

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“Efectos de la D-Norpseudoefedrina sola y combinada con Triyodotininona sobre la reactividad vascular”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA

PRESENTA

I.B.I. Nadia Luz Guzmán Lozano

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Guadalupe Cleva Villanueva López

Dr. Enrique Fernando Castillo Henkel

MEXICO 2010

## **Agradecimientos**

Al Instituto Politécnico Nacional y a la Escuela Superior de Medicina del IPN por brindarme la oportunidad de una mejor opción para mi superación al contar con los programas de posgrado de excelencia.

A los docentes de la ESM del área de posgrado por guiarme en el camino del saber.

A mis tutores la Dra. Guadalupe Cleva Villanueva López y al Dr. Enrique Fernando Castillo Henkel por mostrarme y guiarme en el camino de la superación.

A mi comité tutorial en especial al Dr. Carlos Castillo Henkel por dejarme trabajar en su laboratorio y por su inmenso apoyo en todos los ámbitos.

A Dios por darme vida y salud para lograr mis metas.

A mis padres Rosalía y Sergio por que los quiero mucho.

A mis hermanas Romina, Isabel y mi hermano Harold por su compañía y apoyo.

A la memoria de mi hermano Yovanni donde quiera que esté siempre lo recordaré.

A mis compañeros de laboratorio y amigos de la maestría, a la Dra. Carmen y a el Dr. Gustavo, por sus enseñanzas en el laboratorio.

A Jorge, Oscar y Pedro por su amistad y sus divertidas enseñanzas. Sin ustedes me hubiera faltado un ticket para cumplir mi objetivo.

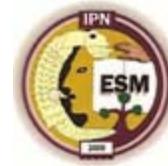
Y sobre todo a mi esposo Juan, mi inspiración para ser una mejor persona. ¡Te amo!



---

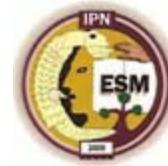
## Índice

Resumen	Páginas
1. Introducción.....	8
2. Antecedentes.....	9
2.1 Obesidad.....	9
2.1.1 Definición.....	9
2.1.2 Epidemiología.....	10
2.1.3 Comorbilidades de la obesidad.....	10
2.1.4 Disfunción endotelial.....	12
2.2 Tratamiento de la obesidad.....	13
2.2.1 Tratamiento farmacológico.....	13
2.2.2 Clasificación de fármacos anorexigénicos.....	14
2.2.3 Mecanismos de acción de los fármacos usados en el tratamiento de la obesidad.....	14
2.2.4 Reducción del consumo de alimentos.....	15
2.2.5 Reducción en la absorción de nutrientes.....	16
2.2.6 Aumento del gasto energético.....	17
2.3 D-Norpseudoefedrina.....	18
2.3.1 Estructura química.....	18
2.3.2 Efectos cardiovasculares.....	20
2.3.3 Efectos adversos.....	21



---

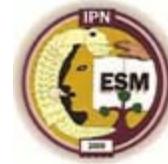
2.4	Triyodotironina (T <sub>3</sub> ).....	21
2.4.1	Mecanismo de acción.....	22
2.4.2	Efectos cardiovasculares.....	24
2.4.3	Efectos metabólicos.....	26
2.4.4	Efectos calorigénicos.....	28
2.4.5	Efectos adversos.....	29
3.	Justificación.....	31
4.	Hipótesis .....	32
5.	Objetivos.....	33
5.1	Objetivo general.....	33
5.2	Objetivos particulares.....	33
6.	Material y Métodos.....	35
6.1	Animales de experimentación.....	35
6.2	Preparación de los anillos aórticos.....	35
6.3	Preparación de corazón (método de Langendorff).....	36
7.	Protocolo Experimental.....	38
8.	Análisis Estadístico.....	41
9.	Resultados.....	42
10.	Discusión.....	58
11.	Conclusiones.....	64
12.	Referencias.....	66



---

## Lista de Abreviaturas

AA $\alpha_1$	Agonista Adrenérgico $\alpha_1$
ADN	Ácido Desoxi Nucleico
ADP	Adenosina Difosfato
AMPc	Adenosina Monofosfato cíclico
EDHF	Factor Hiperpolarizante Derivado de Endotelio
eNOS	Sintasa de Óxido Nítrico endotelial
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
Fen	Fenilefrina (agonista adrenérgico completo $\alpha_1$ )
FPA	Fenil Propanol Aminas
IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
L-NAME	N $\omega$ -Nitro Ariginina Metil Ester (inhibidor de NOS)
Npef	d-Norpseudoefedrina
ON	Óxido Nítrico
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
T <sub>3</sub>	Triyodotironina
T <sub>4</sub>	Tiroxina
TEA	Tetraetilamonio
TR	Receptor intracelular de hormonas tiroideas
TREs	Elementos de respuesta a hormona tiroidea
vWF	Factor procoagulante de von Willebrand



---

## Lista de Figuras

**Figura 1.** Efecto contráctil de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, solas y combinadas vs fenilefrina en anillos de aorta con endotelio.

**Figura 2.** Efecto contráctil de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, solas y combinadas vs fenilefrina en anillos de aorta sin endotelio.

**Figura 3.** Efecto relajante de la d-norpseudoefedrina en anillos de aorta en presencia y ausencia de endotelio, precontraídas con fenilefrina.

**Figura 4.** Efecto relajante de la d-norpseudoefedrina, en anillos de aorta con y sin endotelio, precontraídos con KCl.

**Figura 5.** Efecto relajante de la d-norpseudoefedrina en anillos de aorta con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME.

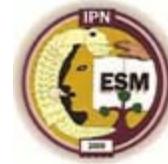
**Figura 6.** Efecto relajante de la d-norpseudoefedrina en anillos de aorta sin endotelio en presencia y ausencia de L-NAME.

**Figura 7.** Efecto de la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina en anillos de aorta con endotelio en presencia y ausencia de TEA y L-NAME.

**Figura 8.** Efecto de la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina en anillos de aorta con endotelio en presencia y ausencia de TEA.

**Figura 9.** Efecto de la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina en anillos de aorta con endotelio en presencia y ausencia de propanolol.

**Figura 10.** Efecto de la triyodotironina en anillos de aorta con y sin endotelio, precontraídos con fenilefrina.



---

**Figura 11.** Efecto de la triyodotironina en anillos de aorta con y sin endotelio, precontraídos con KCl.

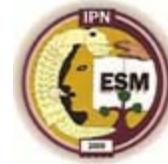
**Figura 12.** Efecto de la relajación inducida por la triyodotironina, en anillos de aorta con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME.

**Figura 13.** Efecto de la relajación inducida por la triyodotironina, en anillos de aorta sin endotelio en presencia y ausencia de L-NAME.

**Figura 14.** Efecto de la relajación inducida por la triyodotironina en anillos de aorta con endotelio en presencia y ausencia de TEA.

**Figura 15.** Efecto de la relajación inducida por la triyodotironina en anillos de aorta con endotelio en presencia y ausencia de cicloheximida.

**Figura 16.** Efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, solas y combinadas la sobre la presión de perfusión coronaria de rata vs fenilefrina.



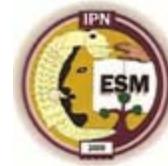
---

## **“Efectos de la D-Norpseudoefedrina sola y combinada con Triyodotironina sobre la reactividad vascular”**

### **Resumen**

Con la intención de aportar información acerca del mecanismo y la dimensión real de los efectos vasculares que puede ocasionar la d-norpseudoefedrina sola o combinada con triyodotironina se desarrolló el presente proyecto empleando anillos de aorta y corazón perfundido de rata Wistar macho adulta (12-16 semanas). En los anillos aórticos se evaluó la capacidad de contraer realizando curvas concentración-respuesta a fenilefrina (agonista adrenérgico  $\alpha_1$  completo, que sirvió como punto de referencia de la magnitud de la contracción ocasionada por los fármacos en estudio) en la presencia o ausencia de endotelio.

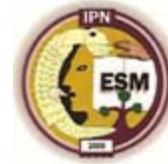
Los resultados pueden contribuir a evaluar el riesgo versus el beneficio del empleo de la combinación de estos dos fármacos en condiciones caracterizadas por asociarse con padecimientos cardiovasculares, como es el caso de la obesidad.



---

## Summary

With the intention to contribute to information about the mechanism and the real dimension of the cardiovascular that can cause the single or combined d-norpseudoephedrine with triiodotironine was developed the present project using aorta rings and perfused heart of adult male Wistar rat (12-16 weeks). In the aortic rings was evaluated the capacity to contract realising concentration-answer curves to phenylephrine (complete adrenergic agonist  $\alpha_1$ , that served as datum point of the magnitude to the contraction caused by the drugs in study) in the presence or absence of endothelial lining. The results can contribute to evaluate the risk versus the benefit of the use of the combination of both drugs in characterized conditions of being associated with cardiovascular sufferings, as it is the case of the obesity.



---

## 1. Introducción

El empleo terapéutico de cualquier fármaco debe basarse en el adecuado balance riesgo/beneficio que dicha acción implica. El mencionado balance se basa en el conocimiento de las propiedades deseables e indeseables del fármaco en cuestión. En el caso que nos ocupa tanto la obesidad como los fármacos empleados en el tratamiento complementario de la misma se asocian con problemas cardiovasculares, haciendo particularmente difícil el realizar el balance previamente mencionado. Conviene mencionar que no obstante que se acepta que existe la mencionada relación con alteraciones cardiovasculares, la magnitud y los mecanismos que conducen a la influencia de esos fármacos sobre el aparato cardiovascular no son suficientemente claros. Con la intención de aportar información complementaria en este terreno y centrando nuestra atención en la D-Norpseudoefedrina, uno de los fármacos que han sido frecuentemente utilizados en el tratamiento complementario de la obesidad, se realizó el presente trabajo con el compromiso de aportar información adicional acerca de sus efectos vasculares.



## 2. Antecedentes

### 2.1 Obesidad

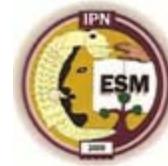
#### 2.1.1 Definición

El grado de obesidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se puede definir basándose en el índice de masa corporal (IMC) (Seidell, 1997; Labib, 2003; OMS 2009; Poirier 2006, Sonnenberg 2007), que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). En adultos, el sobre peso se define como un IMC de 25-29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  y la obesidad como un  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Tabla 1 (Seidell, 1997; Labib, 2003; OMS, 2009; Poirier 2006, Sonnenberg 2007).

	<b>Índice de masa corporal IMC (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>
<b>Falta de Peso</b>	18.5<
<b>Normal</b>	18.5 a 24.9
<b>Sobrepeso</b>	25-29.9
<b>Clase de Obesidad</b>	
<b>I</b>	30-34.9
<b>II</b>	35-39.9
<b>III (Obesidad extrema)</b>	$\geq 40$

Tabla 1 Clasificación de sobrepeso y obesidad basado en el IMC (Seidell 1997, Labib 2003; OMS 2009; Poirier 2006, Sonnenberg 2007)

La obesidad también se puede medir a través de la distribución de la grasa en el cuerpo, evaluada a través del índice cintura/cadera, el cual se calcula dividiendo la circunferencia de cintura en centímetros entre la circunferencia de cadera en centímetros. Si el resultado es mayor a 0.8 en mujeres y mayor a 1.0 en hombres, la persona tiene exceso de grasa en la zona central o abdominal del cuerpo, clasificándose en el tipo androide (Seidell 1997).



### 2.1.2 Epidemiología

La obesidad es la enfermedad alimentaria más frecuente en el mundo y dada su magnitud y trascendencia es considerada en México como un problema de salud pública.

De acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2006), la prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel nacional en adultos mayores de 20 años fue más alta en mujeres (71.9%) que en hombres (66.7%).Figura (1)

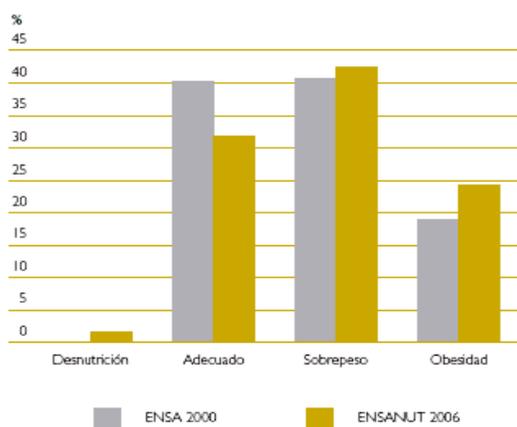
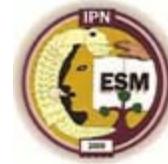


Fig. 1 Prevalencia de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres mayores de 20 años (ENSANUT 2006)

Además la incidencia de casos de sobrepeso y obesidad en México se ha incrementado en los últimos 20 años (ENSANUT 2006). En las mujeres aumentó de 34.5% en 1988 a 69% en 2006 (ENSANUT) y en el caso de los hombres se incrementó de 59.7% en 2000 a 66.7% en 2006.

