación en los tejidos fetales y va disminuyendo conforme al crecimiento. La expresión de Glut 1 depende del estado de desarrollo del organismo. Aumenta su expresión en las hipoglucemias por lo que trataría de proteger al cerebro de las mismas.

2.16.3 Transportador Glut 4

El transportador Glut 4 es un transportador de alta afinidad para la glucosa ($K_m = 5 \text{ mM}$), que se expresa fundamentalmente en tejido muscular estriado, cardíaco y adipocitos. Este transportador no se expresa en tejidos embrionarios; el Glut 4 es uno de los transportadores que es sensible a la insulina⁵². En condiciones basales, la mayoría de las moléculas de Glut 4 se encuentran localizadas dentro de vesículas en el citosol, que forman 2 tipos de compartimientos bien definidos, ya que un grupo de estas vesículas responden a la señal de la insulina y otro grupo responde fundamentalmente al estímulo que representa la actividad física. Ante la ingesta de alimentos se dirigen a la membrana celular donde se fusionan, quedando expuesto al medio celular y capturando la glucosa. Esto ocurre por la fosforilación de la tirosina presente en la subunidad β del receptor insulínico, la cual sería la señal que la insulina unida al receptor provoca que el Glut 4 migre a la membrana y capte glucosa⁵³. Éste comportamiento representa un mecanismo muy fino de regulación del metabolismo de la glucosa al tejido muscular cuando es lo suficientemente elevada como para estimular la secreción de insulina y que en última instancia favorecerá la entrada del excedente de glucosa al interior muscular⁵². Durante el ejercicio aumenta la expresión de Glut 4 permitiendo este mecanismo de traslación hacia la membrana celular y aumentando la captación de glucosa aún sin insulina⁵³.

3. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto cardioprotector del compuesto piperidínico 4-nitro-2,6-bis(piperidin-1-ilmetil) fenol (LQM-345) mediante la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensas por una dieta alta en sal en condiciones de hipoxia, para determinar la participación de los transportadores de glucosa Glut 1 y Glut 4.

3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Generar un modelo de hipertensión arterial mediante una dieta alta en NaCl (10 % p/p) en ratas Wistar macho para caracterizarlo a través del registro del consumo de agua y comida así como el volumen de orina excretada.
- A través de la medición de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca de las ratas controles e hipertensas, evaluar y comparar el efecto antihipertensivo del compuesto piperidínico LQM-345 y del captopril (control positivo de un antihipertensivo).
- En cardiomiocitos controles e hipertensos, evaluar el efecto cardioprotector del compuesto LQM-345 y captopril, respectivamente, a través de la captación de glucosa y la participación de los transportadores de glucosa Glut 1 y Glut 4 en condiciones de oxigenación e hipoxia.

4. HIPÓTESIS

Sí el compuesto LQM-345 tiene efectos que provocan un descenso en la presión arterial hasta los valores normales en las ratas hipertensas, entonces podría influir en el metabolismo cardíaco y llevaría al cardiomiocito a la activación de un mecanismo de compensación en la captación de glucosa mediante los transportadores de glucosa Glut 1 y Glut 4 durante condiciones de hipoxia.

5. METODOLOGÍA

5.1 ANIMALES

Se utilizaron ratas macho adultas de la cepa Wistar, aproximadamente de 6 meses de edad, con un peso entre 300 y 350 g. El uso y manipulación de los animales durante la experimentación se realizó de acuerdo con el “Tratado de Helsinki”, el cual indica que durante el proceso de investigación se debe respetar el bienestar de los animales utilizados en el laboratorio así como la consideración de los factores que puedan afectar al medio ambiente. Los animales se mantuvieron en condiciones de limpieza con ciclos día/noche en un bioterio controlado. Se marcaron y pesaron las ratas para formar los siguientes lotes experimentales.

Tabla 7. Lotes experimentales

Lotes Experimentales	
Normotensos	Control
	Captopril
	LQM-345
Hipertensos	Hipertenso Control
	Captopril
	LQM-345

5.2 PREPARACIÓN DE ALIMENTO CON NaCl

Se pulverizaron los nutricubos Lab Diet 5001, agregando por cada kilogramo de polvo 222 g de almidón y un 10 % de sal (p/p). Se mezcló y adicionó la cantidad de agua suficiente para obtener una pasta homogénea. Con ayuda de moldes se formaron nuevamente los nutricubos. Se dejaron secar con calor seco para obtener una consistencia dura.

5.3 ALIMENTACIÓN DE LOS ANIMALES

Los lotes experimentales considerados como controles se les alimentó con nutricubos Lab Diet 5001 (30 g por animal al día) y agua *ad libitum* por 4 semanas. Los lotes hipertensos se les alimentó con nutricubos con NaCl al 10 % p/p (30 g por animal al día) y agua *ad libitum* por 4 semanas.

5.4 MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La PA se midió en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, en animales conscientes con el método del manguillo-cola. Las ratas se introdujeron en una caja especial donde queda expuesta la cola del animal. La PA sistólica, diastólica y FC se obtuvieron mediante la colocación de un sensor en la base de la cola de la rata, es cual está conectado a un amplificador SPAM que convierte los impulsos provenientes del animal en señales gráficas que detecta la computadora con ayuda del software SIEVART 1, el cual fue desarrollado en el Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez en el departamento de Instrumentación. Se calculó la media y por cada animal se tomaron cinco mediciones las cuales fueron tomadas de manera independiente.

5.5 PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE INVESTIGACIÓN

La posología del compuesto LQM-345 piperidínico y del captopril es de 1 mg/Kg de peso/día por vía oral durante 7 días. Para lograr dicha concentración se pesaron 0.1 g de cada compuesto respectivamente, se diluyó con 300 microlitros (μL) de ácido clorhídrico (HCl) 0.1N (**Solución Stock**), de la solución anterior se tomaron 30 μL y se aforaron a 10 mL utilizando agua glucosada (**Solución A**), cuya concentración final es de 1 mg del compuesto/ mL de agua glucosada, la cual fue administrada.

Para los lotes control, se administraron los compuestos después de medir la PA con la finalidad de verificar que los animales son normotensos; para los lotes hipertensos después de estar sometidos a la dieta de sal y corroborar la HA mediante la medición de PA.

5.6 OBTENCIÓN DE CARDIOMIOCITOS AISLADOS

Los animales se sacrificaron por decapitación. Se extrajeron los corazones de las ratas evitando dañar o perforar el órgano, después se colocaron en medio Tyrode estéril a 2°C y pH de 7.4 (CaCl₂ 1 mM, Glucosa 10 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM) previamente burbujeado con gas carbógeno (O₂ 95%, CO₂ 5%).

A través de la vena aorta los corazones se perfundieron de forma retrograda tipo Langendorff; los órganos se perfundieron con Tyrode durante 3 minutos y Tyrode libre de calcio a 37°C durante 5 minutos más. Se continuó con la perfusión con una solución enzimática en recirculación (Tyrode con 0.03% de colagenasa tipo II y 2% de albúmina sérica bovina) por 15 minutos. Al finalizar la perfusión, los corazones fueron seccionados en pequeñas partes y se colocaron en la misma solución de digestión a 37°C con agitación suave y en oxigenación durante 5 minutos. Se cosecharon las células dispersas en la solución por filtración con una malla metálica de 200 micrómetros (μm) en tubos Falcón, se centrifugan a 1700 rpm durante 3 minutos. Se desechan los sobrenadantes y se lavan las células tres veces resuspendiéndolas con medio Tyrode sin calcio seguidas de una centrifugación. La viabilidad de las células se determinó por el porcentaje de células que excluyen azul tripán al 0.3% en Tyrode. Se utilizó un hemocitómetro de Neubauer de

1/10 mm de profundidad. Con estas células se realizaron todos los estudios y formaron los grupos experimentales.

5.7 PROTOCOLO EXPERIMENTAL CARDIOMIOCITOS AISLADOS

Los subgrupos se formaron dividiendo el tejido digerido de cada corazón en tubos Eppendorff con aproximadamente 4×10^4 células o 100 mg de tejido fresco cada uno; los cuales se centrifugaron a 1200 rpm durante 3 minutos. Posteriormente se desechó el sobrenadante para añadir 200 μ L de las soluciones que se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Soluciones para el tratamiento de los lotes experimentales

SOLUCIONES EMPLEADAS				
COMPONENTES	DILUCIÓN	EFECTO	TRATAMIENTO	
			OXIGENACIÓN (+O ₂)	HIPOXIA (N ₂)
Tyrode	---	Captación de glucosa	TO	TN
Solución Tyrode con anticuerpo policlonal contra el transportador Glut 1	1:1000	Bloqueo de los transportadores de glucosa Glut 1 en la captación de glucosa	G1	G1N
Solución Tyrode con anticuerpo policlonal contra el transportador Glut 4	1:10,000	Bloqueo de los transportadores de glucosa Glut 4 en la captación de glucosa	G4	G4N

Para los subgrupos experimentales oxigenados se burbujearon previamente las soluciones de tratamiento con carbógeno (O₂ 95%, CO₂ 5%). Para inducir la hipoxia (N₂) se burbujearon previamente las soluciones con nitrógeno (N₂, 95% CO₂5%). Una vez añadido el tratamiento, se resuspendieron las células; los tubos Eppendorff se incubaron durante una hora a 37°C; durante este tiempo los tubos se agitaron constantemente. Al finalizar el tiempo de incubación, se

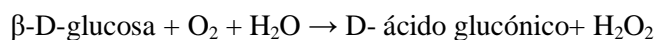
resuspendieron las células para homogenizar la concentración de glucosa en el medio, posteriormente se centrifugaron las células a 1500 rpm durante 2 minutos, se recuperaron los sobrenadantes y se desecharon las células.

