

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS *IN SILICO* DE PROPIEDADES  
FISICOQUÍMICAS Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE  
FÁRMACOS PARA LA PREDICCIÓN DE EFECTOS  
ANTIHIPERTENSIVOS, HIPOGLICEMIANTES Y  
ANTIDISLIPIDÉMICOS, MEDIANTE EL USO DE  
TÉCNICAS DE MINERÍA DE DATOS (*MACHINE  
LEARNING*)**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**CRISTOPHER JAVIER VARGAS ROJAS**

**TUTOR: M.Sc. DENNIS JIMÉNEZ VARGAS**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, ABRIL, 2021**

## Tabla de contenido

<b><i>Agradecimientos</i></b> .....	<b>12</b>
<b><i>Pensamiento</i></b> .....	<b>13</b>
<b><i>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>14</b>
<b>Planteamiento del Problema</b> .....	<b>14</b>
<b>Hipótesis de la Investigación</b> .....	<b>17</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>17</b>
Objetivo general .....	17
Objetivos específicos .....	17
<b>Justificación</b> .....	<b>18</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>19</b>
Antecedentes históricos .....	19
Antecedentes internacionales.....	20
Antecedentes nacionales .....	22
<b>Proyecciones</b> .....	<b>23</b>
<b><i>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</i></b> .....	<b>24</b>
<b>Enfermedades Crónicas</b> .....	<b>24</b>
Generalidades de las enfermedades crónicas .....	24
Factores de riesgo de las enfermedades crónicas.....	25
<b>Hipertensión Arterial (HTA)</b> .....	<b>31</b>
Generalidades de HTA .....	31
Sistema cardiovascular .....	32
Fisiopatología de HTA.....	35
Complicaciones de HTA .....	39
Tratamiento de HTA .....	40
Fármacos antihipertensivos .....	41
<b>Diabetes Mellitus</b> .....	<b>43</b>
Generalidades.....	43
Sistema endocrino .....	44

Fisiopatología <i>diabetes mellitus</i> tipo I (DM-1).....	46
Complicaciones de la <i>diabetes mellitus</i> .....	48
Tratamiento de la <i>diabetes mellitus</i> .....	48
Fármacos hipoglicemiantes.....	49
<b>Dislipidemias.....</b>	<b>53</b>
Generalidades de las dislipidemias.....	53
Fisiopatología de las dislipidemias.....	53
Complicaciones de las dislipidemias.....	60
Dislipidemia aterogénica en homeostasia.....	61
Tratamiento de las dislipidemias.....	63
Fármacos antidislipídicos.....	63
<b>Generalidades de los Fármacos.....</b>	<b>65</b>
Propiedades fisicoquímicas.....	65
Mecanismos de acción de fármacos.....	72
Dianas farmacológicas.....	73
<b>Desarrollo de Fármacos.....</b>	<b>73</b>
Métodos computacionales comunes.....	75
Acoplamiento molecular automatizado.....	75
Modelado del farmacóforo.....	76
Cribado virtual.....	76
<b>Probabilidad de Éxito en el Desarrollo de Fármacos.....</b>	<b>78</b>
<b>Fases del Desarrollo de Fármacos.....</b>	<b>79</b>
Identificación de dianas.....	80
<i>Genome-wide association studies</i> (GWAS).....	81
Identificación de <i>leads</i> .....	81
Hits.....	83
Optimización de <i>leads</i> .....	83
Candidatos a fármacos.....	84
Estudios preclínicos.....	84
Fármacos “huérfanos”.....	90
<b><i>Machine Learning</i> (Aprendizaje Automático).....</b>	<b>90</b>
Generalidades.....	90
Minería de datos.....	93

<i>Deep Learning</i> (DL) o aprendizaje profundo .....	93
<i>Big data</i> .....	94
<i>Linear discriminant analysis</i> (LDA).....	95
<i>Support vector machines</i> (SVM) .....	95
<i>Decision trees</i> (DT).....	96
<i>Random forest</i> (RF).....	96
<i>k nearest neighbor</i> (kNN).....	97
<i>Naïve Bayes</i> (GNB).....	97
<i>Cross Validation</i> y <i>overfitting</i> (sobreajuste). .....	99
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>101</b>
<b>Enfoque de la Investigación .....</b>	<b>101</b>
<b>Diseño de Investigación .....</b>	<b>101</b>
<b>Categoría de Análisis .....</b>	<b>102</b>
Instrumento.....	103
Proceso de recolección y análisis de datos.....	103
<i>DrugBank</i> .....	104
<i>SwissADME</i> .....	105
<i>Sci-kit-learn</i> .....	105
<i>Google-Colabs</i> .....	105
<i>Python</i> .....	105
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>138</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>138</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>139</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>140</b>
<b>Anexo 1. Enlace a la Base de Datos Realizada para el Estudio de la Tesis .....</b>	<b>140</b>
<b>Anexo 2. Principios Activos y su Acción Frente a Distintas Propiedades Físicoquímicas de los Fármacos Antihipertensivos.....</b>	<b>141</b>
<b>Anexo 3. Principio Activo y Grupos Funcionales de los Fármacos Antihipertensivos .....</b>	<b>142</b>

<b>Anexo 4. Principios Activos y los Mecanismos de Acción de los Fármacos Antihipertensivos</b> .....	<b>143</b>
<b>Anexo 5. Principios Activos y su Acción Frente a Distintas Propiedades Físicoquímicas de los Fármacos Hipoglicemiantes</b> .....	<b>144</b>
<b>Anexo 6. Cantidad de Grupos Funcionales Presentes en Cada Molécula de los Fármacos Hipoglicemiantes</b> .....	<b>145</b>
.....	<b>145</b>
<b>Anexo 7. Mecanismos de Acción de los Principios Activos de los Fármacos Hipoglicemiantes</b> .....	<b>146</b>
<b>Anexo 8. Principios Activos y su Acción Frente a Distintas Propiedades Físicoquímicas de los Fármacos Antidislipídicos</b> .....	<b>147</b>
<b>Anexo 9. Cantidad de Grupos Funcionales Presentes en las Moléculas de los Fármacos Antidislipídicos</b> .....	<b>147</b>
.....	<b>147</b>
<b>Anexo 10. Mecanismo de Acción de los Principios Activos de los Fármacos Antidislipídicos</b> .....	<b>148</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>149</b>

## Índice de figuras

Figura 1. Factores de riesgo cardio-metabólicos.....	25
Figura 2. Distintos depósitos grasos del tejido adiposo.....	28
Figura 3. Factores que influyen en la obesidad. ....	28
Figura 4. Mapa conceptual de los beneficios de la actividad física. ....	29
Figura 5. Regulación de la presión arterial. ....	32
Figura 6. Esquema de la circulación pulmonar y sistémica. ....	34
Figura 7. Ruta de la circulación sanguínea a través del corazón. ....	35
Figura 8. Mecanismos que interfieren en el incremento de la presión arterial. ....	36
Figura 9. Mecanismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. ....	37
Figura 10. Combinaciones terapéuticas más empleadas para el tratamiento de la hipertensión arterial. ....	43
Figura 11. Anatomía del páncreas. ....	45
Figura 12. Sitio de acción de los hipoglucemiantes. ....	49
Figura 13. Tipos de lipoproteína.....	54
Figura 14. Rutas de procesamiento de lipoproteínas.....	55
Figura 15. Síntesis de triglicéridos.....	56
Figura 16. Estructura del colesterol.....	57
Figura 17. Homeostasis del colesterol. ....	58
Figura 18. Desarrollo de la arterosclerosis. ....	61
Figura 19. Cascada de la coagulación.....	62
Figura 20. Algoritmo inicial del tratamiento farmacológico en pacientes con perfil lipídico en ayunas. ....	63
Figura 21. Citocromos P450 humanos. ....	68
Figura 22. Nomenclatura de los citocromos. ....	69
Figura 23. Factores que intervienen en el metabolismo de los fármacos. ....	71
Figura 24. Proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. ....	74
Figura 25. Líneas de investigación empleadas en el DIFAC. ....	75
Figura 26. Representación esquemática del proceso de cribado virtual.....	77

Figura 27. Etapas en el desarrollo clásico de un medicamento.....	79
Figura 28. Las cuatro fases secuenciales en los estudios clínicos de nuevos fármacos.....	89
Figura 29. Componentes de <i>Machine Learning</i> . ....	92
Figura 30. Funcionamiento de <i>Big Data</i> . ....	95
Figura 31. Ejemplo de una validación cruzada o <i>cross validation</i> con un N=5. ....	100
Figura 32. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 1 C1 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P70/30. Entrenamiento/Prueba. 32A, RS24 M. 32B, RS12, M. 32C, RS24 -M. 32D, RS12 -M. ....	121
Figura 33. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 2 C2 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P70/30. Entrenamiento/Prueba. 33A, RS24 M. 33B, RS12, M. 33C, RS24 -M. 33D, RS12 -M. ....	122
Figura 34. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 3 C3 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P70/30. Entrenamiento/Prueba. 34A, RS24 M. 34B, RS12, M. 34C, RS24 -M. 34D, RS12 -M. ....	123
Figura 35. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 1 C1 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P75/25. Entrenamiento/Prueba. 35A, RS24 M. 35B, RS12, M. 35C, RS24 -M. 35D, RS12 -M. ....	125

**Figura 36. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 2 C2 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P75/25. Entrenamiento/Prueba. 36A, RS24 M. 36B, RS12, M. 36C, RS24 -M. 36D, RS12 -M. ....126**

**Figura 37. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 3 C3 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P75/25. Entrenamiento/Prueba. 37A, RS24 M. 37B, RS12, M. 37C, RS24 -M. 37D, RS12 -M. ....127**

**Figura 38. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 1 C1 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P80/20. Entrenamiento/Prueba. 38A, RS24 M. 38B, RS12, M. 38C, RS24 -M. 38D, RS12 -M. ....128**