### 2.1.3 Comorbilidades de la obesidad

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de numerosas comorbilidades, dentro de las que destacan las cardiovasculares tales como, cardiopatía isquémica,

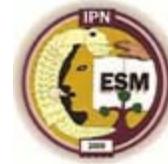


---

aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria y paro cardíaco congestivo. (Hall 1993, Must 1999, Lau 2004, Wang 2004, Berg 2005, Boban 2008)

La obesidad afecta la salud cardiovascular a través de diversas vías, destacando su asociación con diabetes. No obstante lo anterior, existen fuertes datos prospectivos del estudio Nurses'Health Study, que incluso antes del diagnóstico de diabetes tipo 2, la obesidad y el aumento de peso están asociados con el riesgo incrementado de enfermedad coronaria. Estos resultados, junto con el riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares antes del diagnóstico clínico de diabetes tipo 2, señala la importancia de aclarar los mecanismos por los que el exceso de grasa corporal predispone a los sujetos a riesgos cardiovasculares en el estado pre diabético de resistencia a la insulina o síndrome metabólico. (Lau 2005)

La acumulación anormal de grasa está asociada con cambios inflamatorios, incluyendo el reclutamiento de macrófagos y la activación de células endoteliales que involucra la liberación simultánea de moléculas de adhesión solubles con sus respectivas formas asociadas a membrana de ICAM-1, VCAM-1, E-selectina y el agente procoagulante vWF (Factor von Willebrand, marcador in vivo de daño endotelial), las cuales promueven la enfermedad vascular. (Ferri 1999) De hecho, muchas moléculas producidas por los adipocitos (adipocitocinas) están asociadas con el aumento de riesgos cardiovasculares, por el aumento en la expresión de genes inflamatorios y la inducción de una inflamación sistémica. (Musaad 2007). Junto con la inflamación, el incremento del estrés oxidativo, son dos mecanismos destacados que pueden estar asociados en el aumento de la morbilidad



---

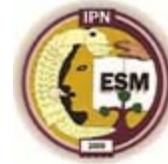
cardiovascular, ya que ambos aumentan la disfunción endotelial, una temprana predicción de la arriba citada morbilidad en individuos obesos. (Musaad 2007)

#### **2.1.4 Disfunción Endotelial**

En condiciones normales el endotelio regula el tono vascular y el flujo sanguíneo con poca expresión de factores pro-inflamatorios. Sin embargo la alteración de la funcionalidad de este tejido (disfunción endotelial) por factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la obesidad y diabetes tipo 2, inician el proceso de inflamación crónica por la pérdida de factores anti-inflamatorios y anti-trombóticos y el aumento de productos vasoconstrictores y citocinas proinflamatorias. (Widlansky 2003)

En la denominada disfunción endotelial se reduce o pierde la actividad vasodilatadora y antiagregante de su principal mediador, el óxido nítrico (ON). (Pepine 1998). La disminución de éste en la obesidad puede estar relacionada con un incremento en el estrés oxidativo o puede ser resultado de las citocinas proinflamatorias.

La reducción en la producción de ON puede asociarse con vasoconstricción y favorecer la aparición de hipertensión (Poirier 2005). Por otra parte la disfunción endotelial puede contribuir al desarrollo clínico de la aterosclerosis al participar en una retroalimentación positiva con factores inflamatorios que promueven la adhesión de células T y monocitos, la formación de células espumosas, digestión de la matriz extracelular, migración y



---

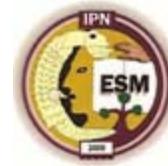
proliferación de células del músculo liso vascular llevando a la formación de la placa de aterosclerosis.

## **2.2 Tratamiento de la obesidad**

Debe ser integral e incluir dieta apropiada, ejercicio y, cuando se requiere apoyo psicológico y tratamiento complementario con fármacos.

### **2.2.1 Tratamiento farmacológico**

Tanto el Grupo de Expertos del Consenso Mexicano en Obesidad reunidos por la Fundación Mexicana para la Salud, A.C. en 1998, como las Guías Clínicas para Identificación, Evaluación y Tratamiento de la Obesidad y el Sobrepeso en Adultos publicadas por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (1998) y la Posición del Grupo de Expertos en Obesidad de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica/Colegio Americano de Endocrinología (1998), concuerdan en que se deben prescribir fármacos anti obesidad a largo plazo, a pacientes de ambos sexos con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30, cuando los enfoques conservativos no farmacológicos (terapia de apoyo psicológico, dieta y ejercicio) no hayan resultado efectivos en propiciar pérdidas de peso deseables o esperadas. (Bastarrachea 2004)



## 2.2.2 Clasificación de fármacos anorexigénicos

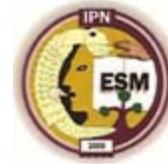
La clasificación de los medicamentos antiobesidad, tomando como primer criterio el sitio en que ejercen su efecto principal y secundariamente su mecanismo de acción se muestra en la siguiente tabla. Tabla 2. (Morín 2005)

Clasificación de Medicamentos Anorexigénicos		
Centrales	Catecolaminérgicos	Anfepramona Fentermina Fenproporex Clobenzorex Mazindol
	Serotoninérgicos	Sibutramina
Periféricos	Reductores de la resistencia a la insulina	Metformina
	Inhibidores de la absorción de grasas	Orlistat
	Saciógenos	Konjac, glucomanan, bromectina
	Termogénicos y lipolíticos	<b>D-Norpseudoefedrina</b> Triyodotironina

Tabla 2 Clasificación de medicamentos anorexigénicos (Morín 2005)

## 2.2.3 Mecanismos de acción de los fármacos usados en el tratamiento de la obesidad

Son tres los mecanismos básicos en los que se basan los medicamentos para perder peso o prevenir la ganancia de peso: reducción en el consumo de alimentos, reducción de la absorción de nutrientes y aumento del gasto de energía. (Zelitch 1996)



---

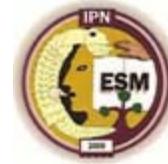
#### **2.2.4 Reducción del consumo de alimentos**

El consumo de alimentos puede ser reducido por la disminución del apetito o por el aumento de la saciedad. Los fármacos que afectan el apetito son comúnmente conocidos como “anorexigénicos”. Los mecanismos de acción de estos medicamentos no están limitados a disminuir el apetito, algunos de estos medicamentos también tienen efectos agudos sobre la termogénesis, como en el caso de la d-norpseudoefedrina. (Zelitch 1996, Morín 2005)

Desde el punto de vista químico, la mayoría de los anorexigénicos son derivados de la feniletilamina. Esta molécula es el común denominador de los simpaticomiméticos, pues dependiendo de los radicales unidos a los diferentes átomos se tienen numerosos compuestos como adrenalina, noradrenalina, dopamina, isoproterenol, efedrina, anfetamina, fenilpropanolamina y d-norpseudoefedrina. (Morín 2005)

Los fármacos anorexigénicos afectan la actividad de los neurotransmisores y son dos clases principalmente: aquellos que afectan el sistema catecolaminérgico como las anfetaminas, fentermina, mazindol, dietilpropion o anfepramona, fenilpropanolamina y d-norpseudoefedrina y aquellos que afectan el sistema serotoninérgico como la fenfluramina, dexfenfluramina, fluoxetina, sertralina e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Muchos expertos no recomiendan el uso de anfetaminas y compuestos relacionados en el tratamiento de la obesidad por el alto potencial de abuso. (Zelitch 1996)

Los anorexigénicos catecolaminérgicos actúan en general sobre el núcleo ventromedial del hipotálamo aumentando la liberación de noradrenalina y dopamina, y algunos de ellos inhiben también su recaptura en los espacios sinápticos, lo que les confiere propiedades

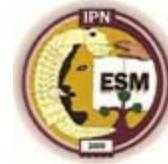


---

simpaticomiméticas estimulantes. Los anorexigénicos serotoninérgicos, aumentan la liberación e inhiben la recaptura de serotonina. Se considera que los catecolaminérgicos actúan sobre el centro del hambre, inhibiéndolo, mientras que los serotoninérgicos estimulan el centro de la saciedad con el cual reducen el hambre. Es posible que alguno de estos fármacos además del efecto central mencionado también posean acciones periféricas, la liberación de noradrenalina en el tejido adiposo blanco podría activar receptores  $\beta$  adrenérgicos del adipocito y estimular la lipólisis y en el tejido adiposo pardo el gasto energético vía termogénesis. (Clifton 2006)

#### **2.2.5 Reducción en la absorción de nutrientes**

Los medicamentos que bloquean la acción de las enzimas digestivas o que bloquean la absorción de los nutrientes (como la grasa) del tracto gastrointestinal pueden reducir la energía total disponible del cuerpo. Tal es el caso de orlistat, inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, enzimas que median la digestión de las grasas de la dieta (Zelitch 1996), al hidrolizar el enlace ester de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres y monoacilgliceroles. (Lowe 1997)



---

### 2.2.6 Aumento del gasto energético

El gasto de energía puede ser incrementado por el aumento en la actividad física o por incremento en la tasa metabólica, por ejemplo, a través de cambios en el tono del sistema nervioso simpático o por el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, como se había aceptado erróneamente con anterioridad en el caso de triyodotironina .

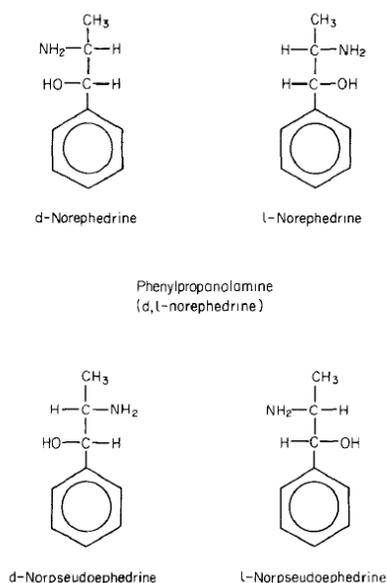
Los anorexigénicos catecolaminérgicos actúan en general sobre el núcleo ventromedial del hipotálamo aumentando la liberación de noradrenalina y dopamina, y algunos de ellos inhiben también su recaptura en los espacios sinápticos, lo que les confiere propiedades simpaticomiméticas estimulantes. Los anorexigénicos serotoninérgicos, aumentan la liberación e inhiben la recaptura de serotonina. Se considera que los catecolaminérgicos actúan sobre el centro del hambre, inhibiéndolo, mientras que los serotoninérgicos estimulan el centro de la saciedad con el cual reducen el hambre. Es posible que alguno de estos fármacos además del efecto central mencionado también posean acciones periféricas, la liberación de noradrenalina en el tejido adiposo blanco podría activar receptores  $\beta$  adrenérgicos del adipocito y estimular la lipólisis y en el tejido adiposo pardo el gasto energético vía termogénesis. (Clifton 2006) Dentro de los fármacos catecolaminérgicos que pueden adicionalmente a su efecto central afectar el metabolismo termogénico se encuentran a la d-norpseudoefedrina y la hormona tiroidea

## 2.3 D-Norpseudoefedrina

### 2.3.1 Estructura Química

La d-norpseudoefedrina (isómero óptico de la efedrina), figura 2, es un derivado de la *Catha edulis* que, por haberse identificado originalmente en esta planta, se le conoce también como catina.

La d,l-norpseudoefedrinas (Fenilpropanolaminas; FPA) han sido utilizadas terapéuticamente como agentes anoréxicos y descongestionantes nasales por más de cuarenta años. (Silverman, Kreger, Lewis, Karabelas, Paone y Foley 1980). Como se muestra en la figura 2, la mezcla racémica de dos de los eritro estereoisómeros de 2-amino-3-fenil-1-propanol abarca las FPA.



**Fig. 2** Fórmula química de d,l-Norpseudoefedrina

Cuando en una estructura existen dos centros estereogénicos se admite, y así lo acepta la IUPAC, el uso de los prefijos *eritro* y *treo*, esta mezcla resulta útil para referirse a la



---

mezcla racémica de cada pareja que son diastereoisómeros entre sí, como la configuración D-L. En proyección Fischer los grupos iguales o más parecidos al mismo lado, recibe el nombre de *eritro* y, si están en lados opuestos, de *treo*.

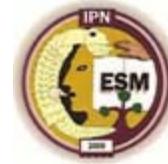
Los dos estereoisómeros que permanecen están en la forma *treo* (figura 2) y son comúnmente referidos como *norpseudoefedrina*. Aunque la fórmula de 2-amino-3-fenil-1-propanolol es común en todos los isómeros, existen diferencias significativas fisicoquímicas y farmacológicas entre FPA y *d-norpseudoefedrina*.

Primero, los isómeros la 2-amino-3-fenil-1-propanolol difieren en su habilidad para rotar la luz polarizada (*d* se refiere a la rotación de la luz polarizada hacia la derecha y *l* refiere rotación a la izquierda)

Segundo, debido a la configuración espacial y su tendencia a apilar una molécula tras otra durante la formación de cristales, los puntos de fusión de los isómeros *nor-* y *norpseudo-* son diferentes. HCl de *l-norpseudoefedrina* y HCl de *d-norpseudoefedrina* fusionan a 173-174°C, HCl de *l-norpseudoefedrina* y HCl de *d-norpseudoefedrina* fusionan a 180-183°C, y *d,l-norefedrina* fusiona a los 193-194°C.

Tercero, estos isómeros difieren en sus potencias en la producción de estimulación central locomotora en el ratón (Fairchild & Ailes, 1967).

Así, aunque los isómeros de 2-amino-3-fenil-1-propanolol están estructuralmente relacionados a la anfetamina, sus perfiles farmacológicos son bastante diferentes de los de la anfetamina, así como difieren uno del otro. (Silverman 1987)



---

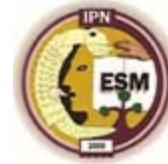
### 2.3.2 Efectos cardiovasculares

Está clasificada como una amina adrenérgica de acción mixta, es decir que su actividad se debe en parte a una acción directa sobre receptores adrenérgicos y en parte a su capacidad de penetrar a las terminales nerviosas simpáticas presinápticas y liberar noradrenalina. En ese sentido, diversos investigadores han demostrado que la d-norpseudoefedrina primariamente aumenta la liberación de catecolaminas y secundariamente inhibe su recaptura. (Wagner 1982, Schechter 1990, Peterson 1980, Mereu 1983)

Su potencia adrenérgica periférica es 1,000 veces inferior a la de la efedrina y la reducción de su grupo cetona a alcohol disminuye notablemente su acción psicoestimulante.