5.8 MEDICIÓN DEL CONSUMO DE GLUCOSA POR LOS CARDIOMIOCITOS A TRAVÉS DE UN MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

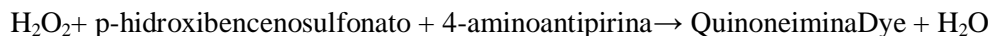
Se tomaron y depositaron 2 μL de los sobrenadantes en una placa de ELISA, se agregaron 200 μL del reactivo de Trinder a cada uno de los pozos tanto a las muestras así como a la curva de calibración. Después de la formación de un complejo de color rosa (estable durante media hora), se leyeron a una longitud de onda (λ)= 505 nanómetros (nm) en un equipo BIORAD-Benchmark Plus.

Las reacciones que se llevan a cabo con el reactivo de Trinder son las siguientes:

1. Glucosa oxidasa



2. Peroxidasa



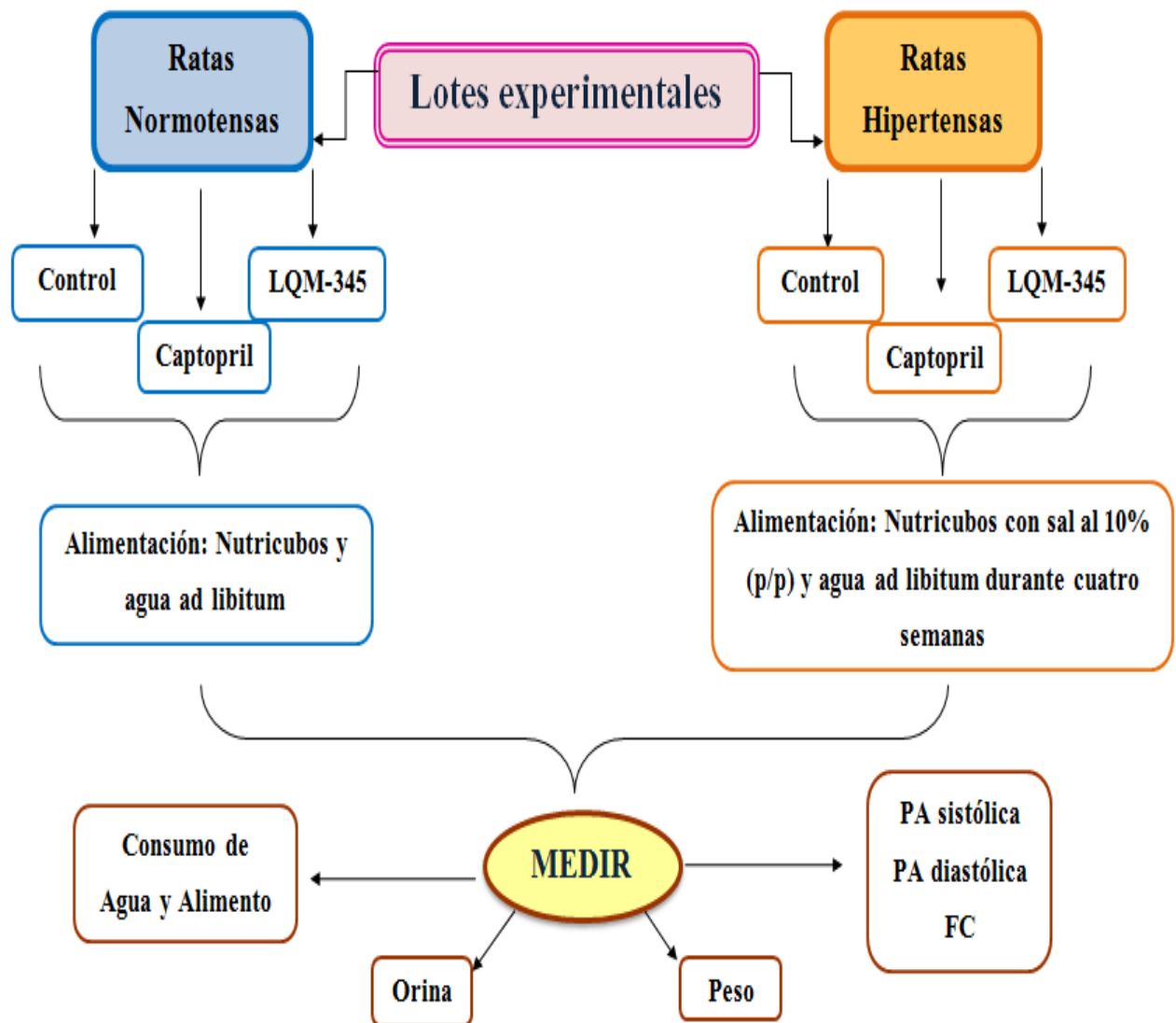
La reacción 1 da como productos el ácido glucónico y el peróxido de hidrogeno debido a la catalización con glucosa oxidasa. La reacción 2 se lleva a cabo con peroxidasa, mientras que la 4-aminoantipirina y el p-hidroxibencenosulfonato forman un complejo colorido rosado. La intensidad del color obtenido es proporcional a la concentración de glucosa. Este método tiene una sensibilidad de 0.003 nm que equivalen 2 mg/dL.

5.9 ESTADÍSTICA

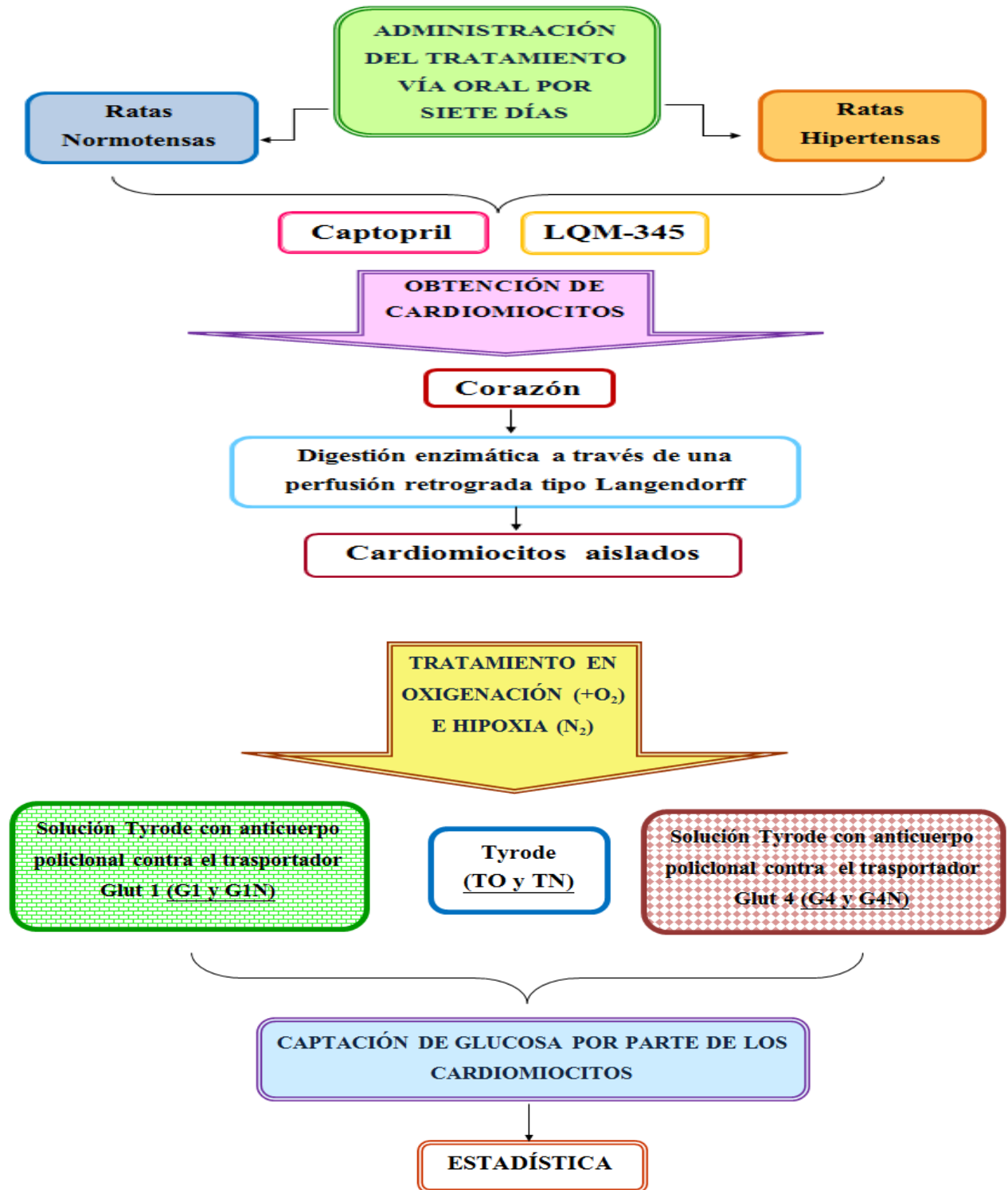
Los resultados se expresaron como μg de glucosa sustraída del medio de incubación por g de tejido/hora. Se graficaron los promedios con sus errores estándar de al menos 20 experimentos. Se realizó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) de una vía para evaluar las diferencias de internalización de glucosa en las diferentes poblaciones con una prueba de Mann-Whitney para ver

las diferencias significativas considerando una $p \leq 0.05$ como significativo. También se realizó una T de Student para comparar controles con casos hipóxicos.