**Figura 39. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 2 C2 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P80/20. Entrenamiento/Prueba. 39A, RS24 M. 39B, RS12, M. 39C, RS24 -M. 39D, RS12 -M. ....129**

**Figura 40. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 3 C3 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P80/20. Entrenamiento/Prueba. 40A, RS24 M. 40B, RS12, M. 40C, RS24 -M. 40D, RS12 -M. ....130**

**Figura 41. Promedios de precisión en la evaluación de los datos de prueba utilizando validación cruzada, y la desviación estándar de la base de datos utilizando los clasificadores *Naive Bayes*, *Decision Tree* y *Random Forest*. .....135**

## Índice de tablas

Tabla 1. Índice de masa corporal según género.....	27
Tabla 2. Clasificación de la Hipertensión Arterial Sistémica.....	32
Tabla 3. Efectos sobre órganos producidos por la hipertensión arterial. ....	40
Tabla 4. Hipoglucemiantes orales de acuerdo con su mecanismo de acción. .....	53
Tabla 5. Valores del perfil lipídico.....	60
Tabla 6. Definición de los filtros de <i>drug-likeness</i> .....	72
Tabla 7. Bases de datos públicas que permiten la búsqueda de estructuras químicas y sus principales propiedades. ....	78
Tabla 8. Comparación de los ensayos clínicos en las diferentes fases del desarrollo de fármacos.....	90
Tabla 9. Métodos o clasificadores de aprendizaje automático.....	98
Tabla 10. Unidades de análisis. ....	102
Tabla 11. Cuadro de operacionalización de variables.....	103
Tabla 12. Clasificaciones de los fármacos según sus grupos farmacológicos, acción farmacológica y sitio de acción.....	112
Tabla 13. Principios activos y función de los fármacos antihipertensivos. ....	113
Tabla 14. Resumen de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos antihipertensivos y sus valores. ( $\bar{x}$ =promedio, # a # es un rango, PA número de principios activos). ....	114
Tabla 15. Principios activos y función de los fármacos hipoglicemiantes. ....	115
Tabla 16. Resumen de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos hipoglicemiantes y sus valores. ( $\bar{x}$ =promedio, # a # es un rango, PA número de principios activos). ....	116
Tabla 17. Principios activos y función de los fármacos utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hipertriglicéridemia.....	117
Tabla 18. Propiedades fisicoquímicas de los fármacos antidislipidémicos. .....	118

**Tabla 19. Abreviaturas utilizadas en los resultados de los clasificadores de aprendizaje de máquinas. ....120**

**Tabla 20. Promedios de los resultados de las distintas proporciones (70/30, 75/25, 80/20) en relación a los niveles de clasificación de los principios activos (C1, C2, C3). ....132**

**Tabla 21. Promedios de los resultados de los distintos *Random State* (24, 12) en relación a los niveles de clasificación de los principios activos (C1, C2, C3). ....132**

**Tabla 22. Promedios de los resultados obtenidos con y sin mecanismos de acción (M, -M) en relación a los distintos niveles de clasificación de los principios activos (C1, C2, C3). ....132**

**Tabla 23. Promedios obtenidos de los clasificadores *Random Forest Classifier, Naive Bayes, Decision Tree Classifier, k Neighbors Classifier, Random Forest Classifier* con *Linear Discriminant Analysis, k Neighbors Classifier* con *Linear Discriminant Analysis* y el *Support Vector Classifier*, utilizando los mecanismos de acción (M). ....133**

**Tabla 24. Promedios obtenidos de los clasificadores *Random Forest Classifier, Naive Bayes, Decision Tree Classifier, k Neighbors Classifier, Random Forest Classifier* con *Linear Discriminant Analysis, k Neighbors Classifier* con *Linear Discriminant Analysis* y el *Support Vector Classifier*, sin los mecanismos de acción (-M) ....134**

## **Agradecimientos**

Primeramente, quiero agradecer a la vida por permitirme haber concluido mis estudios universitarios, por haberme permitido crecer como estudiante y como persona; por enseñarme que, después de una caída, solo queda levantarse y seguir adelante.

A mis padres, Rafael y Damaris, por ser mi gran apoyo en esta etapa de mi vida, por estar siempre presentes cuando más los necesitaba, por brindarme de su amor incondicional todo el tiempo, por los esfuerzos realizados por ambos para que nunca me faltara nada, y por motivarme a alcanzar mis metas. Les estaré agradecido el resto de mi vida.

A mis hermanos, quienes de una u otra manera me brindaron su apoyo a lo largo de mis años de estudio; por estar siempre ahí, cuando más los necesitaba.

A la universidad, por haberme regalado grandes amigos, donde algunos se convirtieron en familia; con los cuales compartí risas, alegrías, angustias, sustos y tristezas. También a mis profesores, los cuales fueron pieza clave en mi formación académica, al compartir su conocimiento para enriquecer el mío.

Agradezco de todo corazón haber conocido a Angie Ruiz Mora, que más que una amiga se convirtió en mi hermana; con la que viví muchos momentos inolvidables, por las largas horas estudiando o vacilando, por haberme tenido tanta paciencia y comprensión, por acogerme cuando lo necesitaba. Le estoy infinitamente agradecido, porque sin su apoyo no estaría donde estoy ahora. Gracias, Pann.

A J., que desde que lo conocí ha sido un gran soporte para la culminación de mis estudios, y con quien he vivido momentos muy especiales durante este proceso.

Especialmente, agradezco a mi tutor Dennis Jiménez, quien es una excelente persona y profesional, por haberme instruido en este proceso el cual no habría culminado sin su tutela.

## **Pensamiento**

“Lo que con mucho trabajo se obtiene, más se ama”.

Aristóteles (384 a.C. – 322 a.C.)

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

La predicción del potencial farmacológico de una molécula es de suma importancia para facilitar el desarrollo de nuevas terapias, puesto que este proceso usualmente requiere mucho tiempo. Como mencionan Saldívar, Prieto y Medina (2016), “el desarrollo de fármacos es un proceso complejo que inicia con la identificación de compuestos que se unan a un blanco terapéutico” (p. 52).

Según Saldívar *et al.* (2016), las principales etapas en un modelo clásico para el desarrollo de un medicamento comienzan con la investigación de las causas de una enfermedad, las cuales pueden llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas a la enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica.

Zurita, Barbosa y Villasís (2019) mencionan que después del descubrimiento de una molécula con posible potencial de uso clínico, esta requiere de un proceso para que el fármaco sea aprobado para su utilización en humanos. Este proceso puede llegar a tardar 10 años o inclusive más, en los que se estima una inversión de aproximadamente 1.5 mil millones de dólares estadounidenses por fármaco. Sin embargo, la mayor parte de las moléculas ( $\approx 90\%$ ) no llegarán a la etapa final de la investigación clínica.

Dimitri y Lió (2017) mencionan que la seguridad de los medicamentos se ha convertido en un cuello de botella crítico en el descubrimiento de medicamentos, y el análisis de los mecanismos responsables de los efectos secundarios de los medicamentos es crucial hoy en día. En particular, la predicción de los efectos secundarios de un nuevo medicamento, durante su fase de desarrollo, representa una cuestión fundamental en el éxito comercial.

Es por ello que los experimentos clínicos planeados para descubrir los efectos secundarios suelen ser particularmente costosos y pueden llevar a la consideración incompleta de todos los efectos secundarios. Además, podría ocurrir que las reacciones adversas a los medicamentos se informen mucho después de su introducción en el mercado, con graves consecuencias para los pacientes (Dimitri, 2017, p. 2).

Por lo tanto, el proceso de desarrollo de un fármaco tarda aproximadamente entre 10 y 15 años, donde se invierten en promedio 1.5 mil millones de dólares, teniendo el mayor costo y tiempo las pruebas clínicas en humanos. El tiempo y los costos tan elevados están asociados en gran medida a la gran cantidad de moléculas que fallan una o varias etapas del desarrollo de fármacos. Esto retrasa la salida al mercado de nuevas terapias para patologías que necesitan nuevos tratamientos (Saldívar *et al.*, 2016, p. 53).

Debido a estos largos y difíciles periodos de investigación, el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades crónicas está limitado. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) se refiere las enfermedades crónicas como enfermedades de larga duración y de progresión lenta. En este grupo de enfermedades encuentran las enfermedades cardiovasculares, del metabolismo, el cáncer, las enfermedades respiratorias, la diabetes, entre otras.

Una de las enfermedades crónicas con mayor índice de prevalencia a nivel mundial es la *diabetes mellitus* (DM). Saladin (2013) la define como una alteración del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas debida a la hiposecreción de insulina o la inacción de esta. Además, es la principal causa de ceguera, insuficiencia renal, gangrenas y amputaciones de extremidades en adultos.

Según la OMS (2016), se estima que alrededor de 422 millones de adultos en todo el mundo tenían DM en el 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial, normalizada por edades, de la diabetes, casi se ha duplicado desde ese año, ya que ha pasado del 4.7% al 8.5% en la población adulta. Esto conlleva también a un incremento en los factores de riesgo relacionados, como la obesidad y el sobrepeso.

Según Yong Lu *et al.* (2018), una comprensión más profunda de los procesos patológicos o farmacológicos, así como los mecanismos de acción de varios medicamentos antidiabéticos, es notable e indispensable para desarrollar fármacos con índice terapéutico más alto. Esto debe impulsar el estudio de asociación patofarmacológica, especialmente en el campo de los caracteres humanos hereditarios y la predisposición genética.

Yong Lu *et al.* (2018) mencionan que solo pequeños espectros de principio activo pueden jugar un papel decisivo contra la *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), los medicamentos antidiabéticos pueden administrarse de por vida. El objetivo final de los desarrolladores de medicamentos y las

compañías farmacéuticas es producir medicamentos confiables, seguros y poco tóxicos. Probablemente, es una de las principales vías en los campos de los estudios terapéuticos de DM2 y las aplicaciones clínicas de medicamentos.