La d-norpseudoefedrina preserva algunas actividades parecidas a la anfetamina, en la activación de la locomoción, en la producción de termogénesis y en la inhibición de la alimentación. Es un estudio hecho por Nencini y cols, se encontró que la d-norpseudoefedrina aumentaba los efectos analgésicos de la dosis más baja de morfina, este incremento es debido a las propiedades residuales parecidas a la amfetamina de esta droga.

La d-norpseudoefedrina tiene acción predominante termogénica y lipolítica tanto en músculo como en tejido adiposo pardo con lo cual aumenta el gasto de energía sin necesidad de actividad física. El efecto central sobre encéfalo es de corta duración, actuando de manera indirecta sobre los almacenes de liberación fácil así como sobre los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos y posiblemente dopaminérgicos. (Morín 2005)



---

Se ha visto que la d-norpseudoefedrina aumenta espontáneamente la actividad locomotora, el movimiento estereotipado y la anorexia. (Kalix y Braenden 1985)

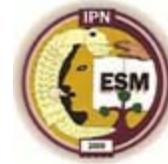
Terapéuticamente la d-norpseudoefedrina se ha utilizado ampliamente como inhibidor del apetito (Kalix y Braenden 1985), efecto al cual puede desarrollarse tolerancia (Eisenberg 1987, Zelger y Carlini 1980, Feyissa 2008) y se ha demostrado el efecto anoréxico en monos Rhesus (Yanagita 1979, Foltin y Schuster 1983) y en ratas (Zelger y Carlini 1980, Knoll 1979, Islam 1990, Foltin 1983, Eisenberg 1987). En este último caso, este fármaco inhibe el consumo de alimentos con dosis de 300 a 500  $\mu\text{g}$  por animal vía intracerebroventricular. (Knoll 1979)

### **2.3.3 Efectos adversos**

Destacan los efectos sobre sistema nervioso central problemas cardiovasculares, hipertensión, infarto de miocardio (Chua and Benrimoj, 1988; White et al., 1997; Haller and Benowitz, 2000).

## **2.4 Triyodotironina ( $T_3$ )**

Las hormonas tiroideas, tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ ) son los únicos compuestos conteniendo iodo que tienen actividad biológica. Tienen dos funciones importantes: un papel crucial en el desarrollo normal, especialmente de sistema nervioso central y por otra parte, mantener en el adulto la homeostasis metabólica afectando virtualmente a todos los órganos y tejidos. Sus concentraciones séricas son reguladas por la hipófisis a través de un



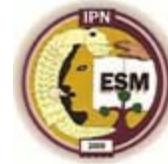
---

mecanismo de retroalimentación negativa. La tiroxina se convierte en  $T_3$  en diversos tejidos por acción de la 5' desyodinasas principalmente en el hígado.

Triyodotironina o  $T_3$  es cualitativamente similar en sus efectos a  $T_4$  o tiroxina pero es más potente. Se han descrito los requerimientos estructurales para la actividad de hormona tiroidea (Cody, 2005; Baxter et al, 2004). Así los compuestos 3'-monosustituidos son más activos que los 3',5'-moléculas di sustituidas. De esta forma,  $T_3$  es 5 veces más potente que  $T_4$ .  $T_4$  se convierte en  $T_3$  por la acción de una 5' desyodinasas en el tiroides y los tejidos periféricos, principalmente el hígado. La producción aparente de  $T_4$  es de 70-90  $\mu\text{g}$  diarios, mientras que de  $T_3$  es de 15-30  $\mu\text{g}$  al día, dando lugar a una concentración en plasma normal de  $T_4$  de 4.5-11  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y de  $T_3$  de 60-180  $\text{ng}/\text{dl}$ .

#### **2.4.1 Mecanismo de acción**

Las hormonas tiroideas actúan a través de receptores intracelulares (Yen y Chin, 2005) denominados TR, que modulan la transcripción de genes específicos al actuar sobre segmentos específicos del ADN (elementos de respuesta a hormona tiroidea, TREs) en el núcleo de la célula blanco. En general el receptor de  $T_3$  no ligado está unido a TREs en el estado basal y esto reprime la transcripción génica. El enlace de  $T_3$  al receptor activa la transcripción génica al eliminar el elemento represivo. Aunque  $T_4$  también se puede unir al receptor, su afinidad es menor a la de  $T_3$  y no se ha demostrado que pueda afectar la transcripción génica. Consecuentemente se ha propuesto que  $T_4$  serviría como una prohormona con todas las acciones transcripcionales debidas a la generación de  $T_3$ .

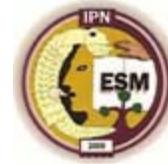


---

Los receptores de hormonas tiroideas se derivan de dos genes, c-erb A $\alpha$  (TR $\alpha$ ) y c-erb A $\beta$  (TR $\beta$ ), con múltiples isoformas identificadas (Lazar, 1993). TR $\alpha_1$  y TR $\beta_1$  se encuentran en prácticamente todos los tejidos, mientras que las otras isoformas tienen una distribución más limitada.

Además de estos efectos genómicos, las hormonas tiroideas pueden ejercer efectos no genómicos cuyo mecanismo está en estudio. Tales acciones no genómicas incluyen aquellas que ocurren a nivel de la membrana plasmática, sobre la citoarquitectura (Basset et al, 2003) y sobre las mitocondrias (Sterling, 1989) y adquieren relevancia particular si se consideran los resultados en ratones knockout, con falta de los receptores principales para hormonas tiroideas, en quienes no se presentan todas las deficiencias esperadas por la falta de la actividad hormonal, principalmente la falta de desarrollo del sistema nervioso central. De manera interesante en varios de los efectos no-genómicos parece ser T<sub>4</sub> y no T<sub>3</sub> la responsable.

Indiscutiblemente los efectos de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo, particularmente de sistema nervioso central son de gran importancia. Sin embargo, por la naturaleza del presente trabajo nos centraremos en los efectos sobre el aparato cardiovascular, así como los calorígenicos y los metabólicos.



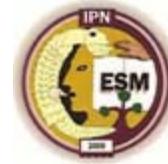
---

## 2.4.2 Efectos cardiovasculares

A través de mecanismos directos e indirectos, las hormonas tiroideas tienen influencia notable sobre la actividad cardiovascular. Tal influencia se hace particularmente evidente en el caso de hipertiroidismo, cuadro en el que se puede apreciar taquicardia, incremento en el gasto cardiaco, hipertrofia cardiaca, reducción de la resistencia periférica e incrementada presión diferencial. Por el contrario en el hipotiroidismo se presenta bradicardia, reducción del gasto cardiaco, incremento de la resistencia periférica y disminución de la presión diferencial. (Klein 2005)

Las hormonas tiroideas regulan la expresión miocárdica de genes.  $T_3$  regula genes que codifican las isoformas de las cadenas pesadas de miosina sarcomérica, por incrementar la expresión de los genes  $\alpha$  y disminuir la expresión de los genes  $\beta$  (Farwell and Braverman, 2006).  $T_3$  también regula a la alza el gen que codifica para la ATPasa de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico, que desempeña un papel crítico en la contracción cardíaca (Rohrer and Dillman, 1988). Regulación de estos dos genes resulta en la alteración de la contractilidad observada en hiper e hipotiroidismo.

Por otra parte, las hormonas tiroideas favorecen los efectos cardiacos de las catecolaminas, posiblemente debido a cambios en la expresión de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Sin embargo, la frecuencia cardiaca basal se disminuye en ratones que carecen del gen que codifica para  $TR\alpha_1$  (Johansson y col, 1998) y se incrementa en que carecen del gen que codifica para



---

TR $\beta$  (Johansson y col, 1999), lo que sugiere un papel más directo de las hormonas tiroideas sobre el marcapaso cardiaco.

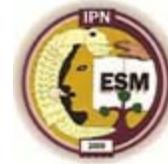
Finalmente, debe destacarse que T<sub>3</sub> parece tener un efecto vasodilatador directo no genómico (Park y col, 1997; Ojamaa y col, 1996)

Las hormonas tiroideas ejercen múltiples efectos sobre el sistema cardiovascular (Klein y Ojamaa 2001). Por el incremento en el consumo de oxígeno celular las hormonas tiroideas aumentan la demanda de sangre en la periferia. Más aún las hormonas tiroideas afectan directamente la función cardiaca y el tono vascular, llevando a un aumento del gasto cardiaco y una disminución de la resistencia periférica. (Büssemaker 2002)

Aunque las hormonas tiroideas también ejercen efectos no genómicos incluyendo una vasodilatación parcialmente dependiente de endotelio de las arterias de resistencia, muchas de sus acciones se pueden atribuir a cambios en la expresión de genes. En el corazón por ejemplo, las hormonas tiroideas modulan la expresión de la ATPasa de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, la ATPasa de Ca<sup>2+</sup>, varios canales de potasio y las isoformas IV y V de la adenilil cilcasa. (Yen 2001)

En adición, como una consecuencia del aumento del gasto cardiaco, las hormonas tiroideas aumentan el estrés por fricción de fluido (shear stress) en la superficie de las células endoteliales y esto indirectamente afecta la expresión de los genes en la vasculatura, principalmente del endotelio.

Los tres principales vasodilatadores generados por el endotelio vascular los cuales generan la relajación de las células del músculo liso por distintas vías, pueden estar diferencialmente afectadas por las hormonas tiroideas. El óxido nítrico (ON), generado por la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) induce relajación por la activación de la guanilato ciclasa en las células del músculo liso y aumento de la formación de GMP cíclico, mientras que la



---

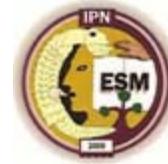
prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ), genera elevados niveles de AMP cíclico en el músculo liso proveniente del ácido araquidónico por la sintasa de prostaciclina. (Bassenge 1995)

El factor hiperpolarizante derivado de endotelio (EDHF) ejerce relajación por la hiperpolarización de las células del músculo liso, que resulta en el cierre de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje y la disminución de calcio en el músculo liso. Dependiendo de la cama vascular de estudio, se han propuesto tres mecanismos para explicar el fenómeno del EDHF: la generación de ácidos hiperpolarizantes epoxieicosatrienoicos por las enzimas del citocromo P450, la liberación de iones de  $\text{K}^+$  de células endoteliales y subsecuente activación de canales internos de  $\text{K}^+$  y o la ATPasa de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  o un mecanismo que envuelve la comunicación entre AMP cíclico las células endoteliales de tipo gap junction. (Büssemaker 2002)

### **2.4.3 Efectos metabólicos**

Las hormonas tiroideas estimulan metabolismo de colesterol a ácidos biliares, como consecuencia la hipercolesterolemias es característica del hipotiroidismo. Las hormonas citadas incrementan el enlace de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por las células hepáticas (Salter y col., 1988) proceso fundamental para regular las concentraciones plasmáticas de colesterol.

Por otra parte, las hormonas tiroideas favorecen las respuestas lipolíticas de adipocitos a otras hormonas (ej. catecolaminas) incrementando la concentración plasmática de ácidos grasos libres. Estas hormonas, en contraste con otras hormonas lipolíticas, no favorecen directamente la acumulación de AMPc, sino que parecen impedir su degradación al inhibir

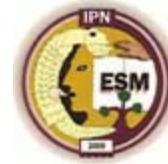


---

la actividad de una fosfodiesterasa microsomal. Adicionalmente, las hormonas tiroideas mantienen el acoplamiento de los receptores adrenérgicos  $\beta$  a la subunidad catalítica de la adenilil ciclase (efecto permisivo de la actividad lipolítica adrenérgica. (Farwell y Braverman, 2006).

Importante es señalar, dentro de los efectos metabólicos la influencia de las hormonas tiroideas en la regulación de carbohidratos que se aprecia claramente en el caso de la falla en el funcionamiento de la glándula. Así en el hipertiroidismo se puede presentar un estado de resistencia a la insulina (Gottlieb and Braverman, 1994), como resultado de alteración a nivel postreceptor en el hígado y tejidos periféricos que conduce a reducción del depósito de glucógeno y aumento en la glucogénesis, además de incremento en la absorción intestinal de glucosa. Lo anterior conduce a un incremento compensatorio en la secreción de insulina. Por el contrario en el hipotiroidismo se presenta reducción en la absorción intestinal de glucosa, en la velocidad de captación periférica de glucosa y en la secreción de insulina.

Debe destacarse que se han buscado derivados que conserven algunos de los efectos metabólicos pero con reducción de los efectos cardíacos. Un ejemplo aparentemente exitoso de esto es el compuesto denominado GC-1 que se enlaza preferencialmente a la isoforma  $\beta$  del receptor de hormona tiroidea ( $TR\beta$ ) lo cual resulta en efectos metabólicos específicos en diferentes tejidos (Baxter et al, 2004; Yoshihara et al, 2003)



---

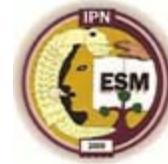
#### 2.4.4 Efectos calorigénicos

Las hormonas tiroideas incrementan el consumo de oxígeno, con la contribución de la mayoría de los tejidos periféricos incluyendo corazón, músculo esquelético, hígado y riñón. Debe destacarse el hecho de que 30-40% del incremento en el consumo de oxígeno dependiente de las hormonas tiroideas puede ser atribuida a la estimulación de la contractilidad cardíaca. Por otra parte, varios órganos como el encéfalo, las gónadas y el bazo no responden al efecto calorigénico de las mencionadas hormonas.