5.10 DIAGRAMA DE FLUJO



Continuación diagrama de flujo



6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DEL MODELO DE HIPERTENSIÓN POR ALTO CONSUMO DE SAL

Modelo de Hipertensión. A las ratas se les dio la dieta de sal por un mes, durante la dieta se midió el consumo de agua, comida así como la orina excretada. En la tabla 9 se proporcionan los valores promedios.

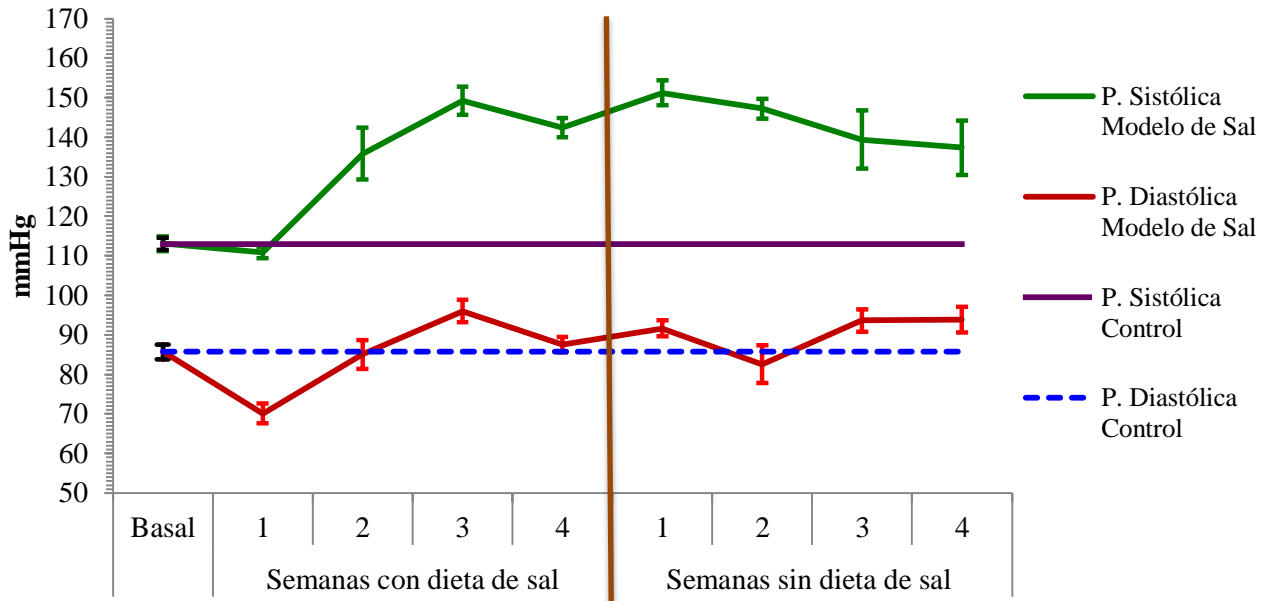
Tabla 9. Modelo de hipertensión por sal

Parámetros					
Ratas	Peso (g)		Croquetas (g)	Agua (mL)	Orina (mL)
	Inicial	Final			
Normotensas	278.33±4.77	297.5±8.14	22.47±2.41	34.44±4.38	3.76±0.56
Hipertensas	240.62±9.79	301.75±29.25	23.46±3.0	128.85±14.47*	25.08±4.63*

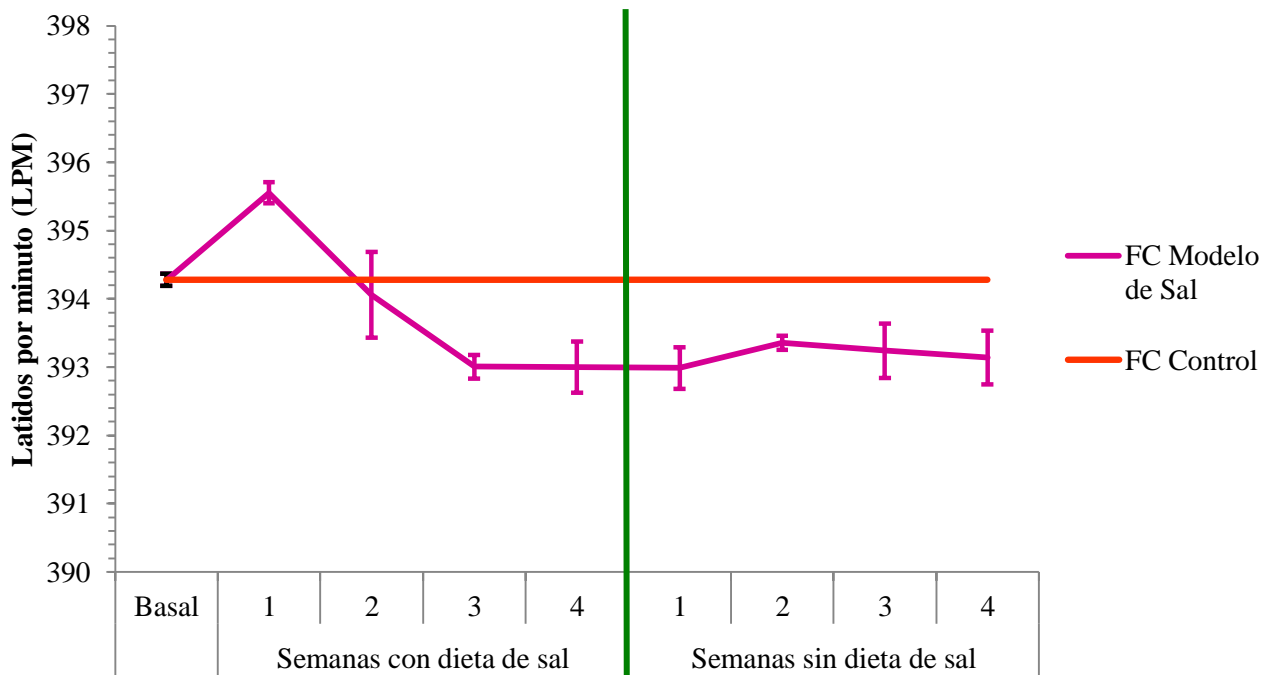
6.1.1 Presiones sanguíneas y frecuencias cardíacas a través del Modelo de Hipertensión por sal

Se midió semanalmente la PA sistólica, diastólica y FC durante un periodo de 8 semanas. Las primeras cuatro semanas se administró la dieta alta en sal, posteriormente durante otras 4 semanas se administró la dieta de nutricubos sin sal.

En la Gráfica 1 se observa que la PA sistólica y diastólica se incrementa significativamente a partir de la semana tres y se mantienen elevadas incluso, al terminó de las cuatro semanas sin la dieta de sal. Los valores de FC se elevan en la semana uno con la dieta de sal, posteriormente los valores disminuyen y permanece constantes hasta finalizar las cuatro semanas sin la dieta de sal (Gráfica 2).