Otras dos enfermedades crónicas con gran impacto a nivel mundial son la hipertensión arterial y las dislipidemias. Según Arellano (2016) las dislipidemias y la hipertensión arterial son patologías que se encuentran frecuentemente asociadas y que forman parte de un síndrome endocrino-metabólico-hemodinámico. Además, ambas enfermedades son unas de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial.

Según Gotera *et al.* (2019):

Las dislipidemias constituyen uno de los principales factores de riesgo cardiovascular debido a su papel en el desarrollo de la aterosclerosis, primera causa de mortalidad en el mundo y asiento fisiopatológico de las enfermedades isquémicas del corazón y cerebrovasculares. Debido a su alta prevalencia es uno de los focos de acción principales en el control clínico metabólico de la población susceptible, incluyendo individuos aparentemente sanos. (p. 602).

García, Novelo, López, Ceballos y Góngora (2015) señalan que entre los principales factores de riesgo que contribuyen a la etiopatogenia de la dislipidemia se encuentran las alteraciones de las lipoproteínas. Asimismo, la genética, conjuntamente con factores ambientales como una dieta rica en grasas saturadas y el sedentarismo, conllevan al incremento de los lípidos en la sangre, propiciando la acumulación de placas de ateromas sobre el endotelio vascular, las cuales son la antesala de consecuencias orgánicas como la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Por otro lado, Campos, Hernández, Pedroza, Medina y Barquero (2018) mencionan:

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica producida por diversos factores, dentro de los que destacan los genéticos, la ingesta excesiva de sodio, la edad avanzada, el tabaquismo, la inactividad física y las enfermedades crónicas como la obesidad, las dislipidemias y la diabetes. A nivel mundial, en el año 2010 la HTA fue diagnosticada en aproximadamente 40% de los adultos. (p. 234).

Por otra parte, los avances tecnológicos han sido de gran ayuda para la ciencia a través de los años, con la invención de nuevos métodos o herramientas que faciliten todos los campos de la ciencia. Una de estas invenciones es la inteligencia artificial. Según Zhang, Tan, Han y Zhu (2017):

La inteligencia de máquinas, que normalmente se presenta como inteligencia artificial, se refiere a la inteligencia exhibida por las computadoras. En la historia del descubrimiento racional de drogas, se han aplicado varios enfoques de inteligencia artificial para guiar los experimentos tradicionales, que son caros y requieren mucho tiempo. En las últimas décadas, se desarrollaron herramientas de aprendizaje automático. (p. 1680).

Por lo tanto, se plantea la siguiente interrogante de investigación: ¿Será posible utilizar las propiedades fisicoquímicas y mecanismos de acción de los fármacos para la identificación de moléculas para el tratamiento de la hipertensión, *diabetes mellitus* y las dislipidemias con ayuda de herramientas computacionales (minería de datos / *machine learning*)?

### **Hipótesis de la Investigación**

El uso de las técnicas de minería de datos permitirá predecir efectos antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipidémicos de moléculas, analizando las propiedades fisicoquímicas y mecanismos de acción de fármacos.

### **Objetivos**

#### **Objetivo general**

Analizar las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción de fármacos para predecir efectos antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipidémicos mediante técnicas de minería de datos (*machine learning*).

#### **Objetivos específicos.**

Describir los efectos patológicos adversos que producen la hipertensión, la *diabetes mellitus* y las dislipidemias en el ser humano, y sus tratamientos farmacológicos.

Desarrollar una base de datos mediante herramientas computacionales de *Sci-kit-learn* y *Google-Colabs* con las propiedades fisicoquímicas y mecanismos de acción de fármacos utilizados para el tratamiento de hipertensión, *diabetes mellitus* y dislipidemias en el ser humano.

Entrenar un modelo de minería de datos (*machine learning*) mediante herramientas computacionales de *Sci-kit-learn* y *Google-Colabs* que permita el análisis del potencial farmacológico de moléculas para el tratamiento de hipertensión, *diabetes mellitus* y las dislipidemias en el ser humano.

### **Justificación**

Según Bayona y Fajardo (2012), el proceso de desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo, tedioso y costoso. Por lo tanto, la identificación y clasificación de nuevas moléculas con potencial farmacológico es de vital importancia para el desarrollo de nuevas terapias. Este desarrollo es aún más relevante para enfermedades crónicas de alta incidencia en las poblaciones humanas, específicamente como hipertensión, *diabetes mellitus* y dislipidemias.

Según Saldívar, Prieto y Medina (2016), la mayoría de los medicamentos que están en uso clínico son el resultado de un proceso de investigación muy complejo. Por lo mismo, es necesaria la unión de esfuerzos de diferentes disciplinas científicas para descubrir y desarrollar medicamentos con efectos clínicos benéficos y efectos secundarios mínimos. Aunque el descubrimiento y desarrollo de medicamentos se ha hecho durante muchos años usando únicamente métodos experimentales, se espera que el proceso se acelere gracias al uso de métodos de cómputo (también llamados *in silico*) que permiten codificar con precisión modelos teóricos y son capaces de procesar grandes cantidades de información (p. 52).

Asimismo, Lanzarini *et al.* (2018) mencionan:

Big data o machine learning trabajan sobre el procesamiento en transmisión y en lotes de grandes volúmenes de datos. Para esto se están desarrollando estrategias que aplican técnicas que presenten la característica de ser iterativas, operando sobre el conjunto completo de los datos de un flujo, brindando resultados en tiempos de respuestas cortos los cuales se adaptan de manera dinámica a la llegada de nuevos datos. (p. 351).

Es por ello que el uso de herramientas computacionales como *Big Data* y *Machine Learning* para el análisis de datos computacionales, para ayudar en la predicción de efectos

antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipídicos, utilizando las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción de moléculas con posible actividad farmacológica, es de gran importancia.

Como explica Holzinger (2016), existen innumerables desafíos futuros en el diseño, el desarrollo, la experimentación y la evaluación de algoritmos de *machine learning* (ML) en general y en la aplicación a la informática de la salud específicamente. El objetivo final desde entonces es desarrollar algoritmos que puedan aprender automáticamente de los datos, por lo tanto, pueden mejorar con la experiencia a lo largo del tiempo sin ningún humano en el proceso. Por ende, la generación de una base de datos con ayuda de *machine learning* y *big data*, la cual será capaz de reconocer y agrupar moléculas que posean propiedades fisicoquímicas y mecanismos de acción similares a los que maneja en su base de datos, será un apoyo a las industrias farmacéuticas para la identificación rápida de nuevas moléculas descubiertas en ensayos de laboratorio.

Por otro lado, los profesionales de salud viven sumergidos en un mar de datos. El desarrollo exponencial de la informática y la irrupción de computadores con gran capacidad de almacenamiento y procesamiento a un coste asequible hacen que toda esa información quede registrada y pueda ser utilizada de diversas maneras. Los datos que los profesionales de salud manejan pueden provenir de diversas fuentes (Núñez, Armengol y Sánchez, 2018).

Beam *et al.* (2018) mencionan en su investigación que *machine learning* fue descrito originalmente como un programa que aprende a realizar tareas o tomar decisiones automáticamente a partir de los datos que se le proporcionan, en lugar de tener el comportamiento programado explícitamente. Sin embargo, esta definición es muy amplia y podría cubrir casi cualquier forma de enfoque basado en datos.

## **Antecedentes**

### **Antecedentes históricos**

De acuerdo con Holzinger (2016), en su artículo “Machine learning for health informatics”, desde los primeros días de *Machine Learning* (ML) en la década de 1950, el objetivo era aprender de los datos, obtener conocimiento de la experiencia y hacer predicciones. El campo se aceleró con la introducción de la teoría del aprendizaje estadístico a finales de la

década de 1960; aunque en ese momento era un análisis puramente teórico del problema de la estimación de la función de una determinada colección de datos.

Según Rukhshan, Irsa y Uzma (2018), la *diabetes mellitus* es la principal epidemia asignada a una interacción del medio ambiente y los genes. La Federación Internacional de Diabetes, en 2013, estimó que 382 millones de personas a nivel mundial con un rango de edad entre 20-70 años tenían *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Se ha estimado que aproximadamente 8.1 millones de personas con DM2 no están diagnosticadas, muchas de las cuales son niños y adolescentes.

Encalda, Álvarez, Barbecho y Wong (2018) citan que, según la OMS, en el 2012 se informó que, a nivel global, en las personas mayores de 60 años, una de cada tres sufre de hipertensión arterial (HTA), y una de cada diez padece diabetes, ambas constituyen enfermedades crónicas causantes de la mitad de las muertes por infartos y patologías cardíacas. La prevalencia de HTA en personas mayores de 60 en países en desarrollo es menor en un 35% en comparados con un 40% en países en vía de desarrollo.

### **Antecedentes internacionales**

Como mencionan Santamaría, Vázquez y Bonaiuto (2017) en su artículo “Protocolo de tratamiento de la dislipidemia”, las enfermedades cardiovasculares causan en Europa más de 4 millones de muertes anuales y constituyen la primera causa de morbimortalidad global, tanto en hombres como en mujeres. La concentración elevada de colesterol-LDL (c-LDL) constituye un factor de riesgo cardiovascular (RCV) mayor y su reducción es uno de los objetivos fundamentales en la prevención cardiovascular.

Zapata (2016), en su artículo “La dislipidemia en adultos y su tratamiento farmacológico”, menciona cómo afectan las dislipidemias a los adultos, cuya patología está basada en una alteración del metabolismo de los lípidos, los cuales llevan a un aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos en sangre. Además, menciona las implicaciones clínicas que conlleva esta enfermedad, así como el tratamiento utilizado en esta patología. A lo cual, concluye que los diversos tratamientos fueron una alternativa en la prevención de enfermedades coronarias y disminución de aterosclerosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016), en su publicación titulada “Informe mundial sobre diabetes”, hacen énfasis en cómo la *diabetes mellitus* y sus complicaciones conllevan importantes pérdidas económicas para las personas que la padecen, así como para sus familias. Concuerdan que los países pueden adoptar una serie de medidas, con base en los objetivos del plan de la OMS para reducir las consecuencias de la diabetes.