Es importante señalar que el mecanismo del efecto calorigénico no se está suficientemente claro (Silva, 2003). Al respecto y en forma errónea se había pensado que las hormonas tiroideas desacoplaban la oxidación de fosforilación a nivel mitocondrial.

Aumenta el consumo de O<sub>2</sub> en todos los tejidos aumentando el metabolismo basal y el de carbohidratos, lípidos y proteínas, por aumento de la actividad aeróbica mitocondrial, induciendo la utilización de fosfatos de alta energía.

- Aumenta la contractilidad y el gasto cardíaco.
- Reduce la resistencia periférica.
- Aumenta el flujo tisular por vasodilatación.
- Efectos Adversos: Problemas cardiovasculares.



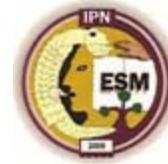
---

#### 2.4.5 Efectos adversos

El sistema cardiovascular es el blanco específico de las hormonas tiroideas, y cuando la secreción de las hormonas tiroideas está crónicamente alterada, esto se acompaña por cambios hemodinámicos profundos (Klein 2001, Kahaly 2005). En particular, el hipertiroidismo induce un estado alto de gasto cardiaco, con una marcada falla en la resistencia vascular periférica, mientras que el hipotiroidismo causa cambios opuestos. Más aún estudios recientes demostraron que la reactividad vascular está exagerada en pacientes con hipertiroidismo por el aumento en la sensibilidad de los componentes endoteliales. (Napoli 2001)

Contrariamente, la disfunción endotelial está asociada con hipotiroidismo, incluso si la enfermedad se presenta solamente a un nivel subclínico (Cikim 2004). El síndrome de concentraciones bajas de  $T_3$  puede ocurrir en enfermedades agudas y está caracterizada por la disminución de la función cardiaca y la elevación de la resistencia vascular periférica, entonces la corrección aguda de los niveles bajos de  $T_3$  pueden ser beneficiosos para la hemodinamia cardiovascular (Hamilton 1998). Sin embargo, el vínculo entre  $T_3$  y la alteración hemodinámica sigue siendo evasivo, porque los efectos de la elevación aguda de la concentración de  $T_3$  en la fisiología vascular humana no han sido explorados.

En un estudio hecho por Napoli y cols. mostraron que los efectos agudos de triyodotironina en humanos afectaba la función endotelial. Ellos encontraron que la  $T_3$  ejerce efectos directos y agudos sobre los vasos de resistencia por aumento en la función endotelial y la vasoconstricción producida por noradrenalina, ya que el aumento en las concentraciones de  $T_3$  causaron una significativa caída en la resistencia vascular periférica por mecanismos

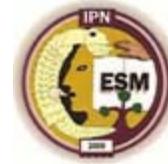


---

endotelio dependientes, además observaron que la  $T_3$  potencia marcadamente la vasodilatación causada por acetilcolina, pero, sin efectos sobre la respuesta vasodilatadora a nitroprusiato de sodio, lo cual indica que los efectos de  $T_3$  son enteramente mediados por el endotelio y no involucran las células del músculo liso vascular. (Napoli 2007)

En otros estudios hechos en vasos de resistencia, por Park y cols. encontraron que el efecto vasorelajante de  $T_3$  fue atenuado pero no abolido por las arterias sin endotelio, sugiriendo la activación de componentes relajantes tanto endoteliales como no endoteliales de  $T_3$ . En otro estudio hecho en células aisladas de músculo liso vascular, se encontró que las hormonas tiroideas fueron capaces de causar vasorelajación. (Park 1997)

$T_3$  principalmente actúa por la unión de receptores específicos nucleares, así regula la transcripción de genes blanco. En adición,  $T_3$  puede también activar mecanismos extracelulares, no genómicos por el cual regula la actividad de los canales iónicos de la membrana plasmática, algunos ejemplos de esto, son los efectos conocidos de  $T_3$  para aumentar la contractilidad miocárdica, regular el estado contráctil y estimular la recaptura de glucosa. (Rudinger 1984)

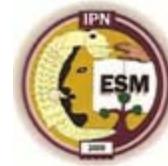


---

## 1. **Justificación**

Tanto la obesidad como los fármacos empleados en su tratamiento se asocian con efectos vasculares adversos. Con la d-norpseudoefedrina el riesgo de tales efectos adversos puede aumentar ya que se combina con triyodotironina ( $T_3$ ) que también se asocia con alteraciones cardiovasculares.

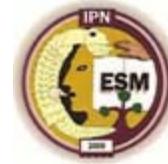
Este trabajo pretende aportar información que contribuya a evaluar el riesgo real de que la d-norpseudoefedrina sola o combinada con  $T_3$  incremente la reactividad vascular, base del posible daño cardiovascular con su empleo.



---

## 2. Hipótesis

La d-norpseudoefedrina aumenta la fuerza de contracción en corazón y la tensión en aorta de rata, sin embargo, la administración conjunta con triyodotironina disminuye tal efecto.



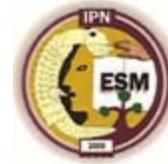
### **3. Objetivos**

#### **5.1 Objetivo general**

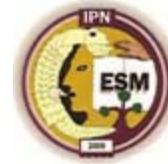
Evaluar la respuesta de la d-norpseudoefedrina sola y en combinación con T<sub>3</sub> en anillos de aorta y circulación coronaria de rata.

#### **5.2 Objetivos particulares**

1. Determinar el efecto de la fenilefrina (Fen), la d-norpseudoefedrina (Npef) y de Triyodotironina (T<sub>3</sub>) solas o combinadas en anillos de aorta de rata con endotelio.
2. Evaluar el efecto de la Fen, la Npef y de T<sub>3</sub> solas o combinadas en anillos aórticos sin endotelio.
3. Determinar el efecto de la Npef en anillos con y sin endotelio precontraídos con Fen o cloruro de potasio (KCl).
4. Determinar el efecto de T<sub>3</sub> en anillos con y sin endotelio precontraídos con Fen o KCl.
5. Evaluar el efecto de L-NAME (inhibidor de la sintasa de óxido nítrico) sobre la actividad de Npef o T<sub>3</sub> en anillos con endotelio precontraídos con Fen.
6. Establecer el efecto de la Fen, la Npef y T<sub>3</sub> solas o combinadas sobre la presión de perfusión coronaria
7. Establecer la influencia que el pretratamiento con L-NAME tiene sobre el efecto de la Fen, la Npef y T<sub>3</sub> solas o combinadas sobre la presión de perfusión coronaria



- 
8. Establecer la influencia que la perfusión constante de  $F_{en}$  tiene sobre el efecto de la  $N_{pef}$  y  $T_3$  solas o combinadas sobre la presión de perfusión coronaria.



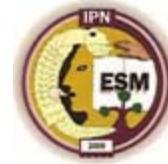
## **6. Material y métodos**

### **6.1 Animales de experimentación**

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con un peso entre 250 y 280 g (el correspondiente a una edad entre 12 y 16 semanas), las cuales fueron mantenidas en el bioterio de la Escuela Superior de Medicina, con un ciclo de luz/oscuridad de 12h/12h, con agua y alimento *ad libitum*.

### **6.2 Preparación de los anillos aórticos.**

Después de sacrificar al animal por dislocación cervical, se extrajo la aorta torácica. Inmediatamente después, se colocó en solución Krebs (ver composición adelante) y bajo oxigenación constante con carbógeno (5% CO<sub>2</sub> y 95% O<sub>2</sub>) se eliminó el tejido conectivo circundante y se cortó en anillos de 4 a 5 mm de ancho. Cada uno de ellos se monta en dos ganchos de acero inoxidable en forma de “L” y después se coloca en una cámara para órgano aislado de 10 ml que contiene solución Krebs, con la siguiente composición (en mM): NaCl 118, KCl 4.7, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O 2.5, NaHCO<sub>3</sub> 25, dextrosa 11.7 y edetato disódico y cálcico 0.026. En todos los casos la solución se mantuvo constante a 37° C, pH 7.4 y burbujeada con una mezcla de 95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>. Uno de los ganchos que sostiene la preparación se fija al fondo de la cámara y el otro a un transductor de tensión modelo 1030 de UFI conectado a un modulo MP100 de Biopac Systems Inc. que

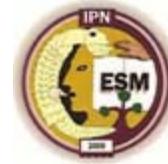


convierte la señal analógica a digital para ser capturada y graficada en tiempo real a través de una computadora personal mediante el programa *ACQKnowledge* bajo ambiente Windows<sup>®</sup>. Esto permitió registrar los cambios de tensión en la preparación. A cada anillo se le da una tensión inicial de 2 gramos y se le deja estabilizar por dos horas antes de iniciar el experimento. Durante ese periodo se realizan las pruebas de viabilidad con fenilefrina ( $10^{-6}$  M) y se corroboró la ausencia de endotelio por la falta de respuesta relajante a acetilcolina ( $10^{-6}$  M). A algunos anillos se les removió el endotelio al frotarlos sobre la punta de unas pinzas de disección. La remoción de este tejido se comprobó utilizando acetilcolina, la falta de relajación a este compuesto se consideró como equivalente a remoción exitosa del endotelio.

### **6.3 Preparación de corazón (método de Langendorff)**

Este sistema permite examinar los efectos cardiovasculares en un modelo de corazón aislado y perfundido, determinando la presión de perfusión coronaria. (Skrzypiec 2007)

Una vez bajo el efecto de la anestesia (60mg/Kg de pentobarbital), la rata es colocada decúbito dorsal en la tabla de disección e inmovilizada. Las costillas son seccionadas en dos cortes paralelos al eje mayor del esternón a nivel de la línea axilar anterior, la parrilla costal es pinzada en dirección cefálica exponiéndose de esta manera corazón y pulmones, inmediatamente después se retira el pericardio y se disecciona el tejido conectivo de la aorta ascendente, una vez disecada se sujeta con seda 3-0 y se corta; el corazón se sumerge en

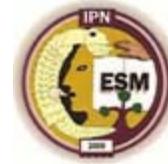


---

solución de Krebs fría (ver composición arriba) y posteriormente se monta en la cámara experimental.

El corazón es canulado a través de la aorta y conectado a un sistema de perfusión a flujo constante, el cual consta de un serpentín y de una cámara aislante. En la misma línea de perfusión se encuentra el transductor de presión conectado a un modulo MP100 de Biopac Systems TSD 104A, que registra la presión de perfusión coronaria, en tiempo real a través de una computadora personal mediante el programa *ACQKnowledge* bajo ambiente Windows<sup>®</sup>.

La solución de Krebs se encuentra en un reservorio a una temperatura controlada (37° C), burbujeada con carbógeno (95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>) y a un pH de 7.4, esta es suministrada al corazón a flujo constante por medio de una bomba peristáltica modelo Minipuls 3 GILSON<sup>®</sup>. El corazón se estimula eléctricamente aplicando pulsos cuadrados de 2 milisegundos de duración y con una frecuencia de 4.5 Hz con ayuda de un estimulador modelo SD5, Grass Instrument Co., se usan como electrodos de estimulación dos pequeñas pinzas vasculares de acero inoxidable soldadas a un cable delgado flexible. Las pinzas fueron colocadas en la aurícula derecha aproximadamente a 2 mm de separación.



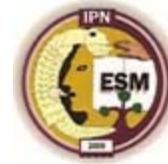
## 7. Protocolo experimental

1.- Con el objeto de establecer la magnitud del efecto contráctil que puede inducir la d-norpseudoefedrina, la triyodotironina solas y combinadas, se realizaron curvas concentración-respuesta a estos fármaco ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) en los anillos aórticos con y sin endotelio. Los efectos se compararon con aquellos obtenidos con el agonista completo  $\alpha_1$ -adrenérgico, la fenilefrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M).

2.- Para determinar la influencia que el endotelio vascular pudiera tener sobre el efecto contráctil de la d-norpseudoefedrina, se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha amina en anillos aórticos en presencia y ausencia de endotelio.

3.- Con el objeto de establecer si la d-norpseudoefedrina tenía efectos aditivos a los de otro agonista contráctil se realizaron curvas concentración respuesta a este agente en anillos aórticos precontraídos con fenilefrina ( $10^{-6}$  M) o con KCl (80 mM).

4.- Para establecer la influencia que el óxido nítrico pudiera tener sobre el efecto contráctil de la d-norpseudoefedrina, se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha amina en anillos aórticos con y sin endotelio en presencia y ausencia de L-NAME (inhibidor de la sintasa óxido nítrico).



---

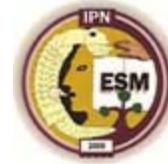
5.- Para establecer la participación de los canales de  $K^+$  sobre el efecto contráctil de la d-norpseudoefedrina se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha amina en anillos aórticos con endotelio en presencia y ausencia de TEA (inhibidor de canales de  $K^+$ ).

6.- Para determinar la influencia que el óxido nítrico junto con la participación de canales de  $K^+$  pudieran tener sobre el efecto contráctil de la d-norpseudoefedrina, se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha amina en anillos aórticos en presencia de endotelio.

7.- Con el objeto de establecer la influencia de que los receptores  $\beta$  adrenérgicos pudieran tener sobre el efecto contráctil de la d-norpseudoefedrina se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha amina en anillos aórticos con endotelio en presencia de propanolol (antagonista de receptores  $\beta$ )

8.- Para determinar la influencia que el endotelio vascular pudiera tener sobre el efecto contráctil de la triyodotironina, se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha hormona en anillos aórticos en presencia y ausencia de endotelio.