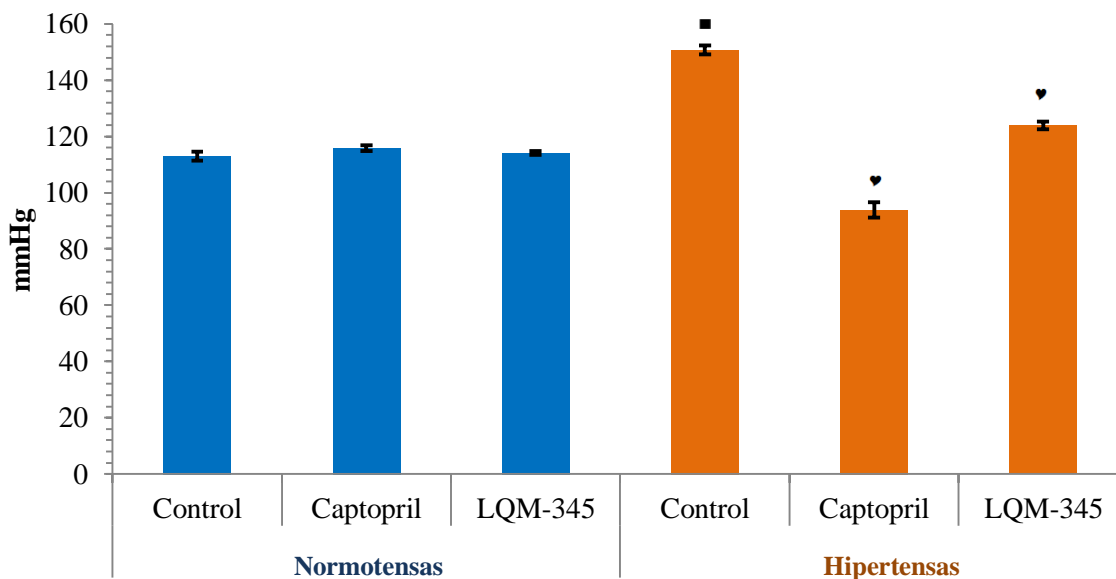
Gráfica 1. Evaluación de la presión sistólica y diastólica a través de la dieta de sal



Gráfica 2. Frecuencia cardíaca a través de la dieta de sal

6.2 PRESIONES SISTÓLICAS DE LOS ANIMALES CON LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS

Se midió la PA sistólica después de una semana de tratamiento con los compuestos captopril y LQM-345. En ratas normotensas ningún compuesto disminuye la HA, es decir, tienen un comportamiento igual a su control sano. En las ratas hipertensas se observa que el uso de captopril disminuye la PA hasta un 37.74 % y el compuesto LQM-345 sólo la disminuye en un 17.83% comparado con su control hipertenso. (Gráfica 3).



Gráfica 3. PA Sistólica de animales normotensos e hipertensos con los diferentes tratamientos. ■ $p < 0.05$ comparado contra su control normotenso. ♥ $p < 0.05$ comparado contra su control hipertenso.

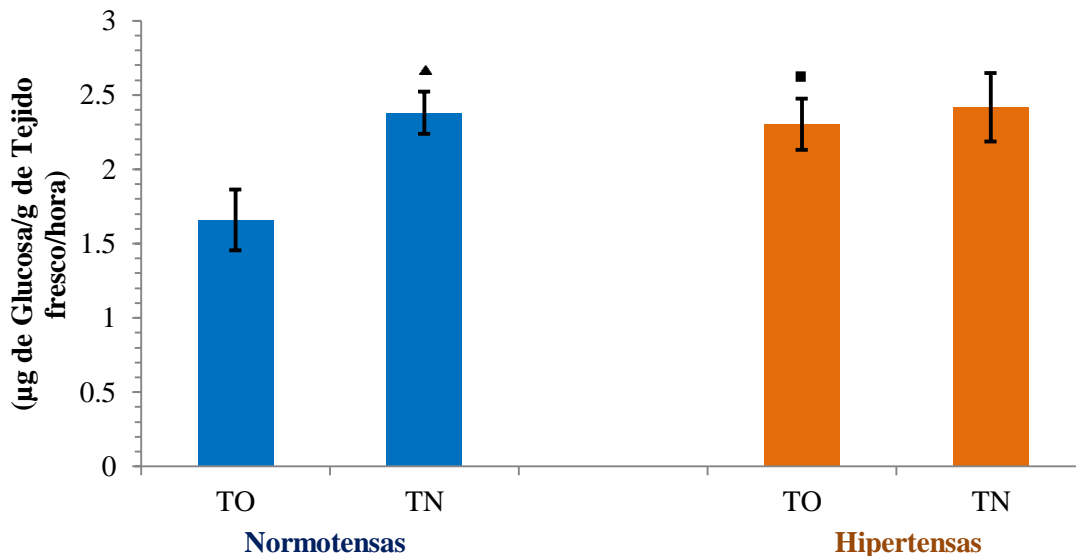
6.3 EFECTO DE LA HIPERTENSIÓN EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA DE CARDIOMIOCITOS DE RATAS

6.3.1 Ratas Normotensas

El consumo basal de los cardiomiocitos es de 1.65 ± 0.20 μg de glucosa/g de tejido fresco/hora; en condiciones de hipoxia aumentó a 2.30 ± 0.14 μg de glucosa/g de tejido fresco/hora, es decir, incrementó el consumo en un 44.24 %, observándose un cambio metabólico por el nivel de oxígeno (Gráfica 4).

6.3.2 Ratas Hipertensas

En condiciones oxigenadas los cardiomiocitos de ratas hipertensas consumen 2.30 ± 0.17 μg de glucosa/g de tejido fresco/hora, observándose un aumento del 39.3% en el consumo de glucosa por el efecto de la HA. En condiciones de hipoxia se observó un aumento de consumo de glucosa del 4.78% sin ser estadísticamente significativo por lo que no se tiene un cambio metabólico por los niveles de oxígeno (Gráfica 4).



Gráfica 4. Efecto de la hipoxia en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensas. \blacktriangle $p < 0.05$ Efecto de la hipoxia comparado con su control oxigenado. \blacksquare $p < 0.05$ comparado contra su control normotenso.

6.4 PARTICIPACIÓN DE LOS TRANSPORTADORES GLUT 1 Y GLUT 4 EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA DE CARDIOMIOCITOS DE RATAS HIPERTENSAS

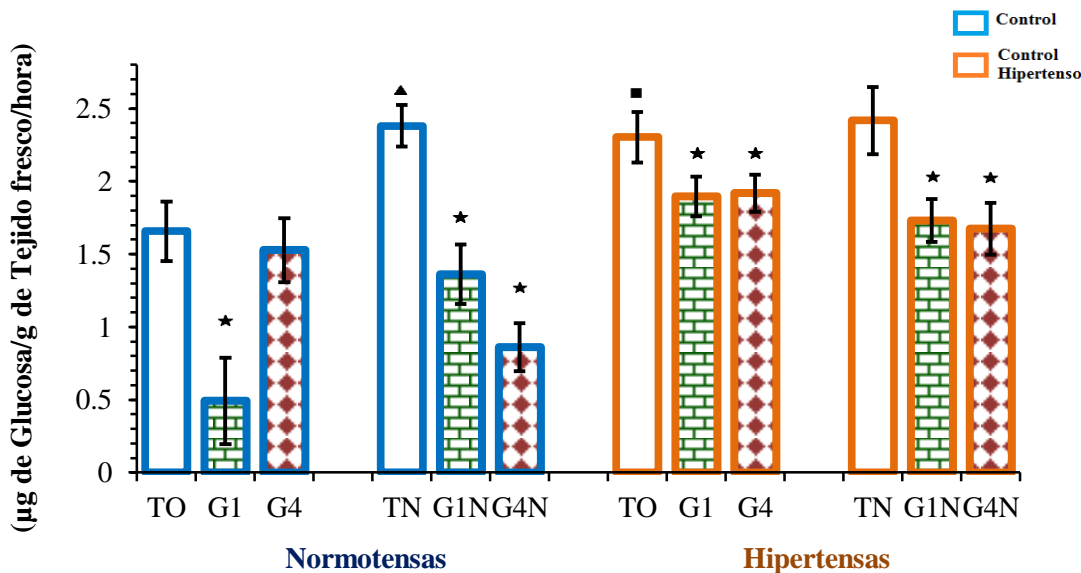
La participación de los dos transportadores de glucosa del corazón se probó con cardiomiocitos tratados con Tyrode en presencia de anticuerpos policlonales que reconocen el dominio extracelular de los transportadores.

6.4.1 Ratas Normotensas

En las células tratadas con Tyrode en oxigenación, la captación de glucosa es bloqueada por el anticuerpo anti-Glut 1, en cambio el anticuerpo anti-Glut 4 no tiene efecto. En condiciones de hipoxia la captación de glucosa es bloqueada de manera significativa tanto por el anticuerpo anti-Glut 1 como por el anti-Glut 4 respecto a su Tyrode hipóxico (Gráfica 5).

6.4.2 Ratas Hipertensas

La captación de glucosa por los cardiomiocitos de ratas hipertensas en condiciones de oxigenación e hipoxia es bloqueada por los anticuerpos anti-Glut-1 y anti-Glut-4, lo mismo ocurre durante la hipoxia (Gráfica 5).