Cho *et al.* (2018), en su estudio titulado “IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045”, mencionan que la DM describe un grupo de trastornos metabólicos caracterizado por altos niveles de glucosa en sangre, donde las personas tienen mayor riesgo de desarrollar una serie de problemas de salud graves, así como del incremento de personas con *diabetes mellitus* a través de los años, legando a la conclusión de que en 2045 habrá un incremento de 8.4-9.9% de 2017 a 2045.

Tagle (2018) menciona en su artículo “Diagnóstico de Hipertensión Arterial” que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) varía significativamente; a mayor edad, más aumenta. En los países desarrollados y con población de mayor edad, más de dos tercios de los adultos mayores padecen hipertensión arterial, que es el principal factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardiaca. Tagle concluye que el diagnóstico y la mayoría de la evidencia disponible sobre HTA se da con las mediciones de PA.

Según Brown (2019), en su publicación titulada “BOC Sciences Introduces Computer-Aider Drug Discovery for the Science Community.docx.”, sugiere que con el diseño de fármacos asistido por computadora y los métodos de detección de alto rendimiento, se pueden buscar nuevos éxitos en descubrimiento de prototipos, y detectar muchos compuestos irrelevantes de una manera más eficiente, y al mismo tiempo estudiar la relación estructura-actividad de las moléculas de fármacos, utilizando herramientas y recursos computacionales para almacenar, administrar, analizar y modelar compuestos.

Aprahamian (2019), en su estudio titulado “Studies in computational Biochemistry: Applications to Computer Aider Drug Discovery and Protein Tertianry Structure Prediction”, hace énfasis en que descubrir nuevos medicamentos y llevarlos al mercado es un proceso que consume tiempo y recursos. El uso de métodos computacionales es una forma cada vez mejor de optimizar y mejorar la eficiencia del descubrimiento de drogas. En su estudio logró identificar nuevos compuestos químicos.

Kholod, Hoag, Muratore y Kosenkov (2018), en su publicación llamada “Computer-Aided Drug Discovery: Molecular Docking and Diminazene Ligands to DNA Minor Groove”, destacan que el descubrimiento de fármacos asistido por computadora (CADD) se ha convertido en una parte integral de los protocolos comunes para la detección y evaluación inicial de posibles candidatos a fármacos. El acoplamiento molecular es una técnica esencial en CADD que ayuda a realizar una búsqueda conformacional de ligandos y modos de unión de los ligandos para atacar biomoléculas (ADN, proteínas, etc.).

Beam y Kohane (2018), en su artículo titulado “Big Data and Machine Learning in Health Care”, mencionan que casi todos los aspectos de la vida moderna son de alguna manera cambiados por *big data* y *machine learning*. Por ejemplo, Netflix sabe qué películas les gusta ver a las personas, y Google sabe qué quieren saber las personas en función de sus historiales de búsqueda. Concluyen que, gracias a computadoras más rápidas y acceso a grandes volúmenes de datos, el análisis de algoritmos de ML se ha hecho más práctico y útil.

Según Holzinger (2016), *Machine Learning* (ML) estudia algoritmos que pueden aprender de los datos para obtener conocimiento de la experiencia y tomar decisiones y predicciones. *Health Informatics* (HI) estudia el uso efectivo de la información probabilística para la toma de decisiones. La combinación de ambos tiene el mayor potencial para aumentar la calidad, la eficacia y la eficiencia del tratamiento y la atención. Los sistemas de salud en todo el mundo se enfrentan a “*big data*” en grandes dimensiones, donde la inclusión de un ser humano es imposible y el ML automático (aML) muestra resultados impresionantes.

### **Antecedentes nacionales**

Madden (2017) menciona que la dislipidemia es un problema de salud pública que va en aumento. En Costa Rica, las enfermedades del sistema circulatorio han sido una de las principales causas de muerte. Ella recomienda que la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) implemente un comité para la actualización de las guías para el tratamiento de las dislipidemias, con actualizaciones periódicas.

Cubero (2017) menciona que la *Diabetes Mellitus* (DM) es una enfermedad crónica, multifactorial, que se ha extendido por todo el mundo con altos índices de incidencia y mortalidad. Finaliza mencionando que la mortalidad por DM en Costa Rica muestra un aumento y la cataloga como una epidemia mundial.

### Proyecciones

- Se pretende describir los efectos secundarios y los tratamientos para la hipertensión, *diabetes mellitus* y dislipidemias.
- Se pretende que, la base de datos caracterice de forma apropiada principios activos en cuanto a propiedades fisicoquímicas, mecanismos de acción, drogabilidad, metabolismo, para permitir un adecuado entrenamiento de un modelo de minería de datos.
- Se espera entrenar un modelo de *Machine Learning* que permita clasificar los principios activos según la categoría farmacológica.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **Enfermedades Crónicas**

En diferentes contextos se hace referencia a las enfermedades crónicas (EC) con diferentes nombres. Algunas veces, el término “enfermedades no comunicables” se utiliza con el fin de diferenciarlas de aquellas enfermedades infecciosas o “comunicables”; y también se las puede llamar “enfermedades relacionadas con el estilo de vida o el comportamiento”. Por otro lado, otro modo de definir la enfermedad crónica es referirse a aquella que dura más de tres meses y no se autolimita (Beratarrechea, 2010, p. 68).

Las condiciones crónicas de salud agrupan a las enfermedades de larga duración, de progresión lenta y son uno de los mayores retos que enfrenta el sistema de salud por su magnitud, su contribución a la mortalidad general, la incapacidad prematura y por la complejidad y el costo elevado de su tratamiento. En este grupo se tienen las enfermedades cardiovasculares, del metabolismo, neoplásicas, respiratorias, musculoesqueléticas y neurológicas (OMS, citada por Castañeda, Segura y Parra, 2018).

#### **Generalidades de las enfermedades crónicas**

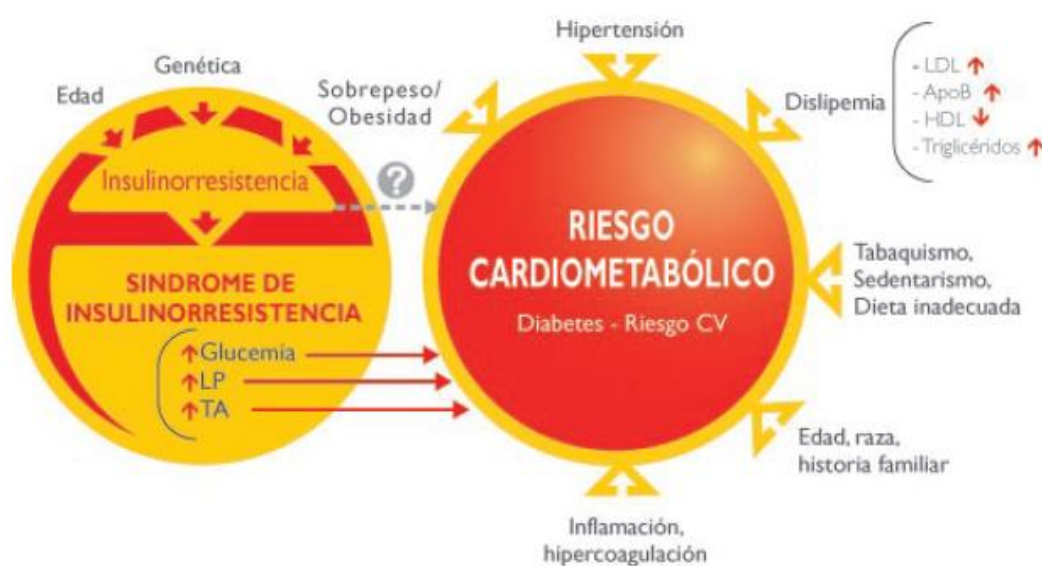
Las enfermedades crónicas (EC) representaron la principal causa de mortalidad en la mayoría de los países, con un estimado de fallecimientos de 63% a nivel mundial en 2015. Las EC provocaron en las Américas alrededor de 3,9 millones de muertes al año, el 75% del total regional. Dichas enfermedades son más frecuentes en los adultos mayores, lo que, sumado al progresivo envejecimiento de la población mundial, provoca elevados costos económicos y sociales a los sistemas sanitarios (Miguel *et al.*, 2017).

La prevalencia de las EC varía en forma significativa en distintas partes del mundo, siendo determinada principalmente por el grado en que las poblaciones han progresado a lo largo del proceso de la transición epidemiológica. Las EC ocurren más frecuentemente en la edad media de la vida y en los mayores que viven en zonas urbanas, excepto el cáncer, cuya frecuencia no es diferente entre la población rural y la urbana (Beratarrechea, 2010, p. 69).

## Factores de riesgo de las enfermedades crónicas

Según la OMS (2020), un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Entre los factores de riesgo más importantes cabe citar la insuficiencia ponderal, las prácticas sexuales de riesgo, la hipertensión, el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene (Figura 1).

Figura 1. Factores de riesgo cardio-metabólicos.



Fuente: Traversa y Elbert, 2009.

### No modificables.

#### *Etnia.*

Según Condori (2018), estudios longitudinales han demostrado que los afrodescendientes son más propensos a padecer hipertensión arterial, pero actualmente, por los cambios en el ritmo de vida y la no modificación de los factores de riesgo, está aumentando la incidencia en las demás etnias. La mayor o menor presencia de enfermedades cardiovasculares en diferentes etnias se debe, en gran medida, a la diferente prevalencia genética de la enfermedad. Asimismo, el distinto impacto de estas patologías entre las etnias también es consecuencia de las costumbres alimentarias y la actuación de otros factores de riesgo.