9.- Con el objeto de establecer si la triyodotironina tenía efectos aditivos a los de otro agonista contráctil se realizaron curvas concentración respuesta a este fármaco en anillos aórticos precontraídos con fenilefrina ( $10^{-6}$  M) o con KCl (80 mM).



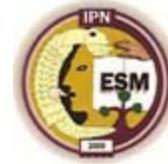
---

10.- Para establecer la influencia que el óxido nítrico pudiera tener sobre el efecto contráctil de la triyodotironina, se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha hormona en anillos aórticos con y sin endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $10^{-5}$  M).

11.- Para establecer la participación de los canales de  $K^{+}$  sobre el efecto contráctil de la triyodotironina se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha amina en anillos aórticos con endotelio en presencia y ausencia de TEA (1 M).

12.- Para determinar la participación de la síntesis de proteínas pudiera tener sobre el efecto contráctil de la triyodotironina, se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha hormona en anillos aórticos con endotelio en presencia y ausencia de cicloheximida (inhibidor de la síntesis de proteínas).

13.- La capacidad de contraer vasos del lecho coronario de la d-norpseudoefedrina, la triyodotironina solas y combinadas se evaluó realizando curva concentración respuesta a estos fármacos ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) sobre la presión de perfusión en la preparación de corazón aislado y perfundido y los resultados se compararon con los obtenidos con la fenilefrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M).



---

## 8. Análisis estadístico

Los resultados de las gráficas se expresan en términos de la media  $\pm$  el error estándar de la media. Las diferencias entre las medias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de P fue inferior a 0.05. Se empleó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de dos vías seguido de la prueba Bonferroni para contrastar medias. Se empleó una n de 4-6 anillos y corazones en cada caso y cada anillo y corazón provino de una rata.

## 9. Resultados

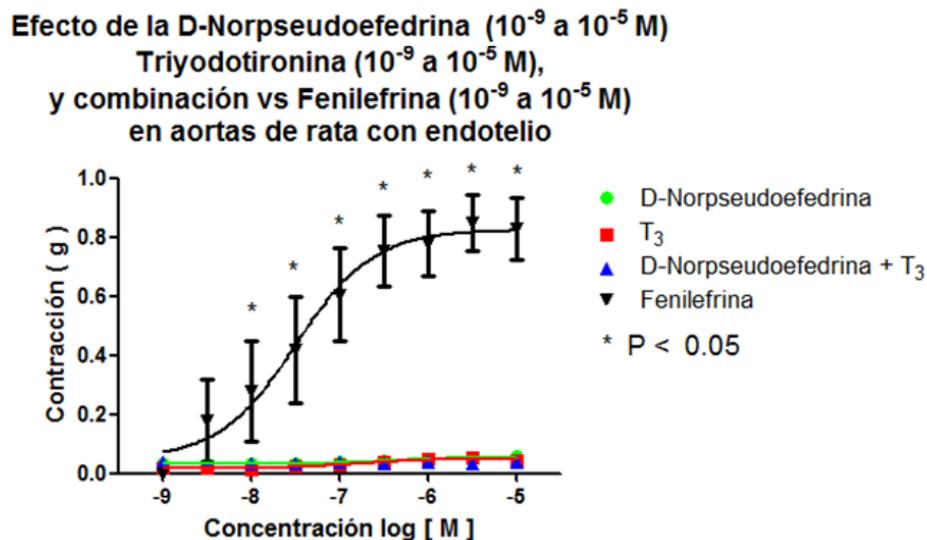


Figura 1. Efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironina vs fenilefrina en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 1 Se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironina ( $1 \times 10^{-5}$  M por 30min) vs fenilefrina (agonista de los receptores  $\alpha_1$  completo) en anillos de aorta con endotelio.

Se puede apreciar que la contracción de los anillos de aorta causada por estos fármacos es muy poca ( $0.0566\text{g} \pm 0.0101$  en el caso de d-norpseudoefedrina sola,  $0.0447\text{g} \pm 0.0143$  en el caso de T<sub>3</sub> sola y  $0.0391\text{g} \pm 0.0100$  en la combinación) en comparación con la contracción causada por fenilefrina ( $0.828\text{g} \pm 0.103$ ). Además esta contracción solo se presenta a altas concentraciones de los fármacos de estudio.

**Efecto de la D-Norpseudoefedrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M)  
 Triyodotironina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M),  
 y combinación vs Fenilefrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M)  
 en aortas de rata sin endotelio**

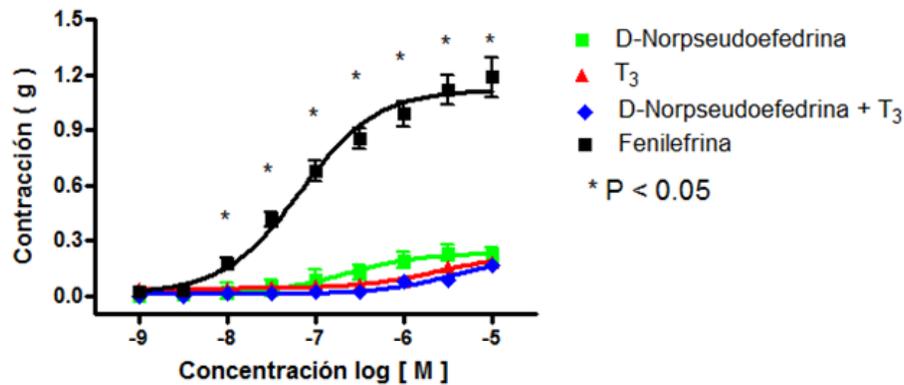


Figura 2. Efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironina vs fenilefrina en anillos de aorta sin endotelio.

En la figura 2 Se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironina ( $1 \times 10^{-5}$  M por 30min) vs fenilefrina en anillos de aorta sin endotelio. Se puede apreciar que la contracción de los anillos de aorta causada por estos fármacos es muy poca ( $0.221 \text{g} \pm 0.042$  en el caso de d-norpseudoefedrina sola,  $0.181 \text{g} \pm 0.018$  en el caso de T<sub>3</sub> sola y  $0.166 \text{g} \pm 0.030$  en la combinación) en comparación con la contracción causada por fenilefrina ( $1.185 \text{g} \pm 0.104$ ). Además de que esta contracción es dependiente de la concentración, la contracción fue mayor en ausencia de endotelio que en presencia de él, en todos los casos ( $0.0566 \text{g} < 0.221 \text{g}$ ;  $0.0447 \text{g} < 0.181 \text{g}$ ;  $0.0391 \text{g} < 0.166 \text{g}$ ;  $0.828 \text{g} < 1.185 \text{g}$ ) respectivamente. Con estos resultados podemos concluir que la contracción causada por los fármacos de estudio es parcialmente dependiente de endotelio.

**Efecto de la D-Norpseudoefedrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M)  
en anillos de aorta de rata con y sin endotelio  
Precontraídos con Fenilefrina ( $10^{-6}$  M)**

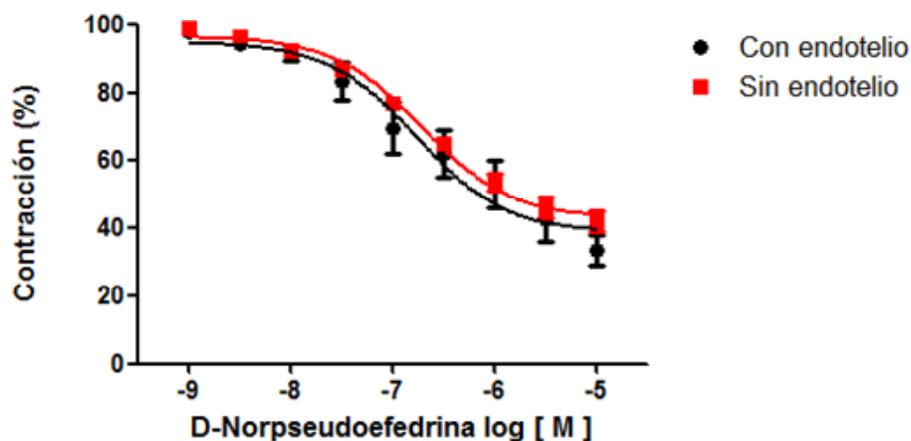


Figura 3. Efecto del endotelio en la relajación inducida por d-norpseudoefedrina en anillos de aorta en presencia y ausencia de endotelio.

En la figura 3 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con y sin endotelio, precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones con el mismo efecto máximo ( $66.68 \pm 4.493$  vs  $58.085\% \pm 2.963$ ) en anillos con y sin endotelio respectivamente. Con esto podemos decir que la relajación inducida por esta amina es independiente de endotelio vascular.

**Efecto de la Norpseudofedrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-4}$  M) sobre la contracción inducida por Potasio 80 mM en anillos con y sin endotelio**

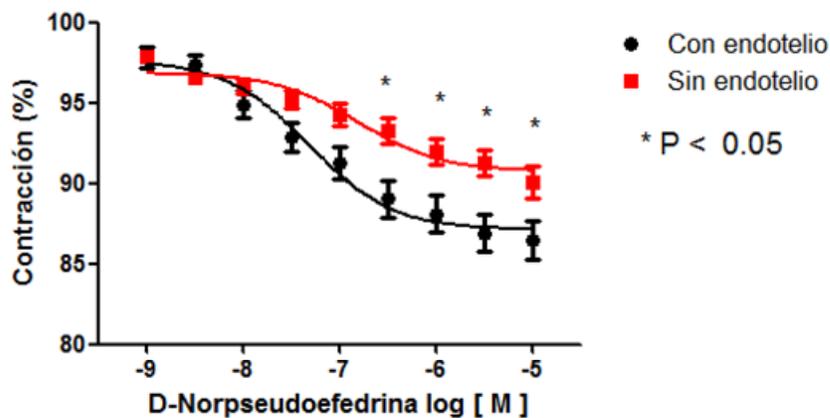


Figura 4. Participación de canales de  $K^+$  sobre el efecto de la d-norpseudofedrina, en anillos de aorta con y sin endotelio.

En la figura 4 se muestra el efecto que tiene la d-norpseudofedrina cuando los anillos aórticos están previamente contraídos con KCl a una concentración 80mM, en anillos con y sin endotelio. Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, la relajación es significativamente mayor en presencia de endotelio, ( $13.568\% \pm 1.211$  vs  $9.933\% \pm 0.993$ ) en anillos con y sin endotelio respectivamente. Con lo cual podemos concluir que, en la relajación inducida por la d-norpseudofedrina están participando parcialmente los canales de  $K^+$ .

**Efecto de la D-Norpseudoefedrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) en anillos de aorta de rata con endotelio pretratados con L-NAME ( $10^{-5}$  M)**

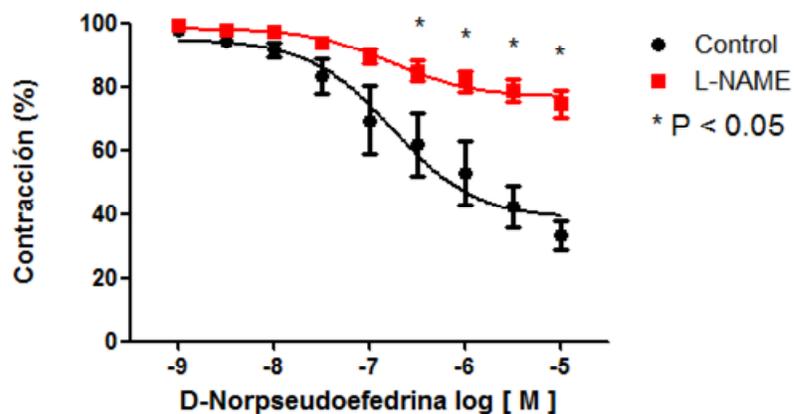


Figura 5. Efecto del óxido nítrico en la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina, en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 5 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $25.219\% \pm 4.278$  vs  $66.683\% \pm 4.278$ ) en presencia y ausencia de L-NAME respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por el óxido nítrico.

**Efecto de L-NAME ( $10^{-5}$ M)  
sobre la D-Norpseudoefedrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M)  
en anillos de aorta de rata sin endotelio**

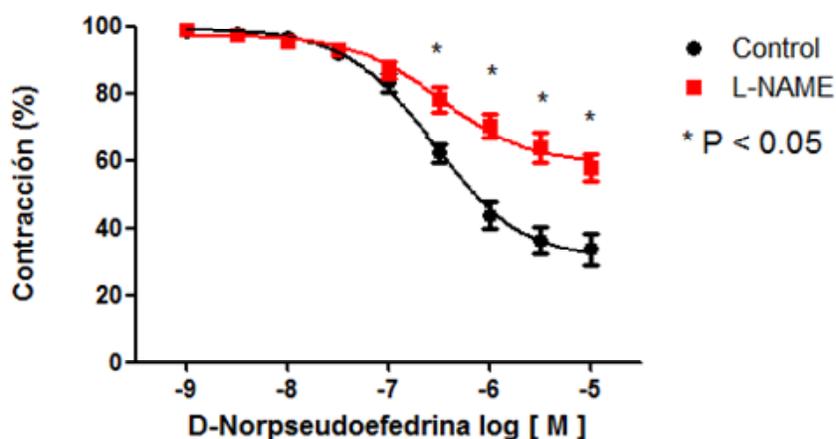


Figura 6. Efecto del óxido nítrico en la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina, en anillos de aorta sin endotelio.