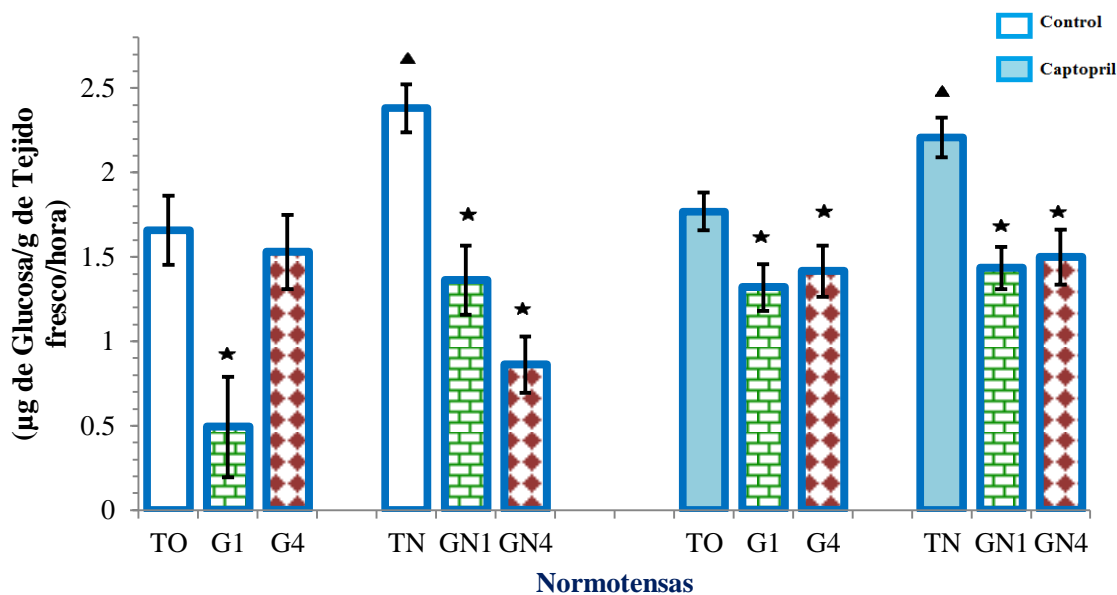
Gráfica 5. Participación de los transportadores Glut1 y Glut 4 en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensas.

▲ p<0.05 efecto de la hipoxia comparado contra su control oxigenado. ★ p<0.05 Efecto de los anticuerpos contra su control Tyrode. ■ p<0.05 Efecto de la hipertensión comparado con su control.

6.5 EFECTO DEL CAPTOPRIL EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA EN CARDIOMIOCITOS DE RATA

6.5.1 Ratas Normotensas

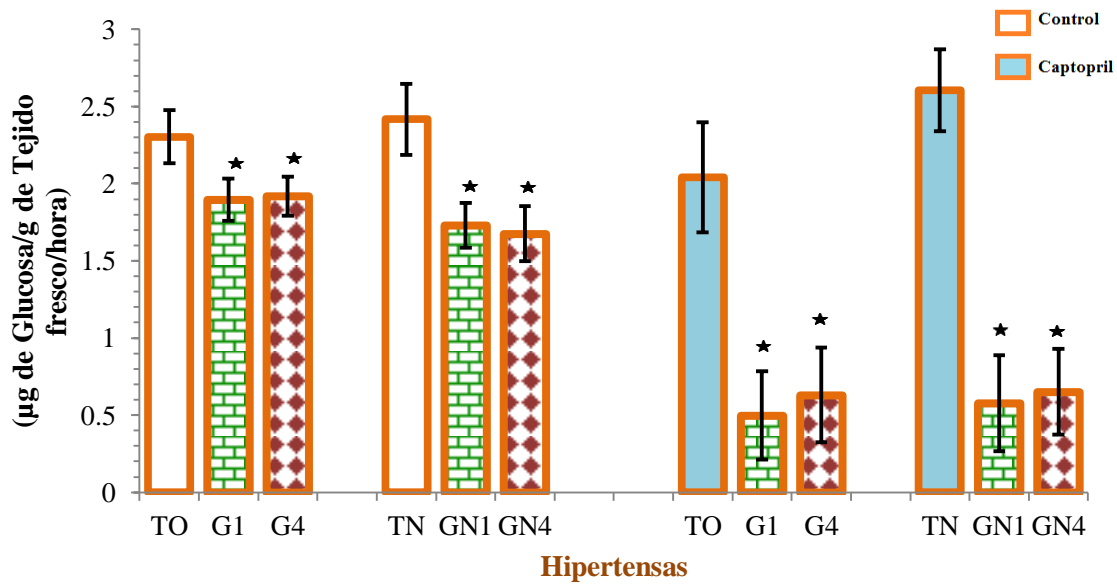
La captación de glucosa basal en oxigenación por los cardiomiocitos tratados con captopril fue muy similar a la captación de los cardiomiocitos controles que registró un consumo de glucosa del 39%. En condiciones de hipoxia la captación incrementó un 25%. Sin embargo el consumo de glucosa con el captopril se vio bloqueada por los transportadores de glucosa Glut 1 y Glut 4 tanto en condiciones de oxigenación e hipoxia (Gráfica 6).



Gráfica 6. Efecto del captopril en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas normotensas. ▲ p<0.05 efecto de la hipoxia comparado contra su control oxigenado. ★ p<0.05 Efecto de los anticuerpos contra su control Tyrode

6.5.2 Ratas Hipertensas

El tratamiento con captopril en oxigenación produjo una disminución en el consumo de glucosa con respecto a su control sin ser significativo. En condiciones de hipoxia se tiene un efecto de mayor consumo de glucosa sin llegar a ser significativo. Se observó que tanto el anticuerpo contra Glut 1 como el anticuerpo contra Glut 4 bloquearon el consumo de glucosa de manera muy significativa tanto en oxigenación como en hipoxia. También se observa que el bloqueo fue más grande que en las células normotensas (Gráfica 6 y Gráfica 7).

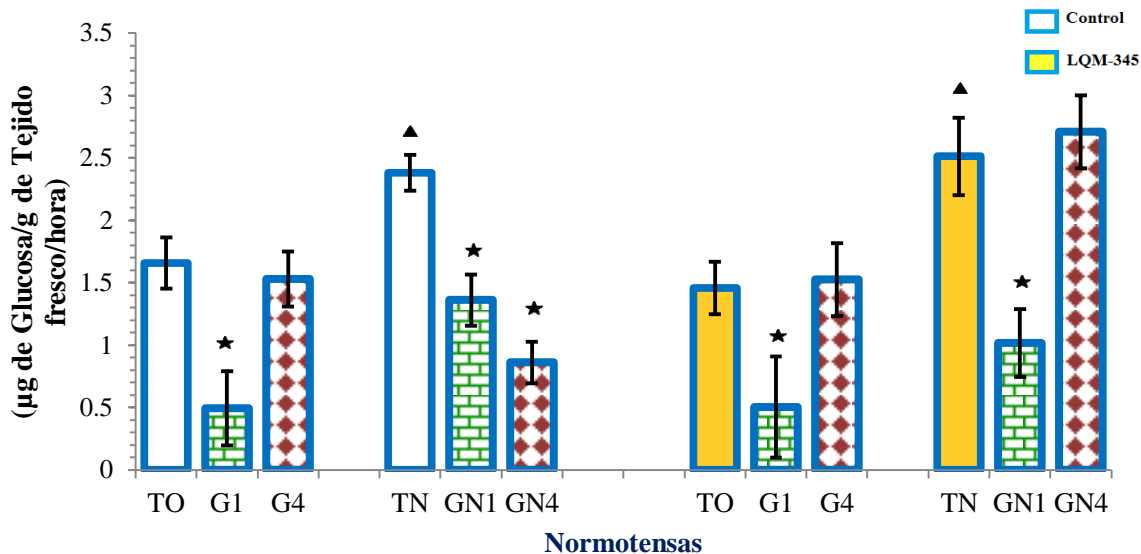


Gráfica 7. Efecto del captopril en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensas. ★ $p < 0.05$ Efecto de los anticuerpos contra su control Tyrode

6.6 EFECTO DEL COMPUESTO LQM-345 EN LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA DE CARDIOMIOCITOS DE RATAS

6.6.1 Ratas Normotensas

Cuando los animales sanos son tratados con el compuesto LQM-345 la captación de glucosa en oxigenación como en hipoxia se comporta como sus controles con Tyrode. Al tratar las células con los anticuerpos, se observó que el anti Glut 1 tenía efecto en todos los casos, siendo que el anti Glut 4 no bloqueó el consumo como en el caso de los cardiomiocitos controles (Gráfica 8).