### ***Género.***

Los hombres por debajo de 50 años tienen una incidencia más elevada de padecer algún tipo de enfermedad cardiovascular, como es la hipertensión arterial, que las mujeres de la misma edad. Esto puede deberse a la relación que existe entre los estrógenos sobre los vasos sanguíneos y el sistema cardiovascular en las mujeres. En cuanto al sexo, son los hombres quienes tienen más predisposición a desarrollar hipertensión arterial y solo las mujeres presentan esta tendencia hasta que llegan a la menopausia; a partir de aquí, la frecuencia es igual en ambos sexos. La prevalencia de HTA en el varón aumenta, progresivamente, hasta la década de los 70, que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres, el incremento mayor se produce en la década de los 50, aumentando progresivamente hasta la década de los 80 (Condori, 2018, p. 28).

### ***Edad.***

Según Condori (2018), la edad es un factor no modificable, que va a influir sobre las cifras de presión arterial, de manera que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica aumentan con la edad y lógicamente se encuentra un mayor número de hipertensos en los grupos de más edad. La edad es un factor que mantiene una relación directa con el inicio de la enfermedad. Se dice que, a mayor edad, mayor es el riesgo de padecer algún tipo de enfermedad cardiovascular, siendo fundamentalmente crítico a partir de los 35 años y máximo el riesgo en los 60 años. La presión arterial, tanto sistólica (PAS) como la diastólica (PAD), se incrementa conforme avanza la edad, manteniéndose en los últimos años de vida.

### ***Modificables.***

#### ***Obesidad.***

Según Cervantes (2013), la obesidad mórbida se asocia con el desarrollo de diferentes enfermedades, entre las que destacan la *diabetes mellitus* y la hipertensión arterial. La obesidad es una consecuencia de la ingesta continua y desregulada de alimento rico en contenido energético que no es aprovechado como consecuencia de una baja actividad metabólica o sedentarismo, por lo tanto, se almacena y acumula en tejido graso.

La obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, constituye uno de los problemas más importantes de salud pública en el mundo. Según la OMS,

el sobrepeso y la obesidad son el sexto factor de riesgo de defunción en el mundo. Cada año fallecen alrededor 3,4 millones de personas adultas por exceso de peso. Además, 44% de la carga de diabetes, 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre 7% y 41% de la carga de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad (Tabla 1) (Ovalle, 2016, p. 476).

Tabla 1. Índice de masa corporal según género.

Índice de Masa Corporal	Masculino	Femenino	Total
Muy bajo peso (< 16.9)	0,4%	1,1 %	0,6%
Bajo peso (17.0 - 18.4)	0,4%	1,2%	0,7%
Normal (18.5 - 24.9)	44,6%	64,7%	58,0%
Sobrepeso (25.0 - 29.9)	40,9%	26,7%	32,7%
Obesidad (30.0 - 34.9)	8,4%	4,4%	5,9%
Obesidad marcada (35.0 - 39.9)	4,9%	1,5%	1,7%
Obesidad mórbida (> 40.0)	0,4%	0,4%	0,4%

Fuente: Navarrete *et al.*, 2016.

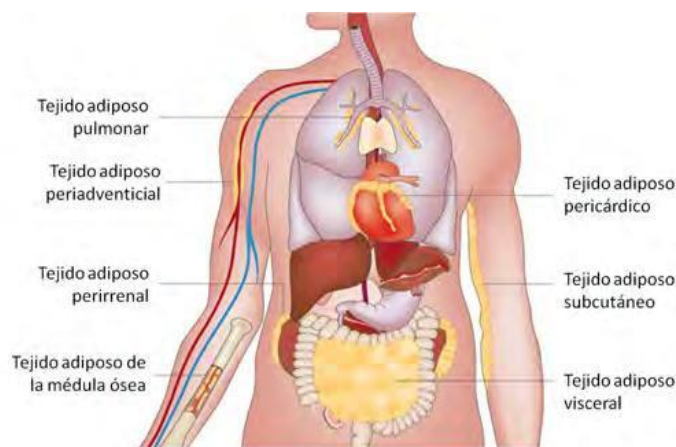
El tejido adiposo es uno de los grandes factores que intervienen en la obesidad, a lo que Suárez, Sánchez y González (2017) mencionan:

El adipocito es la principal célula del tejido adiposo y está especializada en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos en sus cuerpos lipídicos, y liberarlos en situaciones de necesidad energética. Además, desde su descubrimiento como célula endocrina sabemos que el adipocito desempeña un rol activo tanto en el equilibrio energético como en numerosos procesos fisiológicos y metabólicos. El tejido adiposo se compone de adipocitos y estroma (tejido conectivo reticular que confiere soporte a los adipocitos y a la vascularización e inervación), junto a numerosas células (macrófagos, células T, fibroblastos, preadipocitos, células mesequimales, pericitos, etc.) que conforman el microambiente celular. (p. 227).

Además, Suárez *et al.* (2017) mencionan que las células inmunes del tejido adiposo también tienen capacidad de secretar factores relacionados con la inflamación, circunstancia que será esencial para determinar el rol que tengan las alteraciones en dicho microambiente en el concierto metabólico, pasando de un perfil antiinflamatorio a inflamatorio. En este contexto, observamos que, en la obesidad, la mayoría de citoquinas de perfil proinflamatorio son emitidas

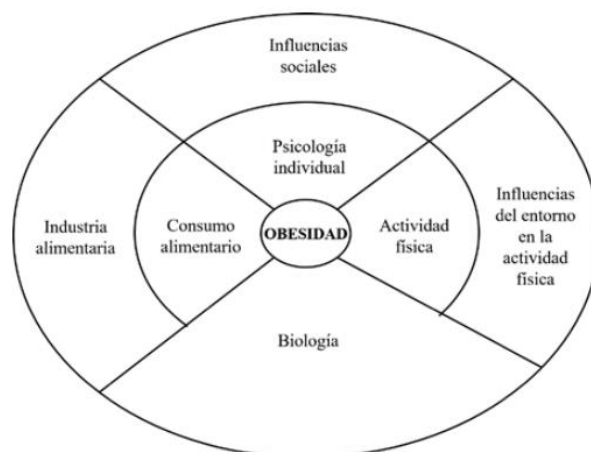
por macrófagos M1 o “clásicamente activados” del tejido adiposo, los cuales encuentran muy aumentado su número por infiltración de monocitos circulantes atraídos por quimio-atrayentes y por proliferación local.

Figura 2. Distintos depósitos grasos del tejido adiposo.



Fuente: Suárez *et al.*, 2017.

Figura 3. Factores que influyen en la obesidad.



Fuente: Suárez *et al.*, 2017.

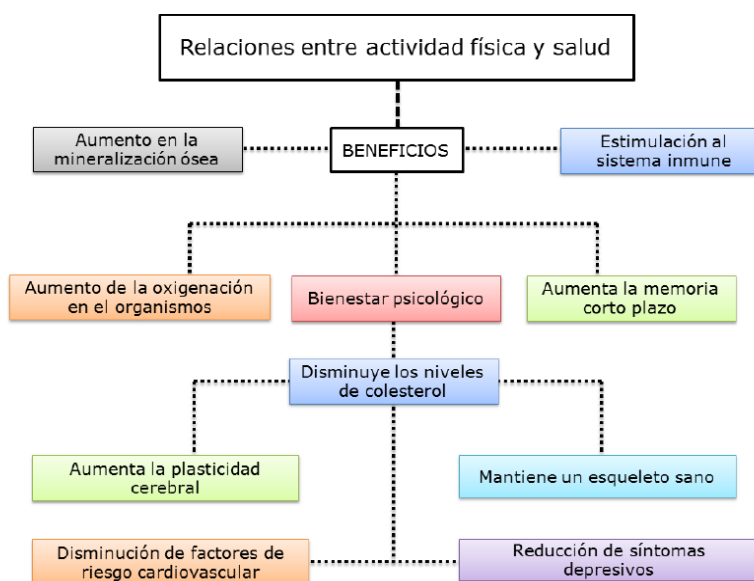
### ***Sedentarismo.***

Ochoa *et al.* (2016) definen el sedentarismo como una conducta que implica actividades como el estar sentado o recostado, donde no hay un incremento del gasto energético por encima del nivel de reposo. Por su parte, el sedentarismo no es un evento de salud (es un factor de

riesgo), y nuestros sistemas de salud aún desconocen la importancia de vigilarlo e intervenirlo. En segundo lugar, al ser un factor que ataca de manera silenciosa, oculta las consecuencias negativas que conlleva, en términos de la reducción de los años potenciales de vida, incremento de la discapacidad, deterioro de la calidad de vida y altos costos en la salud.

El sedentarismo, con el tiempo, causa un incremento del peso corporal, presión arterial y colesterol en sangre. Esta combinación ocasiona un aumento en la probabilidad de desarrollar enfermedades cardíacas crónicas, *diabetes mellitus* y otros problemas relacionados con la salud. El envejecimiento de la población y la mayor expectativa de vida han conllevado a un aumento en las enfermedades y discapacidades a largo plazo (Figura 4) (Vásquez *et al.*, 2019, p. 1014).

Figura 4. Mapa conceptual de los beneficios de la actividad física.



Fuente: Ochoa *et al.*, 2016.

### ***Hábitos alimenticios.***

La alimentación es un factor que puede tanto ayudar como a empeorar la salud de las personas. Sáenz, González y Díaz (2011) mencionan que los trastornos del comportamiento alimentario son problemas graves que producen complicaciones médicas y psicosociales que pueden llevar a la muerte. Además, Condori (2018) menciona que, en países donde las dietas son ricas en productos con elevadas cantidades de hidratos de carbonos simples, grasa de origen animal y sal en exceso, a la vez que pobres en frutas y verduras frescas, hay mayor cantidad de personas con enfermedades crónicas. Normalmente, la excreción de sodio se incrementa cuando

hay un aumento agudo en la presión sanguínea. Sin embargo, en las personas con hipertensión, la presión requerida para excretar la misma carga de sodio es más alta, lo cual está representado por un corrimiento a la derecha en la curva de presión-natriuresis.