En la figura 6 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos sin endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $42.024\% \pm 4.087$  vs  $66.412\% \pm 4.640$ ) en presencia y ausencia de L-NAME respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por el óxido nítrico no proveniente del endotelio vascular.

**Efecto de la D-Norpseudoefedrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) en anillos de aorta de rata con endotelio pretratados con L-NAME ( $10^{-5}$ M) y TEA (1M)**

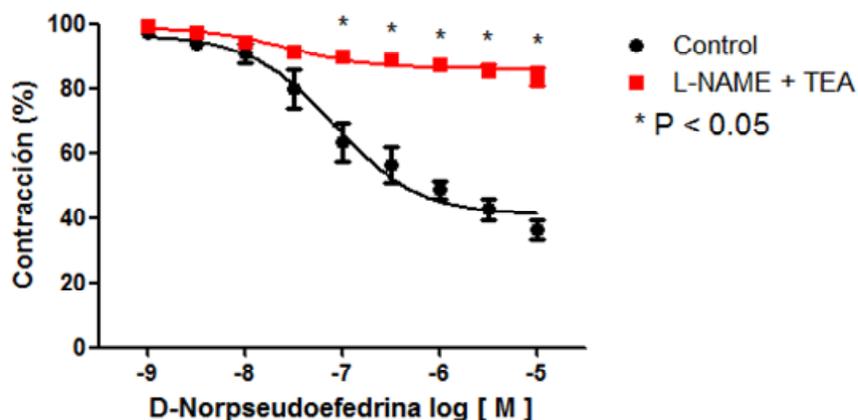


Figura 7. Efecto del óxido nítrico y canales de  $K^+$  en la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina, en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 7 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y TEA (1M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que en la presencia de estos dos inhibidores la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina está inhibida casi en su totalidad ( $16.471\% \pm 2.576$  vs  $63.893\% \pm 2.984$ ) en presencia y ausencia de L-NAME y TEA respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es mediada por el óxido nítrico y la apertura de los canales de  $K^+$ .

**Efecto de la D-Norpseudoefedrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M)  
en anillos de aorta de rata con endotelio  
pretratados TEA (1 M)**

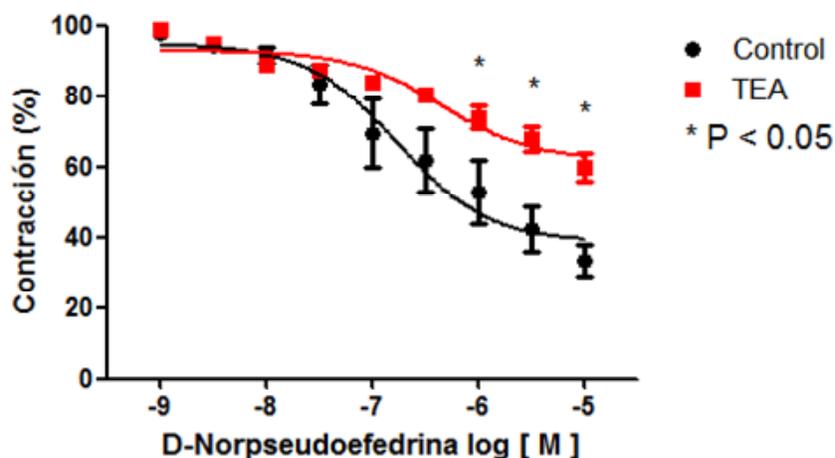


Figura 8. Efecto de los canales de  $K^+$  en la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina, en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 8 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de TEA (1M), precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de TEA ( $40.079\% \pm 4.099$  vs  $66.682\% \pm 4.493$ ) en presencia y ausencia de TEA respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por la participación de canales de  $K^+$ .

### Efecto de Propanolol ( $10^{-5}$ M) sobre la actividad de D-Norpseudoefedrina en anillos de aorta con endotelio

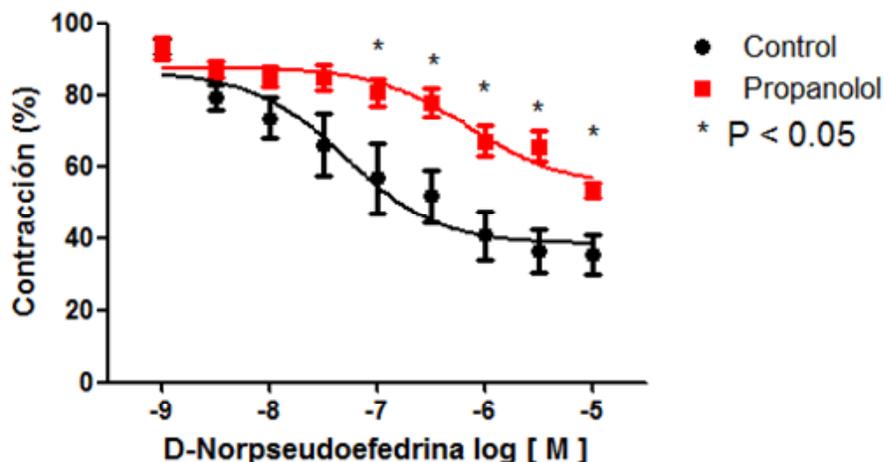


Figura 9. Efecto de la participación de receptores  $\beta$  en la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina, en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 9 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de Propanolol ( $1 \times 10^{-5}$  M), el cual es un antagonista de receptores  $\beta$ . Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de propanolol ( $46.685\% \pm 2.217$  vs  $62.721\% \pm 6.603$ ) en presencia y ausencia de propanolol respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por receptores  $\beta$ .

### Efecto de Triyodotironina ( $10^{-9}$ a $10^{-5}$ M) en anillos de aorta con y sin endotelio

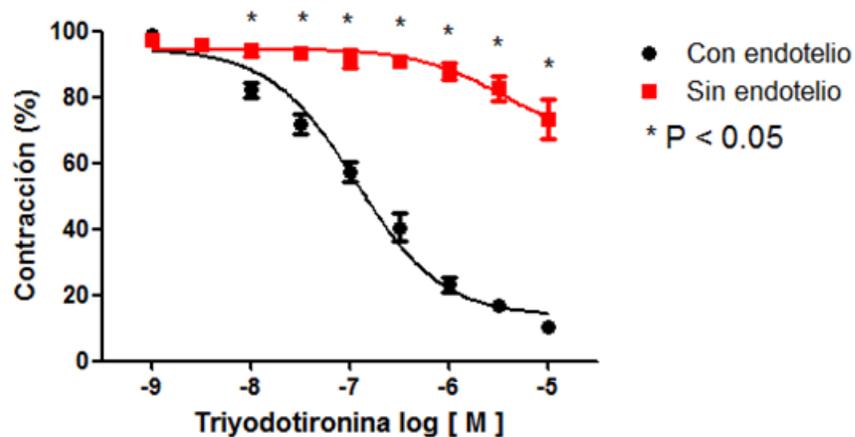


Figura 10. Efecto de la triyodotironina en anillos de aorta con y sin endotelio.

En la figura 10 se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta, pero, el efecto es significativamente mayor en presencia de endotelio vascular ( $89.573\% \pm 0.966$  vs  $26.685\% \pm 5.771$ ) en presencia y ausencia de endotelio respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por este fármaco es mediada por el óxido nítrico.

**Efecto de Triyodotironina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) sobre anillos de aorta de rata con y sin endotelio precontraídos con KCl 80mM**

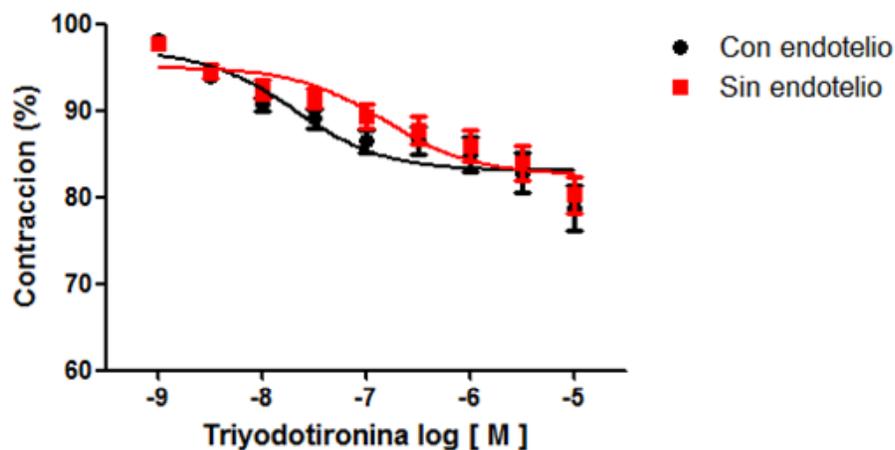


Figura 11. Participación de canales de  $K^+$  en la relajación inducida por la triyodotironina, en anillos de aorta con y sin endotelio.

En la figura 11 se muestra el efecto de la d triyodotironina en anillos con y sin endotelio en precontraídos con KCl 80mM. Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, con el mismo efecto máximo ( $21.202\% \pm 2.576$  vs  $19.758\% \pm 2.086$ ) en presencia y ausencia de endotelio respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona es parcialmente mediada por canales de  $K^+$ .

**Efecto la Triyodotironina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) en anillos de aorta con endotelio pretratados con L-NAME ( $10^{-5}$  M)**

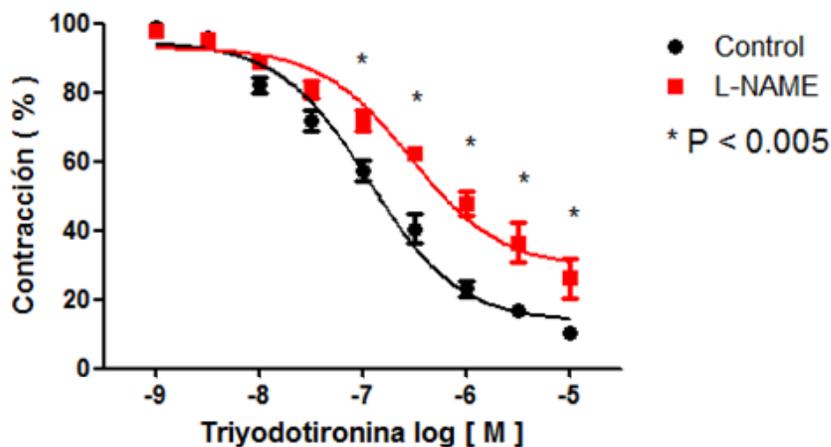


Figura 12. Efecto del óxido nítrico en la relajación inducida por la triyodotironina, en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 12 se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $73.820\% \pm 5.674$  vs  $89.573\% \pm 0.966$ ) en presencia y ausencia de L-NAME respectivamente. Con esto podemos concluir que en la relajación inducida por esta hormona está participando parcialmente el óxido nítrico.

**Efecto de Triyodotironina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) en anillos de aorta de rata sin endotelio pretratados con L-NAME ( $10^{-5}$  M)**

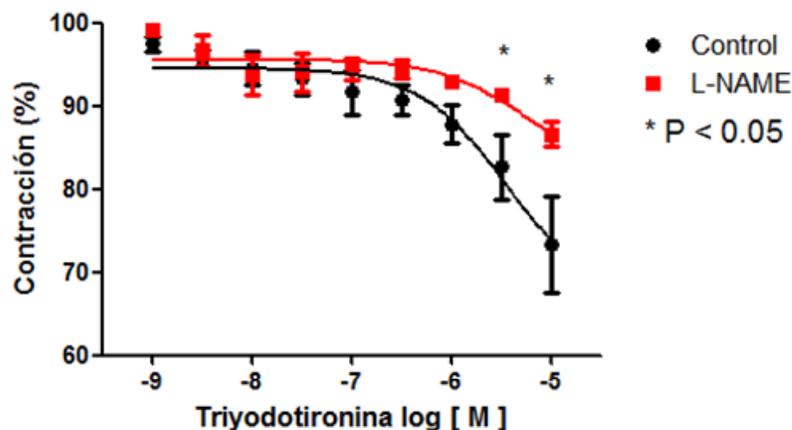


Figura 13. Efecto del óxido nítrico en la relajación inducida por la triyodotironina, en anillos de aorta sin endotelio.

En la figura 13 se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos sin endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $13.405\% \pm 1.558$  vs  $26.685\% \pm 5.771$ ) en presencia y ausencia de L-NAME. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona es mediada por el óxido nítrico. Además comparando estos resultados con los obtenidos en la figura 12, se observa que la relajación inducida por esta hormona es significativamente mayor cuando el endotelio está presente. Con esto podemos concluir que en la relajación inducida por esta hormona el óxido nítrico y el endotelio vascular juegan un papel importante.

**Efecto de la Triyodotironina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M)  
en anillos de aorta con endotelio pretratados con TEA (1 M)**

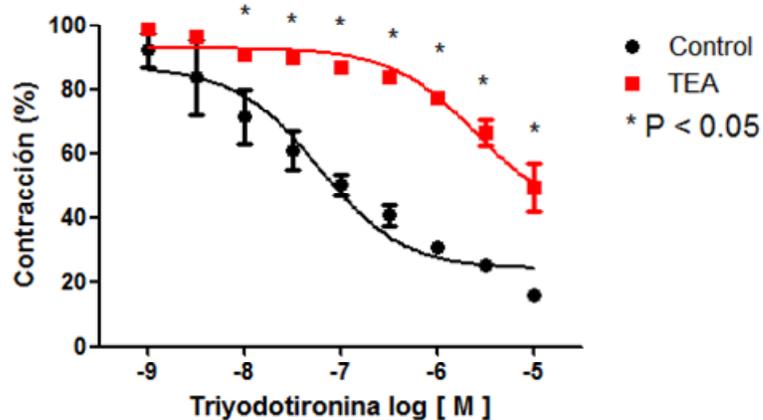


Figura 14. Participación de los canales de  $K^+$  en la relajación inducida por la triyodotironina, en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 14 se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de TEA (1M). Se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de TEA ( $50.806\% \pm 7.576$  vs  $84.059\% \pm 1.328$ ) en presencia y ausencia de TEA respectivamente. Con lo cual podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona está parcialmente mediada por la apertura de canales de  $K^+$ .