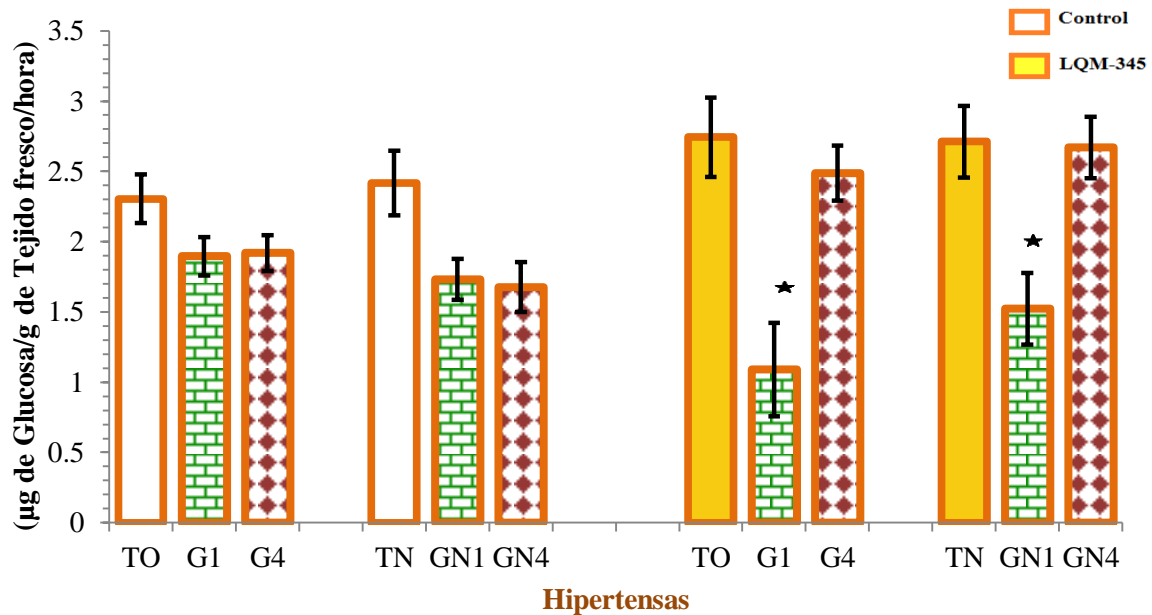


Gráfica 8. Efecto del compuesto LQM-345 en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas normotensas.

▲ $p < 0.05$ efecto de la hipoxia comparado contra su control oxigenado. ★ $p < 0.05$ Efecto de los anticuerpos contra su control Tyrode.

6.6.2 Ratas Hipertensas

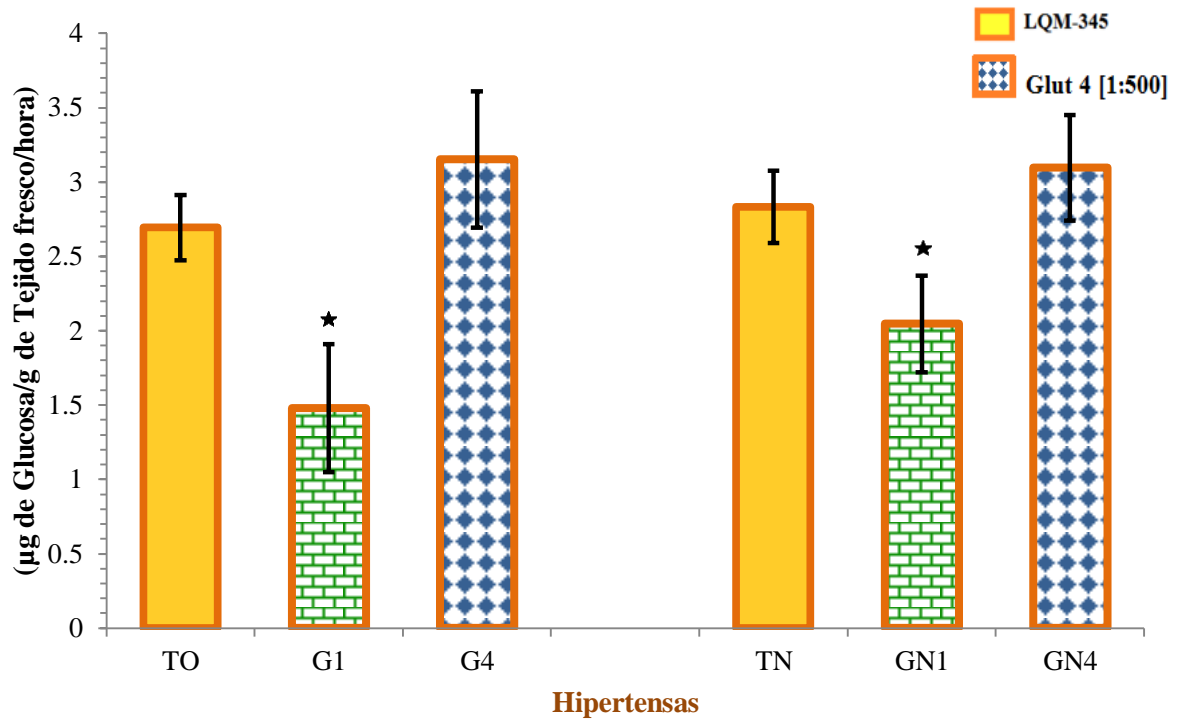
Al tratar las células de ratas hipertensas con el compuesto LQM-345 tanto en oxigenación como en hipoxia no hay cambio en el consumo de glucosa, lo que se puede observar en el caso del bloqueo con los anticuerpos, es que el anticuerpo contra Glut 4 no tiene efecto (Gráfica 9a).



Gráfica 9a. Efecto del compuesto LQM-345 Glut 4 [1:10,000] en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensas

★ $p < 0.05$ Efecto de los anticuerpos contra su control Tyrode.

Al observar que no había efecto del anticuerpo contra Glut 4 se postuló la idea de que pudiera estar afectando la concentración de éste; por lo que se repitieron los experimentos con una concentración mayor [1:500]. En la Gráfica 9b se observa el mismo comportamiento del anticuerpo contra Glut 4 a pesar de haber modificado su concentración.



Gráfica 9b. Efecto del compuesto LQM-345 Glut 4 [1:500] en la captación de glucosa de cardiomiocitos de ratas hipertensas.

★ $p < 0.05$ Efecto de los anticuerpos contra su control Tyrode.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la actualidad la HA es un grave problema de salud pública al registrar una prevalencia de casi 31% de la población de 30 a 65 años de edad, por lo cual se busca el desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento de este padecimiento.¹¹

En el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores (FES) Cuautitlán de la UNAM encabezado por el Doctor Enrique Ángeles Anguiano, se sintetizan una serie de compuestos denominados LQM 300's, los cuales presentan actividad cardiovascular en afecciones como: arritmias cardíacas, infarto al miocardio, HA, por lo tanto, en el presente trabajo se evaluó la acción del compuesto LQM-345 como antihipertensivo, tomando al captopril como control positivo de un antihipertensivo, además se evaluó la participación de los transportadores de glucosa en la captación de la misma en cardiomiocitos aislados de ratas hipertensas.

En el modelo de hipertensión por sal utilizado, se demostró que la cantidad de alimento con sal que consumen las ratas, no se modifica, en comparación con las ratas sanas; por lo tanto el peso del animal no se ve afectado. En contraste, el volumen de agua consumida y el volumen de orina excretada se incrementara hasta tres veces más comparado con los valores normales de animales sanos (Tabla 9); esto es una respuesta natural del organismo por conservar el equilibrio osmótico dentro del organismo. La concentración plasmática normal de sodio va de 135-145 mOsmol/L de plasma por lo que al incrementar la ingesta de sodio provoca una elevación de la osmolaridad dentro del organismo, esto desencadena la secreción de vasopresina y produce la sensación de sed. La vasopresina hace que los riñones conserven agua (reabsorción) y concentren la orina, la sed impulsa al individuo a beber más agua. El aumento de la ingesta de líquidos disminuye la osmolaridad pero la combinación de la ingestión de sal y agua aumenta el volumen de líquido extracelular y la PA, lo que lleva a otros mecanismo a excretar la sal y el agua extra⁶⁵.

A las ratas controles hipertensas se le midió la PA basal para asegurar que se encontraban sanas, posteriormente se inició la administración de la dite alta en sal. Se realizaron mediciones de PA cada semana durante 2 semanas; en este lapso se observó que sólo el 50% de la población reportó un incremento de PA, considerándose animales hipertensos, por este motivo se prolongó el tratamiento dos semanas más hasta completar un mes de tratamiento; así mismo se continuó evaluando la PA semanalmente. Finalizado este tiempo, el total de la población se reportó como hipertensa.

Para comprobar si el modelo de hipertensión por sal era confiable, se evaluó a un grupo experimental, el cual no se utilizó para determinar el consumo de glucosa en células aisladas. En la Gráfica 1 se observa que en la primera semana hay un descenso en el valor de PA, este descenso puede ser un mecanismo de compensación por parte del animal que se activa por la modificación drástica de la dieta⁵⁴. Los valores de PA se elevan a partir de la segunda semana y se mantienen constantes, incluso, durante las cuatro semanas posteriores a la suspensión de la dieta con sal. Éste grupo experimental no presentó daños histológicos ni en riñón ni en corazón. Es posible que debido a la corta duración de la dieta con sal no se genere una HA crónica; en caso de prolongar la duración de dieta, se debe disminuir la concentración de sal ya que de lo contrario el animal puede presentar alteraciones como pérdida en la movilidad de las extremidades, tener un comportamiento agresivo, incluso puede provocar la muerte. Con lo anterior podemos afirmar que una dieta con sal es efectiva para provocar HA.

En la Gráfica 2 se observa que la FC no se modificó durante la dieta con sal, se observó un incremento que no es significativo en la semana uno; esto se debe a la adaptación por parte del animal a la manipulación durante las mediciones de FC. Después del proceso de adaptación que sufren los animales los valores de FC disminuyen.