También, Condori (2018) menciona que consumir demasiada grasa, especialmente las grasas sobresaturadas, eleva los niveles de colesterol en sangre. Las grasas saturadas se encuentran principalmente en los alimentos de origen animal, como: carne, leche entera, quesos y mantequilla. Limitar el consumo de margarina, aderezos, carnes rojas, de pollo y pescado a seis onzas (170 gramos) diarias y aumentar el consumo de fibra alimenticia, ayuda a reducir el colesterol.

### ***Alcoholismo.***

Según González, Santolari, Martín, Fernández y Quintero (2014), el consumo excesivo de etanol afecta prácticamente a cualquier órgano, tanto por mecanismos indirectos como directos. Esto se basa principalmente por una citoquina proinflamatoria y el daño oxidativo de muchas de las manifestaciones sistémicas del alcoholismo. Estas citoquinas se derivan principalmente de células Kupffer activadas expuestas a bacterias intestinales Gram negativas, que alcanzan el hígado en cantidades suprafisiológicas debido a la mayor permeabilidad intestinal mediada por etanol (p. 14660).

Por otra parte, Vásquez *et al.* (2019) mencionan que el consumo excesivo de alcohol es otro de los factores importantes que interactúan y se relaciona con desarrollo de *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DMT2). Sin embargo, los daños a la salud son diversos, entre ellos, daño al hígado, desnutrición, diferentes tipos de cáncer, dificulta el control de la presión arterial alta y lleva a problemas cardíacos a algunas personas; además, el consumo del alcohol incrementa la estimulación a la secreción de insulina, de esta manera se reduce la gluconeogénesis en el hígado y causa resistencia periférica a la insulina, produciendo oxidación de la glucosa y su almacenamiento. Si hay deterioro en el sistema pancreático, se puede producir hiperglicemia, y el hígado genera resistencia a la insulina (pp. 1016-1017).

### ***Tabaco.***

Actualmente, el tabaco y su consumo son la principal causa de mortalidad evitable en todo el mundo. Ningún otro producto es tan peligroso ni mata a tantas personas. La Organización

Panamericana de la Salud (OPS) indica que cada año mueren 4 millones de personas en el mundo por enfermedades relacionadas con el consumo del tabaco, lo cual equivale a una persona muerta cada 10 segundos (Vásquez *et al.*, 2019, p. 1017).

El tabaco es un factor importante en 40% de las muertes cardiovasculares y 18% de las cerebrovasculares. Los fumadores tienen mayor mortalidad cardiovascular que los no fumadores y mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, tales como el infarto del miocardio y la muerte súbita, además de la incidencia de hipertensión arterial. Además, el consumo de tabaco es la principal causa de vasculopatía. Las elevadas dosis de carboxihemoglobina en sangre están íntimamente relacionadas con el grado de enfermedad. Las personas diagnosticadas con *diabetes mellitus* potencializan los riesgos en su salud si acostumbran el consumo de tabaco, el cual se asocia a un mayor riesgo dependiente de la dosis; esto significa que cuantos más tabacos fumen, mayor es el riesgo de complicaciones en la salud asociada a la *diabetes mellitus* (Vásquez *et al.*, 2019, p. 1017).

## **Hipertensión Arterial (HTA)**

### **Generalidades de HTA**

Según Cárdenas, López, Silva y Monar (2019), la hipertensión arterial (HTA) es una de las mayores causas de las enfermedades cardiovasculares y la principal causa de mortalidad a nivel mundial, por cuanto participa en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular, en la morbimortalidad por eventos cardíacos, cerebrovasculares, insuficiencia renal y enfermedad vascular periférica, ocasionando más de tres millones de defunciones cada año.

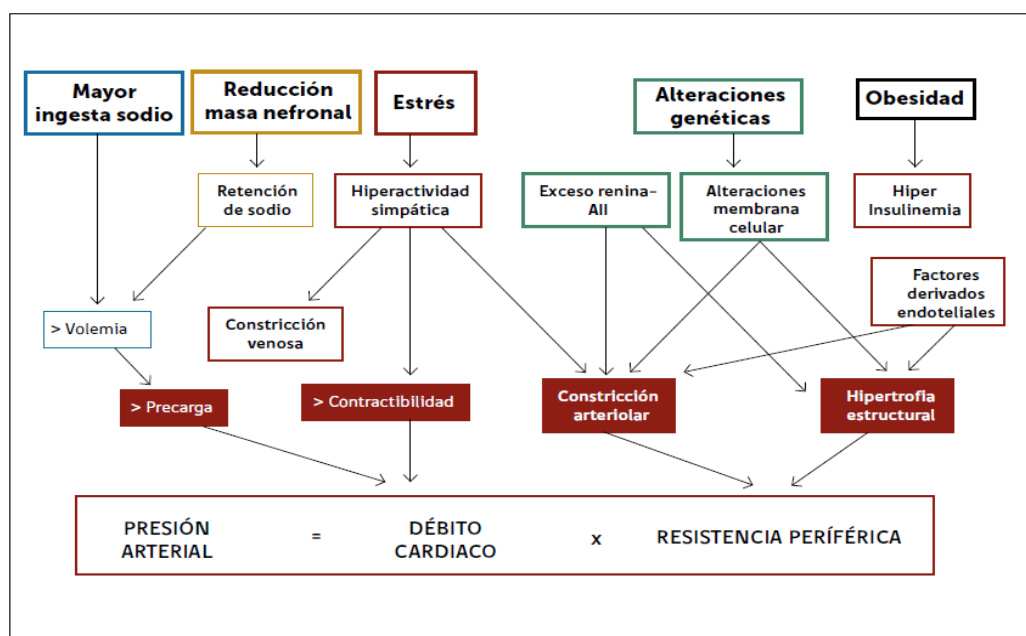
La hipertensión arterial es una enfermedad crónica que consiste en el aumento de la presión arterial. De acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH), la hipertensión arterial se define por valores de presión arterial sistólica (PAS) mayores o iguales a 140 mmHg o valores de presión arterial diastólica (PAD) mayores o iguales a 90 mmHg. Por otro lado, la Comisión Americana de Cardiología (CAC) y la Asociación Estadounidense del Corazón (AEC) atribuyen a cifras de PAS y PAD de 130 y 80 mmHg respectivamente, como un rango de prehipertensión (Tabla 2) (Cárdenas, 2019, pp. 150-151).

Tabla 2. Clasificación de la Hipertensión Arterial Sistémica.

Categoría	Sistólica mmHg	Diastólica mmHg
Óptima	< 120	< 80
Normal*	120 a 129	80 a 84
Fronteriza *	130 a 139	85 a 89
Hipertensión 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensión 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensión 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

Fuente: Hernández *et al.*, 2011.

Figura 5. Regulación de la presión arterial.



Fuente: Tagle, 2018.

## Sistema cardiovascular

Saladin (2013) define el sistema cardiovascular de la siguiente manera:

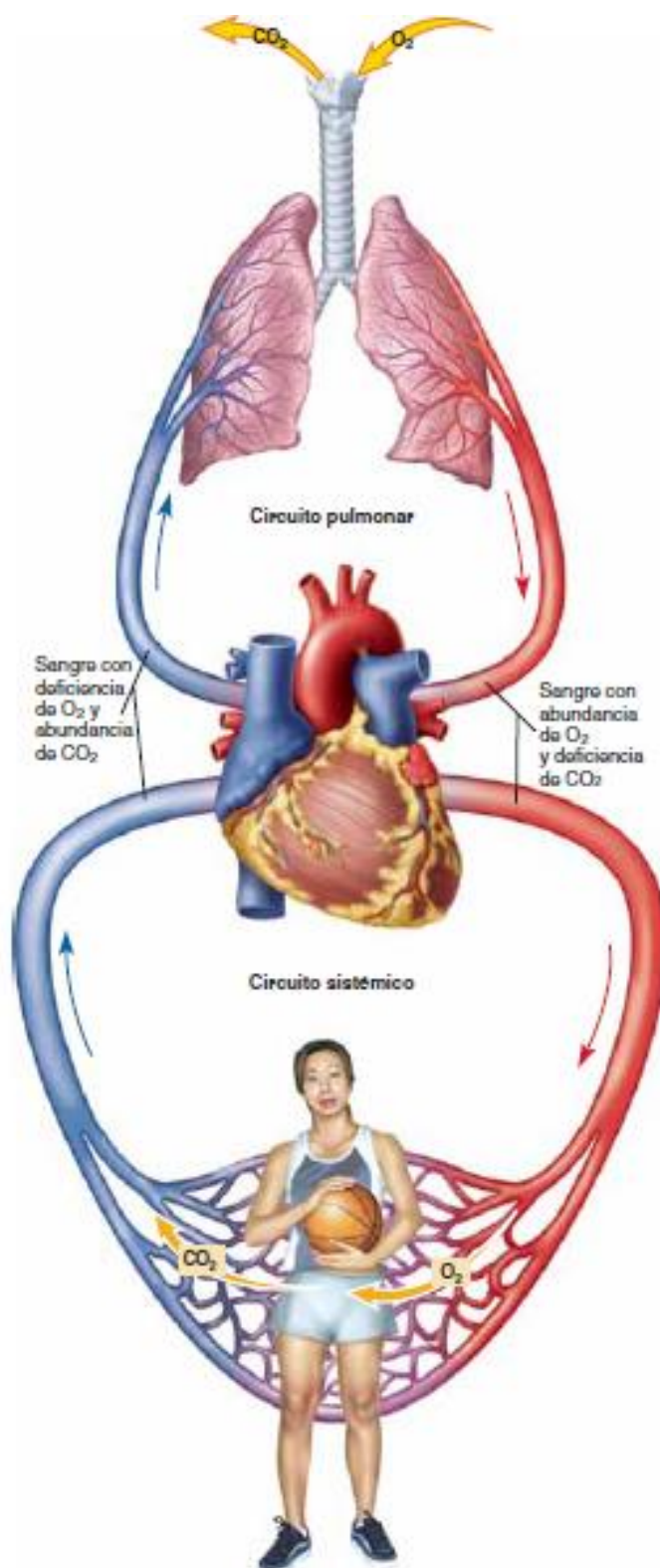
El sistema cardiovascular está integrado por el corazón y los vasos sanguíneos. El corazón es una bomba muscular que mantiene a la sangre en circulación por los vasos, los cuales entregan la sangre a todos los órganos del cuerpo y luego la regresan al corazón. El

término más amplio llamado aparato circulatorio también incluye la sangre y algunas autoridades lo usan para abarcar además el sistema linfático. (p. 715).