**Efecto de Triyodotironina ( $10^{-9}$  a  $10^{-5}$  M) en anillos de aorta con endotelio pretratados con Cicloheximida ( $10^{-5}$  M)**

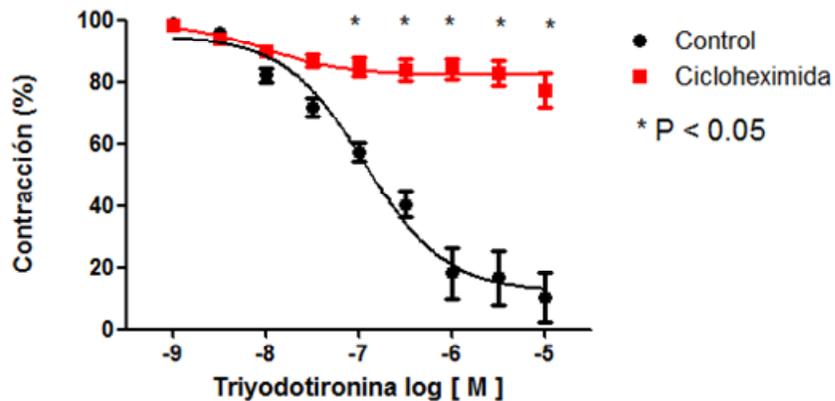


Figura 15. Efecto de la síntesis de proteínas en la relajación inducida por la triyodotironina, en anillos de aorta con endotelio.

En la figura 15 se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio en presencia y ausencia cicloheximida ( $1 \times 10^{-5}$  M), inhibidor de la síntesis de proteínas y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que la relajación inducida por esta hormona se encuentra bloqueada significativamente en presencia de cicloheximida ( $22.530\% \pm 5.542$  vs  $89.573\% \pm 7.966$ ) en presencia y ausencia de cicloheximida respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona está mediada por la síntesis de proteínas o por la participación de receptores nucleares.

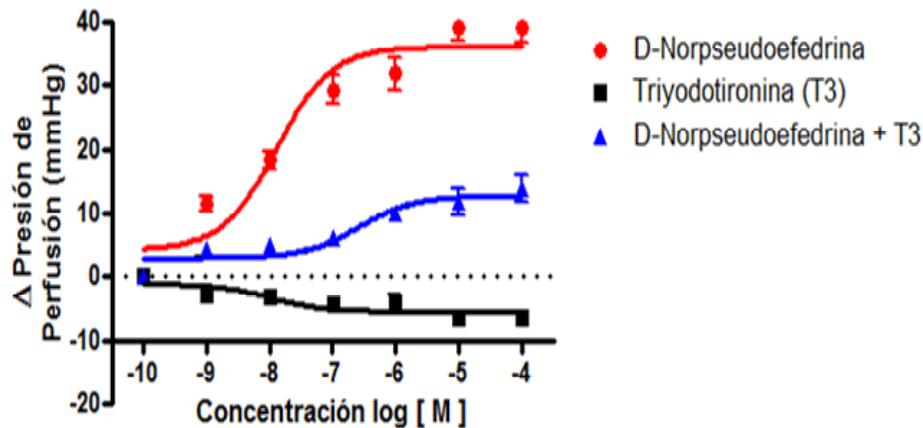
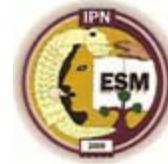


Figura 16. Efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina y la combinación de d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironina ( $1 \times 10^{-5}$  M) sobre la presión de perfusión coronaria de rata.

En la figura 16 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina y la combinación de d-norpseudoefedrina con triyodotironina sobre la presión de perfusión coronaria de rata. Se puede apreciar que la amina sola es capaz de aumentar la presión de perfusión coronaria, la triyodotironina sola es capaz de disminuir la presión de perfusión y la combinación de d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironina disminuye la presión de perfusión en comparación de la d-norpseudoefedrina sola, ( $39.203\text{mmHg} \pm 2.31$ ,  $-6.383\text{mmHg} \pm 1.036$  y  $14.021\text{mmHg} \pm 2.032$ ) en presencia de d-norpseudoefedrina sola, triyodotironina sola y la combinación respectivamente. Con esto podemos concluir que la d-norpseudoefedrina aumenta la presión de perfusión coronaria, la triyodotironina

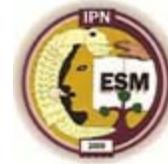


disminuye la presión de perfusión y la triyodotironina es capaz de disminuir la presión de perfusión causada por la d-norpseudoefedrina sola.

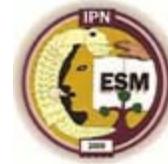
## 10. Discusión

En la figura 1, en donde se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironia ( $1 \times 10^{-5}$  M por 30min) vs fenilefrina (agonista de los receptores  $\alpha_1$  completo) en anillos de aorta con endotelio.

Se puede apreciar que la contracción de los anillos de aorta causada por estos fármacos es muy poca ( $0.0566\text{g} \pm 0.0101$  en el caso de d-norpseudoefedrina sola,  $0.0447\text{g} \pm 0.0143$  en el caso de  $T_3$  sola y  $0.0391\text{g} \pm 0.0100$  en la combinación) en comparación con la contracción causada por fenilefrina ( $0.828\text{g} \pm 0.103$ ). Además esta contracción solo se presenta a altas concentraciones de los fármacos de estudio. Mientras que en la figura 2 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina, triyodotironina, d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironia ( $1 \times 10^{-5}$  M por 30min) vs fenilefrina en anillos de aorta sin endotelio. Se puede apreciar que la contracción de los anillos de aorta causada por estos fármacos es muy poca ( $0.221\text{g} \pm 0.042$  en el caso de d-norpseudoefedrina sola,  $0.181\text{g} \pm 0.018$  en el caso de  $T_3$  sola y  $0.166\text{g} \pm 0.030$  en la combinación) en comparación con la contracción causada por fenilefrina ( $1.185\text{g} \pm 0.104$ ). Además de que esta contracción es dependiente de la concentración, la contracción fue mayor en ausencia de endotelio que en presencia de él, en todos los casos ( $0.0566\text{g} < 0.221\text{g}$ ;  $0.0447\text{g} < 0.181\text{g}$ ;  $0.0391\text{g} < 0.166\text{g}$ ;  $0.828\text{g} < 1.185\text{g}$ ) respectivamente. Con estos resultados podemos concluir que la contracción causada por los fármacos de estudio es parcialmente dependiente de endotelio.



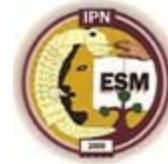
Por otro lado en la figura 3 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con y sin endotelio, precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones con el mismo efecto máximo ( $66.68 \pm 4.493$  vs  $58.085\% \pm 2.963$ ) en anillos con y sin endotelio respectivamente. Con esto podemos decir que la relajación inducida por esta amina es independiente de endotelio vascular. Esto concuerda con la figura 4 que muestra el efecto que tiene la d-norpseudoefedrina cuando los anillos aórticos están previamente contraídos con KCl a una concentración 80mM, en anillos con y sin endotelio. Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, la relajación es significativamente mayor en presencia de endotelio, ( $13.568\% \pm 1.211$  vs  $9.933\% \pm 0.993$ ) en anillos con y sin endotelio respectivamente. Con lo cual podemos concluir que, en la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina están participando parcialmente los canales de  $K^+$ . Además en la figura 5 donde se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $25.219\% \pm 4.278$  vs  $66.683\% \pm 4.278$ ) en presencia y ausencia de L-NAME respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por el óxido nítrico, y en la figura 6 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos sin endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $42.024\% \pm 4.087$  vs  $66.412\% \pm 4.640$ )



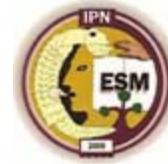
---

en presencia y ausencia de L-NAME respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por el óxido nítrico no proveniente del endotelio vascular.

Finalmente en la figura 7 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y TEA (1M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que en la presencia de estos dos inhibidores la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina está inhibida casi en su totalidad ( $16.471\% \pm 2.576$  vs  $63.893\% \pm 2.984$ ) en presencia y ausencia de L-NAME y TEA respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es mediada por el óxido nítrico y la apertura de los canales de  $K^+$ . Por otro lado en la figura 8 se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de TEA (1M), precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de TEA ( $40.079\% \pm 4.099$  vs  $66.682\% \pm 4.493$ ) en presencia y ausencia de TEA respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por la participación de canales de  $K^+$  y en la figura 9 donde se muestra el efecto de la d-norpseudoefedrina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de Propanolol ( $1 \times 10^{-5}$  M), el cual es un antagonista de receptores  $\beta$ . Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de propanolol ( $46.685\% \pm 2.217$  vs  $62.721\% \pm 6.603$ ) en presencia y ausencia de propanolol respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta amina es parcialmente mediada por receptores  $\beta$ .



Con respecto a la figura 10 donde se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta, pero, el efecto es significativamente mayor en presencia de endotelio vascular ( $89.573\% \pm 0.966$  vs  $26.685\% \pm 5.771$ ) en presencia y ausencia de endotelio respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por este fármaco es mediada por el óxido nítrico. Además en la figura 11 se muestra el efecto de la d triyodotironina en anillos con y sin endotelio en precontraídos con KCl 80mM. Se puede apreciar que esta amina es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, con el mismo efecto máximo ( $21.202\% \pm 2.576$  vs  $19.758\% \pm 2.086$ ) en presencia y ausencia de endotelio respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona es parcialmente mediada por canales de  $K^+$ . Y en las figuras 12 y 13 donde se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de L-NAME ( $1 \times 10^{-5}$  M) y precontraídos con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $73.820\% \pm 5.674$  vs  $89.573\% \pm 0.966$ ) en presencia y ausencia de L-NAME respectivamente. Con esto podemos concluir que en la relajación inducida por esta hormona está participando parcialmente el óxido nítrico, se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de L-NAME ( $13.405\% \pm 1.558$  vs  $26.685\% \pm 5.771$ ) en presencia y ausencia de L-NAME. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona es mediada por el óxido nítrico. Además comparando estos resultados con los obtenidos en la figura 12, se observa que la relajación inducida por esta

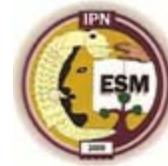


---

hormona es significativamente mayor cuando el endotelio está presente. Con esto podemos concluir que en la relajación inducida por esta hormona el óxido nítrico y el endotelio vascular juegan un papel importante.

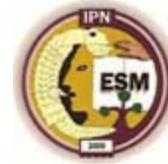
Por otro lado la figura 14 se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de TEA (1M). Se puede apreciar que esta hormona es capaz de relajar los anillos de aorta en ambas condiciones, pero, el efecto es significativamente menor en presencia de TEA ( $50.806\% \pm 7.576$  vs  $84.059\% \pm 1.328$ ) en presencia y ausencia de TEA respectivamente. Con lo cual podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona está parcialmente mediada por la apertura de canales de  $K^+$ . Además en la figura 15 se muestra el efecto de la triyodotironina en anillos con endotelio en presencia y ausencia de cicloheximida ( $1 \times 10^{-5}$  M), inhibidor de la síntesis de proteínas y precontraído con fenilefrina ( $1 \times 10^{-6}$  M). Se puede apreciar que la relajación inducida por esta hormona se encuentra bloqueada significativamente en presencia de cicloheximida ( $22.530\% \pm 5.542$  vs  $89.573\% \pm 7.966$ ) en presencia y ausencia de cicloheximida respectivamente. Con esto podemos concluir que la relajación inducida por esta hormona está mediada por la síntesis de proteínas o por la participación de receptores nucleares.

Por último en la figura 16 se puede apreciar que la amina sola es capaz de aumentar la presión de perfusión coronaria, la triyodotironina sola es capaz de disminuir la presión de perfusión y la combinación de d-norpseudoefedrina en presencia de triyodotironina disminuye la presión de perfusión en comparación de la d-norpseudoefedrina sola, ( $39.203\text{mmHg} \pm 2.31$ ,  $-6.383\text{mmHg} \pm 1.036$  y  $14.021\text{mmHg} \pm 2.032$ ) en presencia de d-norpseudoefedrina sola, triyodotironina sola y la combinación respectivamente. Con esto podemos concluir que la d-norpseudoefedrina aumenta la presión de perfusión coronaria, la



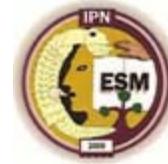
---

triyodotironina disminuye la presión de perfusión y la triyodotironina es capaz de disminuir la presión de perfusión causada por la d-norpseudoefedrina sola.