La Gráfica 3 muestra que el captopril obtuvo una respuesta hipotensora muy buena, disminuyendo la PA sistólica por debajo del valor de PA de una rata sana. Esto se debe a que es un medicamento antihipertensivo IECA, además se ha demostrado que tiene gran eficacia terapéutica en pacientes con HA leve y moderada²². En contraste, el compuesto LQM-345 también es un buen hipotensor, pero no tan efectivo como el captopril ya que no disminuyó la PA hasta los valores normales.

En la Gráfica 4, el consumo de glucosa en las ratas normotensas aumenta significativamente en condiciones de hipoxia, no siendo así en las ratas hipertensas comparado con su control. El corazón es un órgano que responde a una deficiencia de flujo sanguíneo, aumentando su utilización energética⁵⁹ y es durante la hipoxia donde el metabolismo cardíaco cambia de ser dependiente de ácidos grasos a carbohidratos.

La captación de glucosa basal en los cardiomiocitos con HA comparados con los cardiomiocitos controles aumenta un 39.3 % más (Gráfica 4). Se sabe que los ácidos grasos son el sustrato principal del metabolismo cardíaco; pero este metabolismo cambia durante la HA ya que se produce una situación de emergencia que lleva al cardiomiocito a la utilización acelerada de carbohidratos, con la finalidad de sacar adelante el metabolismo cardíaco que se encuentra en una

situación comprometida⁴⁷, es por esta razón que la captación de glucosa es elevada respecto a su control y no hay diferencia significativa entre las condiciones de oxigenación e hipoxia. Además se sabe que cuando los niveles circulantes de glucosa se elevan; la contribución de la glucosa al metabolismo oxidativo puede convertirse en el dominante. Se ha calculado que el requerimiento energético cardíaco que no es cubierto por los ácidos grasos se satisface en proporciones iguales de glucosa y el lactato⁴⁸.

En los experimentos realizados para ver la participación de los transportadores de glucosa (Gráfica 5), se observó que en los cardiomiocitos normotensos en condiciones de oxigenación, el Glut 1 es el responsable del consumo basal de glucosa siendo que el Glut 4 no participa. En condiciones de hipoxia ambos transportadores se ven involucrados. Contrariamente en condiciones de HA, ambos transportadores de glucosa participan tanto en oxigenación como en hipoxia, quizás activando el metabolismo anaerobio desde la oxigenación. Esto podría deberse al estado de emergencia en el que se encuentra el corazón. Durante la HA existe un trabajo excesivo del corazón que aumenta la expresión de Glut 4 independientemente de la condición de oxigenación en la que se encuentre.

La hipoxia recluta a los transportadores de glucosa Glut 4 de unas vesículas intracelulares hacia la membrana de la célula favoreciendo la entrada de glucosa a las células de corazón de la rata. También induce de manera crónica la expresión de ARNm del Glut 1 en el miocardio⁶¹. Los resultados obtenidos apoyan la participación del Glut 4 en la hipoxia dado que los anticuerpos anti-Glut 4 bloquearon la entrada de glucosa durante la incubación en dichas condiciones. Aunque también se presentó un bloqueo de la captación mediada por el Glut 1, esto se debe a que el transportador ya existe de manera basal en el tejido y también se estimula la expresión en la membrana durante la hipoxia.⁶²

En la Gráfica 6 se observó que en las ratas normotensas tratadas con captopril, la captación de glucosa tiene un comportamiento similar al de los cardiomiocitos sanos; también se observó que hubo respuesta a la hipoxia aumentando la captación de glucosa de manera significativa. Sin embargo, al analizar la participación de los transportadores de glucosa durante el tratamiento con captopril se observa la activación de Glut 1 y Glut 4 desde la oxigenación, lo cual podría sugerir que este medicamento mejora el metabolismo de los cardiomiocitos en ausencia de un estado de emergencia, como ya se lo ha reportado previamente Katayama S. y Henriksen EJ.^{63, 64}.

En contraste captopril durante la HA, disminuye el consumo de glucosa basal en un 11.8% sin ser significativo (Gráfica 7); pero aun así se observa una clara tendencia para mejorar las condiciones

del corazón. En hipoxia se observa que reaparece la tendencia a consumir más glucosa y proteger a los cardiomiocitos en dichas condiciones; parece ser que esto se debe a que los transportadores de glucosa (Glut 1 y Glut 4) participan desde la oxigenación provocando un mayor bloqueo y por consiguiente mejora el metabolismo cardíaco.

En la Gráfica 8 se observa que la captación de glucosa basal por parte de los cardiomiocitos sanos tratados con el compuesto LQM-345 fue igual al de los cardiomiocitos sin tratamiento. Este compuesto no activó la participación del Glut 4 durante la hipoxia; la participación del Glut 1 en las mismas condiciones parece ser mayor, es decir, tiene un 57.31 % de bloqueo comparado con el 42.86% del control. Cuando se trató a las ratas hipertensas con el compuesto LQM-345 no se observó que revirtiera el daño a las células por la HA; tampoco se activa la participación del Glut 4. (Gráfica 9a). Se supuso que la administración de este compuesto aumentaba de manera considerable la expresión del transportador Glut 4 en la membrana del cardiomiocito, por lo tanto, se propuso la idea de aumentar la concentración del anticuerpo anti Glut 4 para comprobar dicha suposición. Al aumentar la concentración de 1:10,000 a 1:500 (Gráfica 9b) no se produjo el bloqueo en la captación de glucosa por parte del Glut 4, el transportador no está expresado en la membrana de la célula; se presume que el compuesto LQM-345 inhibe la expresión del transportador Glut 4 y aún no hay evidencia científica que apoye esta teoría. Podemos suponer que éste compuesto no actúa por la misma vía que el captopril ya que no tienen el mismo comportamiento como el IECA.

8. CONCLUSIONES

- La dieta alta en sal provoca HA elevando el consumo de agua y la excreción de orina sin modificar el consumo calórico por el alimento en los animales. Por lo que la sal es un factor que se debe controlar en la dieta alimenticia.
- Se observó un efecto hipotensor tanto del captopril como del compuesto LQM 345, siendo el captopril el más efectivo.
- El metabolismo cardíaco en condiciones de hipoxia cambia de ser dependiente de ácidos grasos a glucosa; esto lo hace a través de los transportadores Glut 1 y Glut.
- Las células de ratas hipertensas consumen más glucosa y no responden a la hipoxia, sin embargo, tiene activados los transportadores de glucosa (Glut 1 y Glut 4) desde las condiciones de oxigenación como un mecanismo de compensación de acuerdo al estado de emergencia que representa la HA.
- El captopril tiene un efecto cardioprotector al activar la participación de los transportadores Glut 1 y Glut 4 tanto en células sanas como en células de ratas hipertensas.
- A nivel de captación de glucosa, el compuesto LQM-345 no mejora el metabolismo cardíaco ya que no promueve la activación del Glut 4 y la captación de glucosa sólo es a través de Glut 1.
- El mecanismo de acción del compuesto LQM-345 no parece que actúe a través del SRAA ya que no tiene un comportamiento similar al captopril.

9. PERSPECTIVAS

Se debe continuar la investigación del efecto hipotensor del compuesto piperidínico LQM-345 para esclarecer el mecanismo de acción por el cual actúa, además de determinar si posee otras propiedades farmacológicas relacionadas con diferentes enfermedades cardiovasculares.

10. REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Secretaría de Salud
2. Oláiz Fernández G; Rivera Domarco J; Shamah Levy T; Rojas R; Villalpando Hernández S; Hernández Ávila. M. et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México; Instituto Nacional de Salud Pública 2006.
3. Tortora G. (2003). Principios de anatomía y fisiología. 9 ed. Oxford University Prees, México. Pág. 643-680.
4. Goldberger A. (1989). Cardiac chaos. Science. Pág. 243-244
5. Bohr D. (1998). The cardiovascular system section 2. American Physiological Society. USA. Pág. 409-420.
6. Gamboa Raúl, Vivas Pablo. (2002). Los péptidos natriuréticos y su efecto cardiovascular. Revista Peruana de Cardiología. Vol. 28. No. 1
7. De la Serna Fernando. (2010) Péptidos natriuréticos, adrenomedulina. Vasopresina. Insuficiencia Cardíaca Crónica. Cap. 5.
8. Alcasena M. S., Martínez J, Romero J. (1998). Hipertensión arterial sistémica: Fisiopatología. Vol. 21. Suplemento 1. ANALES. Servicio de Cardiología, Hospital de Navarra, Pamplona, España.
9. Taylor Magaly, Reide Peter. (1999). Principios de farmacología. Editorial Harcourt Brace. Barcelona, España. Pág. 79-102.
10. Acosta Herrera A., Hipertensión arterial dependiente de la sal. Archivos de Cardiología México. Vol. 71 Supl. 1/Enero Marzo 2001:S76-S80.
11. Velázquez Monroy O., Rosas Peralta M., Lara Esqueda A., Pastelín Hernández G., Grupo ENSA 2000. Attie F. Tapia Conyer R. Hipertensión arterial en México. Resultados de la ENSA 2000. Archivos de Cardiología de México 2002; 72 (1):71-84.
12. Vargas Alarcón G. Fisiopatogenia de la Hipertensión. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Archivos de Cardiología. Vol. 76. México. Pág. 157-160.
13. Ruiz, Pons M. Hipertensión arterial. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
14. Hernández, H. H., Meaney M. E., Skromne K. D. (2005). Estudio del hipertenso. Revista Mexicana de Cardiología. Vol. 16 (1). Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Pág. 15-18.
15. Kaplan, N. M. (1998). Hypertension Clinical. 7 ed. Editorial William & Wilkins. Baltimore, USA. Pág. 415-503.