Según Saladin (2013), el sistema cardiovascular tiene dos divisiones principales: un circuito pulmonar, que lleva sangre a los pulmones para intercambiar gases y que la regresa al corazón, y un circuito sistémico, que irriga sangre a todos los órganos del cuerpo, incluidas otras partes de los pulmones y la pared del corazón. La mitad derecha del corazón irriga el circuito pulmonar; recibe sangre que ha circulado por el cuerpo, en el que descargó oxígeno y nutrientes, y recogió una carga de dióxido de carbono y otros desechos; bombea esta sangre con escaso oxígeno hacia una arteria grande, el tronco pulmonar, que de inmediato se divide en las arterias pulmonares; además, estas transportan sangre a los alveolos de los pulmones, donde se descarga el dióxido de carbono y se recoge oxígeno. Esta sangre, que ahora cuenta con una cantidad abundante de oxígeno, fluye por las venas pulmonares, al lado izquierdo del corazón.

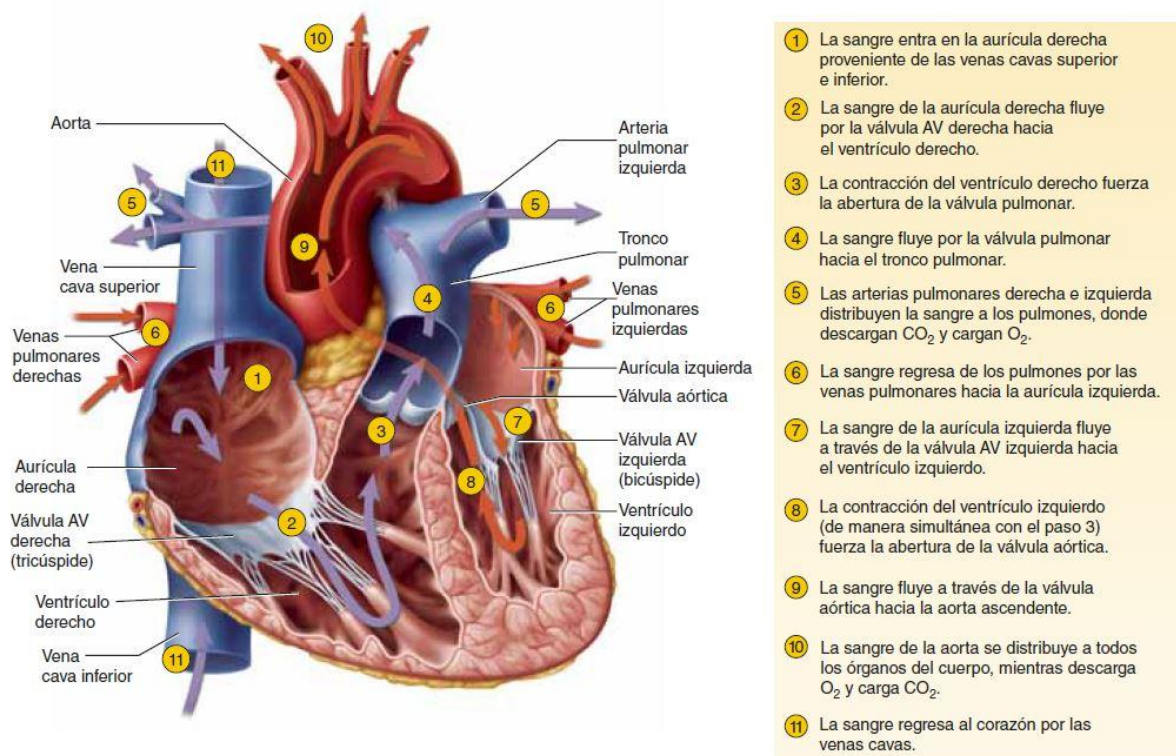
Por otra parte, el lado izquierdo irriga el circuito sistémico. La sangre lo deja por medio de otra arteria grande, la aorta, la cual recorre una especie de vuelta en U invertida, el cayado aórtico, y pasa hacia abajo en sentido posterior al corazón. El cayado aórtico cede arterias que irrigan la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Luego, la aorta viaja por las cavidades torácica y abdominal y proporciona arterias más pequeñas a los demás órganos, antes de ramificarse en las extremidades inferiores. Después de circular por el cuerpo, la nueva sangre desoxigenada regresa al lado derecho del corazón, sobre todo por dos grandes venas: la cava superior y la cava inferior (Saladin, 2013, p. 715).

Figura 6. Esquema de la circulación pulmonar y sistémica.



Fuente: Saladin, 2013.

Figura 7. Ruta de la circulación sanguínea a través del corazón.

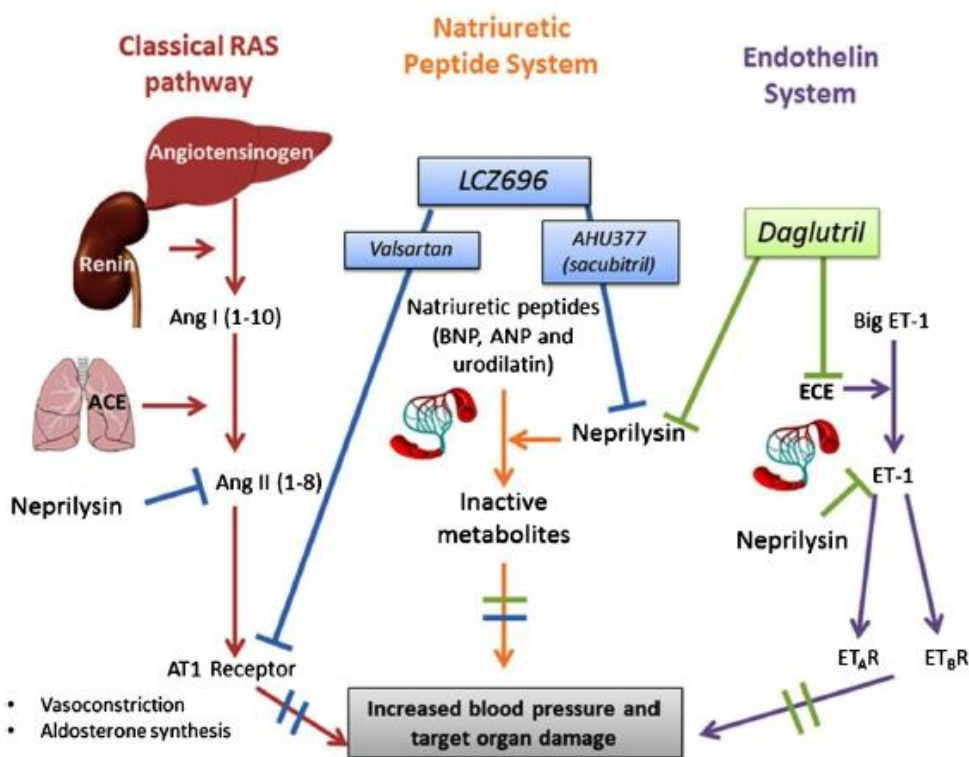


Fuente: Saladin, 2013.

## Fisiopatología de HTA

Según Wagner (2018), la fisiopatología de la HTA es compleja, donde intervienen múltiples factores que tienen, en su mayoría, una base genética. Sin embargo, entre todos estos factores ha podido mostrarse que es el sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) el que tiene mayor importancia puesto que, de algún modo, condiciona la acción de otros factores humorales o neurales, tales como producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (NO) o de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), la acción de catecolaminas o de vasopresina (AVP), del factor ouabaína–sensible o FDE, del tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas (Figura 8).

Figura 8. Mecanismos que interfieren en el incremento de la presión arterial.

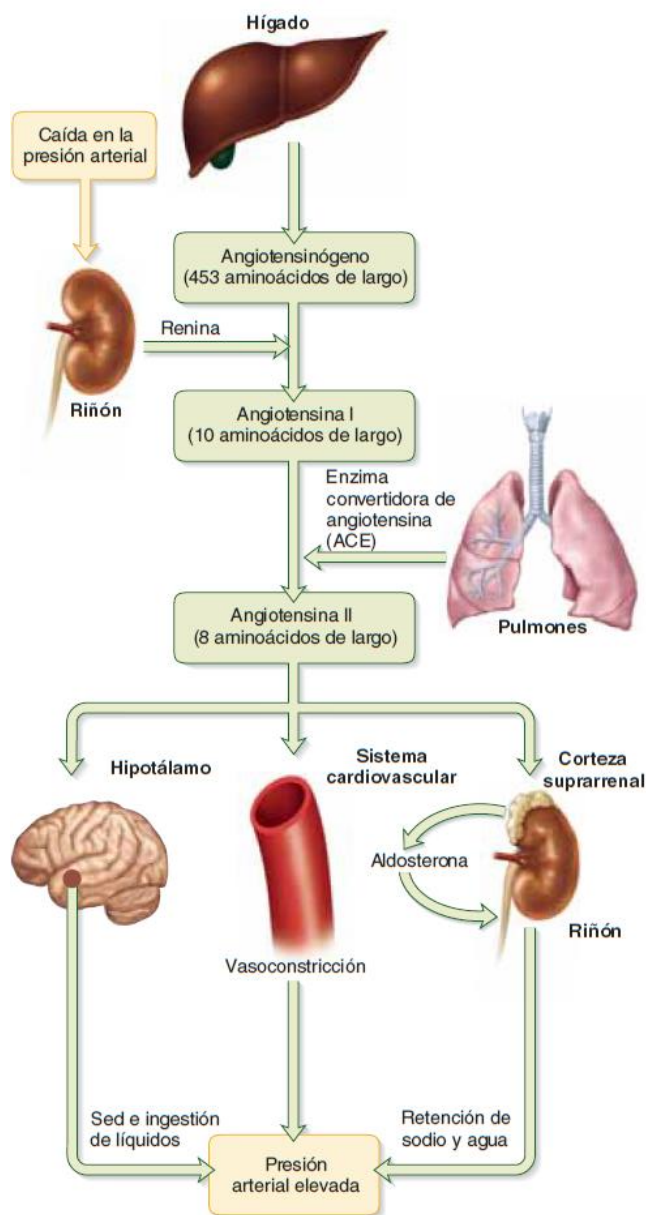


Fuente: Davis y Oparil, 2018.