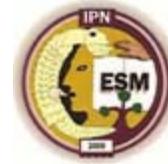


## 11. Conclusiones

- La d-norpseudoefedrina y la  $T_3$  ocasionan contracción de la aorta pero el efecto es modesto en comparación con fenilefrina y solamente se aprecia a concentraciones altas y en ausencia de endotelio.
- La d-norpseudoefedrina es capaz de inducir relajación independientemente de endotelio vascular en anillos precontraídos con fenilefrina.
- La relajación inducida por d-norpseudoefedrina es parcialmente bloqueada cuando los anillos son precontraídos con KCl.
- El óxido nítrico participa parcialmente en la relajación inducida por d-norpseudoefedrina en anillos con y sin endotelio.
- La relajación inducida por d-norpseudoefedrina es parcialmente bloqueada cuando los anillos son pretratados con tetra etilamonio.
- La relajación inducida por d-norpseudoefedrina es bloqueada cuando los anillos son pretratados con tetra etilamonio y L-NAME.
- La participación de receptores  $\beta$  adrenérgicos inhibe parcialmente la relajación inducida por la d-norpseudoefedrina.
- La  $T_3$  es capaz de inducir relajación en anillos con y sin endotelio, sin embargo el efecto es significativamente mayor en anillos con endotelio.
- La precontracción con KCl 80mM inhibe significativamente la relajación inducida por  $T_3$  en anillos con endotelio sin afectar la relajación inducida en anillos sin endotelio.



- 
- El óxido nítrico participa parcialmente en la relajación inducida por  $T_3$  en anillos con y sin endotelio.
  - El pretratamiento con tetraetilamonio en los anillos de aorta con endotelio, inhibe parcialmente la relajación inducida por triyodotironina.
  - La inhibición de la síntesis de proteínas con ciloheximida en anillos de aorta con endotelio bloque totalmente la relajación inducida por  $T_3$ .
  - La d-norpseudoefedrina aumenta la presión de perfusión coronaria sin embargo el efecto es significativamente menor al causado por la fenilefrina.
  - La  $T_3$  contrarresta el incremento en la presión de perfusión ocasionado por la d-norpseudoefedrina.



## 12. Referencias

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.

Aneja Ashish, El-Atat Fadi, Mcfarlane Samy, Sowers R. James, Hypertension and Obesity, The Endocrine Society, 2004, 169-205

Barquera Cervera Simón, Carrión Rabago María Citlalli, Flores Mario, Espinosa Juan, Campos Ismael y Macias Nayelli, Obesidad, un problema de salud pública, México Noviembre 2005

Bassenge E. Control of coronary blood flow by autacoids. *Basic Res Cardiol* 1995; 90:125–141.

Basset, J.H., Harvey, C.B., and Williams, G.R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extranuclear actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003, 213:1-11

Bastarrachea Sosa Raúl A, Tratamiento de la obesidad ¿Cuál es el papel actual del tratamiento farmacológico de la obesidad en personas adultas?, *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2004, 12; 4: S130-S135.

Baxter, J.D., Webb, P., Grover, G., and Scanlan, T.S., Selective activación of thyroid hormone signaling pathways by GC-1: a new approach to controlling cholesterol and body weight. *Trens Endocrinol. Metab.* 2004, 15: 154-157.

Berg Anders H., Scherer Philipp E., Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease, *Circ Res.* 2005; 96: 939-949.

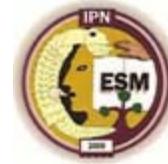
Beuther A. David, Weiss T.Scott, Sutherland E. Rand, Obesity and Asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 112–119.

Boban Mathew, Francis Lisa, Kayalar Attila, and Cone Jesse, Obesity: Effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis, *J Am Board Fam Med* 2008; 21:562– 8.

Bray George A., Pathophysiology of obesity, *The American Journal of Clinical Nutrition* 1992;55:448S-94S.

Bray George A. and Greenway Frank L., Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity, *Endocrine Reviews* 1999; 20(6): 805–875.

Büssemaker E., Popp R., Fisslthaler B., Larson C.M., Fleming I., Busse R., Brandes R.P. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery, *Cardiovascular Research* 2003, (59) 181–188.



Caballero Benjamin, The Global Epidemic of Obesity: An Overview, *Epidemiol Rev* 2007; 29:1–5.

Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, Sencer E, Molvalilar S, Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*, 2004, 14:605–609

Clifton P. G., Kennett G. A., Monoamine Receptors in the Regulation of Feeding Behaviour and Energy Balance, *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2006, 5, 293-312

Cody, V. Thyroid hormone structure and function. In, Werner and Ingbar's *The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2005.

Colantuoni A., Marchiafava P. L., Lapi D., Forini F. S., y Iervasi G., Effects of tetraiodothyronine and triiodothyronine on hamster cheek pouch microcirculation, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 288: H1931–H1936.

Dobrian Anca D., Davies Michael J., Prewitt Russell L., Lauterio Thomas J., Development of Hypertension in a Rat Model of Diet-Induced Obesity, *Hypertension*. 2000 ; 35: 1009-1015.

Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004; 145: 2273–2282.

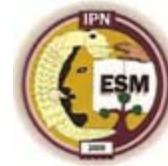
Fantuzzi G. Tejido adiposo, adipocinas e inflamación. *JACI*, 2005; 115: 911-9.

Farwell, A.P. ND Braverman, L.E. Thyroid and antithyroid drugs. In, Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. Brunto, L.L., Lazo, J.S., and Parker, K.L, Editors. McGraw-Hill, 2006

Ferri Claudio, Desideri Giovambattista, Valenti Marco, Bellini Cesare, Pasin Mehtap, Santucci Anna, De Mattia Giancarlo, Early Upregulation of Endothelial Adhesion Molecules in Obese Hypertensive Men, *Hypertension*. 1999; 34:568-573.

Glazer Gary, Long-term Pharmacotherapy of Obesity 2000 A Review of Efficacy and Safety, *Arch Intern Med*. 2001;161:1814-1824

Gottlieb, P.A., and Braverman, L.E. The effect of thyroid disease on diabetes. *Clin, Diabetes*, 1994, 12:15-18.



---

Hajer Gideon R., Van Haeften Timon W., and Visseren Frank L.J., Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases, *European Heart Journal*. 2008; 29, 2959–2971

Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ, Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics, *Hypertension* 1993; 22:292-299.

Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JJ, Child JS, Chopra IJ, Moriguchi JD, Hage A, Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1998, 81:443–447

Jelic Sanja, Ledered J. David, Adams Tessa, Padeletti Margherita, Colombo C. Paolo, Factor H. Phillip, Le Jemtel H. Thierry, Vascular Inflammation in Obesity and Sleep Apnea, *Circulation* 2010;121;1014-1021.

Johansson, C., Göthe, S., Forrest, D., et al. Cardiovascular phenotype and temperature control in mice lacking thyroid hormone receptor  $\beta$  or both  $\alpha 1$  and  $\beta$ . *Am. J. Physiol.*, 1999, 276: H2006-H2012.

Johansson, C., Venström, B., and Thorén, P. Evidence that decreased heart rate in thyroid hormone receptor- $\alpha$ -deficient mice is an intrinsic defect. *Am. J. Physiol.*, 1998, 275: R640-R646

Jollis G. James, Landolfo K. Carolyn, Kisslo Joseph, Constantine D. Ginger, Davis D.Kelly.; Ryan Thomas, Fenfluramine and Phentermine and Cardiovascular Findings Effect of Treatment Duration on Prevalence of Valve Abnormalities, *Circulation*. 2000; 101: 2071-2077.

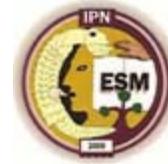
Kahaly GJ, Dillmann WH 2005 Thyroid action in the heart. *Endocr Rev* 26:704–728.

Klein I, Ojamaa K Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001, 344:501–509.

Klein, I. The cardiovascular system in hypothyroidism. In Werner and Ingbar's *The Thyroid* 9th ed (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2005.

Labib M, The investigation and management of obesity, *J Clin Pathol* 2003; 56:17–25.

Lau David C. W., Bikramjit Dhillon, Hongyun Yan, Paul E. Szmitko, and Subodh Verma. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288: H2031–H2041.



---

Lazar, M.A., Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr. Rev.*, 1993, 14: 184-193.

Libby Peter, Ridker Paul M. and Maseri Attilio, Inflammation and Atherosclerosis, *Circulation* 2002; 105; 1135-1143.

Lowe E. Mark, Structure and Function of Pancreatic Lipase and Colipase, *Annu. Rev. Nutr.* 1997. 17:141-58

Lyon J. Christopher, Law E. Ronald, Hsueh A. Willa, Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis, *Endocrinology*, 2003, 144: 2195-2200.

Malnick, H. Knobler, The medical complications of obesity, *Q J Med* 2006; 99:565-579.

Morín Raúl, Lonngi Gustavo, *Farmacoterapia de la obesidad*, México, 2005.

Morín Raúl, Ponce López María Luisa, Alcaraz Ortíz Rossana, Lonngi Villanueva Gustavo, Lonngi Villanueva Sergio, Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad, *Rev Mex Cardiol* 2005; 16 (4): 146-154.

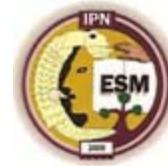
Morín Zaragoza Raúl, Lonngi Villanueva Sergio, Ponce López María Luisa, Alcaraz Ortíz Rossana, Barragán Díaz Infante Luis Antonio, Eficacia y seguridad de anfepramona en liberación lenta como tratamiento de obesidad, *Rev Mex Cardiol* 2007; 18 (1): 9-16.

Musaad Salma and Haynes Erin N., Biomarkers of Obesity and Subsequent Cardiovascular Events, *Epidemiol Rev* 2007; 29:98-114.

Must Aviva, Spadano Jennifer, Coakley H. Eugenie, Field E. Alison, Colditz Graham, Dietz H. William, The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity, *JAMA*. 1999; 282:1523-1529

Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, Fazio S, Sacca` L, Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 2001, 104: 3076-3080.

Napoli Raffaele, Guardasole Vincenzo, Angelini Valentina, Zarra Emanuela, Terracciano Daniela, D'Anna Carolina, Matarazzo Margherita, Oliviero Ugo, Macchia Vincenzo, y Sacca Luigi, Acute Effects of Triiodothyronine on Endothelial Function in Human Subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 250-254.



---

Norma oficial mexicana NOM-174-SSA1-1998, Para el manejo integral de la obesidad.

Ojamaa, K., Klemperer, J.D., and Klein, I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*, 1996, 6: 505-512.

Park, K.W., Dai, H.B., Ojamaa, K, et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth. Analg.* 1997, 85: 734-738.

Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 507–514.

Poirier Paul, Giles Thomas D., Bray George A., Hong Yuling, Stern Judith S., Pi-Sunyer F. Xavier and Eckel Robert H., Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, *Circulation* 2006; 113; 898-918.

Rahmouni Kamal, Correia Marcelo L.G., Haynes William G., Mark Allyn L., Obesity-Associated Hypertension New Insights Into Mechanisms, *Hypertension*. 2005; 45: 9-14.

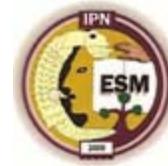
Rohrer, D., and Dillman, W.H. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in the rat heart. *J. Biol Chem*, 1988, 263:6941-6944.

Rudinger A, Mylotte KM, Davis PJ, Davis FB, Blas SD, Rabbit myocardial membrane Ca<sup>2+</sup>-adenosine triphosphatase activity: stimulation in vitro by thyroid hormone. *Arch Biochem Biophys* 1984, 229:379–385

Salter, A.M., Fisher, S.C., and Brindley, D.N. Interactions of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture. *Atherosclerosis*, 1988, 71: 77-80.

Seidell Jacob C., Flegal Katherine M, Assessing obesity: classification and epidemiology, *British Medical Bulletin* 1997; 53 (2):238-252.

Skrzypiec Spring Monika, Grotthus Bartosz, Szlag Adam, Schulz Richard, Isolated heart perfusion according to Langendorff—Still viable in the new millennium, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2007;55: 113–126.



---

Sonnenberg Gabriele E., Matfin Glenn and Reinhardt Rickey R., Review: Drug treatments for obesity: where are we heading and how do we get there?, *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007; 7; 111.

Sterling, K. Direct triiodothyronine (T3) action by a primarily mitochondrial pathway. *Endocr. Res.*, 1989, 15: 683-715

Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2062–2068.

Toennes W. Stefan, Harder Sebastian, Schramm Markus, Niess Constanze, Kauert F. Gerold, Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves, *J Clin Pharmacol*, 2003, 56, 125–130

Van Gaal Luc F., Mertens Ilse L. & De Block Christophe E., Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease, *NATURE*, 2006, 444, 14.

Wang J. Thomas, Parise Helen, Daniel Levy, Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation, *JAMA*. 2004; 292(20):2471-2477.

Widlansky Michael E., Gokce Noyan, Keaney John F., Vita Joseph A., The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction, *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:1149–60.

Wisse Brent E., The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity, *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792–2800.

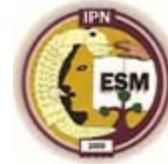
Wolin Y. Kathleen, Carson Kenneth, Colditz A. Graham, Obesity and Cancer, *The Oncologist* 2010; 15:556–565.

Yen P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81:1097–1142.

Yen, P.M., and Chin, W.W. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormone. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, 9th ed. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2005.

Yildiz O. Bulent, Knochenhauer S. Eric, Azziz Ricardo, Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 93:162-168.

Yoshihara, H.A., Apriletti, J.W., Baxter, J.D., and Scanlan, T.S. Structural determinants of selective thyromimetics. *J. Med. Chem.*, 2003, 46: 3152-3161.



---

Zelitch Yanovski Susan , Dietz H. William, Hill o. James, Review: Long-term Pharmacotherapy in the Management of Obesity, National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, JAMA. 1996; 276:1907-1915.