16. Peralta, Rosas M., Attie F. (2007). Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el Mundo. Archivos de Cardiología de México. Vol. 77 (2). México. Pág. 91-93.
17. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial del corazón. 25 de septiembre de 2009. Aguascalientes, México.
18. Moragrega, A. J. L. y col. (2005). Definición, clasificación (adultos), epidemiología, estratificación de riesgo y prevención primaria de la Hipertensión arterial. Revista Mexicana de Cardiología Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC. Vol. 16 (1). Pág. 7-13.
19. (2008). Causas de la hipertensión arterial y lesiones orgánicas. <http://www.medicinam.com/index.php?view=article&catid=61%3Acardiologia&id=407%3Acausas-de-la-hipertension-arterial-y-lesiones-organicas>.
20. Ahumada, Luisa y col. (2006). Guía clínica hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud. Santiago de Chile. Pág. 5-36.
21. Genaro, Alonso. (1998). Farmacia. Remington. 19 ed.
22. Flórez J. (1998). Farmacología. 3 ed. Masson. S.A. Barcelona. Pág. 343-347.
23. Foster, R. W. (1991). Farmacología básica. Editorial. Acribia. España. Pag.406-410.
24. Cortés, Inclán Silvia J. (2007). Evaluación del efecto de los compuestos morfínicos y tiomorfínicos sobre la concentración del músculo papilar izquierdo y la tira del ventrículo derecho de corazón de rata wistar. México. UNAM FES-C. Pág. 1-4,19-20.
25. Mycek Mary J., A. Richard., Harvey Pamela C. Champe. (2000). Farmacología. 2 ed. Editorial McGraw-Hill. Pág. 215-228.
26. Herrera Acosta J. (2001). Hipertensión arterial dependiente de sal. Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Vol.71 Supl. 1/Enero-Marzo S76-S80.
27. Hergueta G. (2002). Guía de la hipertensión arterial. 2 ed. Editorial Norma –Capitel. España. Pág. 211-213.
28. Guerra, Vega Mirjam Julieta (2010). Atención farmacéutica a pacientes con hipertensión arterial. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala.
29. Opie Lionel H. M. D. (2000). Fármacos en cardiología. 3 ed. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México. Pág. 231-270.
30. PLM. (1997) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 9 ed.

31. Galbis P. J. (2000). Panorama actual de la química farmacéutica. Universidad de Sevilla. España. Pág. 217-220.
32. Avendaño, López Carmen. (2001). Introducción a la química farmacéutica. 2 ed. Editorial Mc Graw-Hill. España. Pág. 25-40.
33. Dal-Ré Rafael. (1996). Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. Departamento de Investigación Clínica. Smith Kline Beecham Pharmaceuticals. Madrid, España. Pág. 1-8.
34. Foye, William O. (1994). Principios de química farmacéutica. Editorial Reverte. España. Pág. 52-61.
35. Tortora G., (2003) Principios de Anatomía y Fisiología. 9 ed. Oxford University Press. México. Pág. 643-680.
36. Delgado Cirilo A., Miguillón Llambart C., Juaguar Tamayo J. (2003). Introducción a la Química terapéutica. 2ed. Editorial. Díaz de Santos. España. Pág. 97-117.
37. Flores, Monrroy J. (2005). Evaluación del efecto LQM 301, LQM 304, LQM 308, LQM 310, LQM 317, LQM 318, LQM 320, LQM 323 sobre la función ventricular y el intervalo P-R en la rata anestesiada. México. Pág. 1, 2, 5-9.
38. Rosas González Roberto Gazelem. (2008). Evaluación del efecto hipotensor de los compuesto LQM en el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar. UNAM FES-C.
39. Córdoba Villalobos, José Ángel. (2009). Guía de Tratamiento Farmacológico para el Control de la Hipertensión Arterial Addendum a la NOM 030. Revista Mexicana de Cardiología. Volumen 20, Número 2. Abril – Junio. Pág. 55 – 104.
40. Scout DM, Mtier WL y col. (1983) Synthesis and Antiarrhythmic and Parasympstholytic Properties of Substituted Phenols. 1. Heterorylamine Derivates. J. Med. Chem. 26, 808-813.
42. Katzung (1997). Farmacología básica clínica. El manual Moderno. México. Pág. 109-115.
43. Zarco Gutiérrez P. (2001). Panorama de la cardiología en el cambio de milenio. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, España. Pág. 80-84.
44. Mendoza Patiño N. (2008). Farmacología médica. Editorial Médica Panamericana México. Pág. 448-450
45. F. Farías Eduardo. Hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y función ventricular. Sección Hipertensión Arterial. Instituto Nacional de Cardiología de Corrientes “J.F. Cabral”. Corrientes Argentina.
46. Hein Molina, Luis Gustavo. (2005). Conceptos básicos de fisiología de aviación. <http://www.hernanparapente.cl/pdf/fisiologia.PDF>

47. Carbó Roxana, Guarner Verónica. (2003). Cambios en el metabolismo cardíaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (Parte I). Arch. Cardiol. Méx 73:3:2003.
48. Opie L. H. (1972). Substrate utilization and glycolysis in the heart. Cardiology 56: 2-21.
49. Shimoni Y, Light P. E., French R. J. (1998). Altered ATP sensitivity of ATP-dependent K⁺ channels in diabetic rat hearts. Am J Physiol; 275 (Endocrinolmetab 38): E568-E576.
50. Macleod T. F., Prasad K. (1972). Influence of glucose on the transmembrane action potential of papillary muscle. J Gen Physiol 1972; 53: 792-815.
51. Hoerter J. (1976). Changes in the sensitivity to hipoxia and glucose deprivation in the isolated perfused rabbit heart during perinatal development. Pflugers Arch 1976; 363: 1-6.
52. Catrejón Vicente, Carbó Roxana, Martínez Martín. (2007). Mecanismos moleculares que intervienen en el Transporte de Glucosa. REB 26(2): 49-57.
53. Minuchin Patricia S. (2011). Transportadores de la glucosa y ejercicio físico. [http://www.patriciaminuchin.com.ar/publicado/12transportadores_de_glucosa_y_ejercicio\(resumen\).htm](http://www.patriciaminuchin.com.ar/publicado/12transportadores_de_glucosa_y_ejercicio(resumen).htm)
54. Castro del Pozo S. (2006). Manual de Patología General. 6 ed. Masson. S.A. Barcelona. Pág 229-230.
55. Probst I, Shar R, Schweickhardt C, Hunnmeman DH. (1986). Carbohydrate and fatty acid metabolism of cultured adult cardiac myocytes. Am J Physiol 250:H853-860.
56. Cartee GD, Douen AG, Ramlal T, Klip A, Holloszy JO. (1991). Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. J Appl Physiol, 70(4):1593.1600.
57. Kao, RIL, Christman EW, Luh SL, Kraus JM, Tyers GFO, Williams EH. (1980). The effects of insulin and anoxia in the metabolism of isolated mature rat cardiac myocytes. Arch Biochem Biophys; 203:587-590.
58. Opie LH. (1992). Cardiac metabolism-emergence, decline and resurgence (Part 1). Cardiovas Res, 26:721-733.
59. Guyton AC, Hall JE- (1997). Tratado de fisiología médica. 9 Ed. México. Editorial Interamericana, Mc Graw Hill.
60. Valmore Bermúdez, et al (2007). Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. Archivos venezolanos de Farmacología y terapéutica. Vol. 26. No. 002. Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica. Pp.76-86.
61. Sun D, et al. (1994). Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter Glut4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. 82,2:793:798.

62. Brosius FC. Et al. (1997). Persistent myocardial ischemia increases Glut 1 glucose expression in both ischemic and none. Ischemic heart regions. *J. Mol Cell Carciol* 29:6, 1675-1685.
63. Katayama S, Inaba M, Maruno Y, Morita T, and Awat T, Oka Y. Glucose intolerance in spontaneous hypertensive and Wistar kyots rats: Enhanced gene expression and synthesis on skeletal muscle glucose transporter 4. *Hypertens Res.* 1997; 20:279-286
64. Henriksen EJ. Jacob S. (1995). Effect of captopril on glucose transport activity in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Metabolism.* 44 (2): 267-272.
65. Silverthorn, Dee Unglaub A. (2008). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado.* 4ed. México. Editorial Médica Panamericana. Pág. 446-468.