### El sistema renina-angiotensina–aldosterona (SRAA).

Cuando la presión arterial cae por hemorragia u otras causas, las fibras simpáticas estimulan a las células yuxtaglomerulares para que secreten la enzima renina. Esta actúa sobre el angiotensinógeno, una proteína del plasma sanguíneo, para que desprenda un péptido de 10 aminoácidos llamado angiotensina I (AI). En los pulmones y los riñones, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) elimina dos aminoácidos más, convirtiéndola en angiotensina II (AII), una hormona que actúa de varias maneras para restaurar el volumen de líquidos y la presión arterial (Figura 9) (Saladin, 2013, p. 909).

Figura 9. Mecanismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Fuente: Saladin, 2013.

### Renina.

Lima, Nuccio, Villalobos, Torres y Balladares (2010) mencionan que la renina es una proteasa producida por las células del aparato yuxtaglomerular del riñón y es considerada una enzima clave del SRAA debido a la naturaleza limitante de su actividad hidrolítica sobre el angiotensinógeno. En años recientes, la renina ha adquirido mayor importancia debido al

descubrimiento del receptor de prorenina/renina (RPR, del inglés *renin prorenin receptor*). El RPR es un receptor transmembrana expresado en grandes cantidades en las células mesangiales, corazón, cerebro, adipocito visceral y en las células del músculo liso vascular. La (pro)renina es un zimógeno catalíticamente inactivo que se une al RPR e induce un incremento en la conversión catalítica de angiotensinógeno a Angiotensina I.

### **Angiotensinógeno.**

El angiotensinógeno es un péptido que, según Wagner (2018), es secretado por células hepáticas, que circula por la fracción 1-2 globulina del plasma, cortado por la renina para producir angiotensina I (AI), el cual no posee actividad biológica de relevancia. La AI es transformada en angiotensina II (AII) mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los niveles circulantes de angiotensinógeno son menores que los de la renina, por lo cual el angiotensinógeno es el factor limitante en la reacción. Por lo tanto, cuando los niveles de angiotensinógeno aumentan, se incrementa la conversión tanto al AI como a la AII.

### **Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).**

Según Lima *et al.* (2010), el papel de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) dentro del sistema renina-angiotensina-aldosterona está bien establecido. ECA constituye la enzima clave en la generación de Angiotensina II. La acción de la ECA en el catabolismo de la Angiotensina I, la cual es capaz de producir un potente vasoconstrictor la Angiotensina II e inactivar a la Angiotensina I, tiene efectos vasodilatadores al actuar sobre el receptor Mas.

### **Angiotensinas.**

La AII es el vasoconstrictor más potente de la circulación, después de la endotelina (ET1). Posee efectos fisiológicos en concentraciones subnanomolares. La ECA es una metaloproteasa que requiere la presencia de zinc en el sitio activo para funcionar. Además de sus efectos activadores sobre las angiotensinas, ECA participa en la degradación de otros péptidos tales como bradiquinina y encefalinas (Wagner, 2018, p. 177).

Además, Wagner (2018) menciona que las acciones de la AII incluyen la inducción de la contracción de músculo liso vascular, la estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, la facilitación de la liberación de noradrenalina en las fibras terminales adrenérgicas y la modulación del transporte de sodio a nivel de las células

tubulares renales. Asimismo, la mayoría de efectos conocidos de AII se hallan mediados por el receptor AT1: vasoconstricción, liberación de aldosterona y de vasopresina, retención de sodio y agua, activación simpática y efectos autocrinos y paracrinos sobre la proliferación y la migración celulares, así como sobre la formación de la matriz extracelular.

### **Aldosterona.**

La aldosterona o también conocida como la “hormona que retiene sal” es, según Saladin (2013), un esteroide secretado por la corteza suprarrenal cuando la concentración de sodio ( $\text{Na}^+$ ) en la sangre cae o cuando se eleva la de potasio ( $\text{K}^+$ ). Una caída en la presión arterial también induce la secreción de aldosterona, pero de manera indirecta: estimula al riñón para que secrete renina, lo cual lleva a la producción de angiotensina II; esta, a su vez, estimula la secreción de aldosterona.

Por otra parte, la aldosterona actúa sobre el segmento grueso de la extremidad ascendente del asa de Henle, en el túbulo contorneado distal (DCT), y en la parte cortical del túbulo colector. Estimula a estos segmentos de la nefrona para que reabsorban  $\text{Na}^+$  y secreten  $\text{K}^+$ . El agua y el cloro ( $\text{Cl}^-$ ) siguen al  $\text{Na}^+$ , de modo que su efecto neto es que el cuerpo retiene  $\text{NaCl}$  y agua, se reduce el volumen de orina y esta tiene concentración elevada de  $\text{K}^+$ . La retención de agua ayuda a mantener el volumen sanguíneo y la presión arterial (Saladin, 2013, p. 913).

### **Complicaciones de HTA**

Según Tagle (2018), la presión arterial (PA) es una variable biológica y continua, por lo tanto, no existe un claro e indiscutible punto de corte para definir el umbral bajo el cual los valores de PA son normales. Sin embargo, sí existe una relación entre la PA y el riesgo cardiovascular (CV), en que aumenta progresivamente este último al aumentar los niveles de PA, de tal manera que, según estudios epidemiológicos, el valor óptimo de PA sería de 115/75mmHg (Tabla 3).

Tabla 3. Efectos sobre órganos producidos por la hipertensión arterial.

Efectos	Clase de efectos
Efectos sobre el corazón	Hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho o infarto miocárdico, por enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca.
Efectos neurológicos	Retinopatía hipertensiva, sistema nervioso central (infarto cerebral, hemorragia cerebral, disfunción del SNC), encefalopatía hipertensiva.
Efectos renales	Arteriosclerosis arterial aferente y eferente, lesión glomerular.
Efectos vasculares periféricos	Enfermedad vascular de miembros inferiores.
Efectos sobre el endotelio	Enfermedad hipertensiva por disfunción endotelial.
Efectos sobre la función sexual	Disfunción eréctil.

Fuente: Urina, 2015.

### Tratamiento de HTA

Según menciona Andrade (2015), el primer paso para el tratamiento de la hipertensión arterial radica en establecer metas de presión arterial e iniciar medicamentos antihipertensivos en relación con la edad del paciente y la existencia de enfermedades concomitantes, como lo son la *diabetes mellitus* e insuficiencia renal crónica. Algunos factores a tomar en consideración al elegir un fármaco antihipertensivo son su eficacia como monoterapia, sus efectos adversos y su costo.

Los medicamentos hipotensores más usados universalmente por haber resistido las pruebas terapéuticas, según estudios multicéntricos efectuados, y considerados de primera línea, son los diuréticos, los betabloqueadores, los bloqueadores de los canales del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ECA y, más recientemente, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Otros medicamentos como los alfa-bloqueadores, los simpaticolíticos centrales, los antagonistas adrenérgicos periféricos y los vasodilatadores directos, se consideran de segunda o tercera línea, y algunos son reservados para situaciones muy específicas (Berenguer, 2016, p. 4).

## **Fármacos antihipertensivos**

### **Natriuréticos o diuréticos.**

Según mencionan Bragular y Antonio (2001), los diuréticos son fármacos utilizados desde hace muchos años en el tratamiento de la HTA, y con los que se tiene la experiencia más prolongada. Además, tienen la ventaja de su fácil manejo y bajo coste, aunque, debido a sus efectos secundarios, su prescripción se ha limitado, y últimamente se han visto desplazados por otros grupos farmacológicos. No obstante, los diuréticos siguen siendo considerados fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA, debido a que han demostrado, en numerosos estudios controlados, su capacidad para reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA.

Según Hernández *et al.* (2011), el efecto antihipertensivo que poseen los fármacos pertenecientes a este grupo se debe principalmente a la acción natriurética (aumento en la excreción de sodio), la cual finaliza con la disminución de la respuesta vasoconstrictora de la hipertensión. En este grupo farmacológico encontramos a las tiazidas, los diuréticos de asa, los ahorradores de potasio y la indapamida.

### **Beta-bloqueadores.**

Según Hernández *et al.* (2011), los betabloqueadores disminuyen la PA al disminuir la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio, por lo que disminuyen el consumo de oxígeno y son útiles en la angina de pecho, además de disminuir la actividad plasmática de la renina. Actualmente, se consideran útiles en el manejo del hipertenso asociado a angina de pecho y en la reducción de la mortalidad en el postinfarto y los cardioselectivos a dosis bajas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (p. 9A).

Son fármacos que han sido ampliamente utilizados en la práctica médica como antiarrítmicos y antianginosos, comprobándose posteriormente su efecto antihipertensivo. Los beta-bloqueadores reducen la presión arterial (PA) en pacientes hipertensos, aunque su mecanismo de acción no está claro. Se ha implicado la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, efectos sobre el sistema nervioso central, un incremento de la sensibilidad de los barorreceptores, un aumento de la secreción de prostaglandinas y otros péptidos vasodilatadores, así como la disminución del calcio

libre citosólico. Por otro lado, su eficacia antihipertensiva es inferior en sujetos ancianos o en afrodescendientes (Bragulat, 2001, p. 217).

### **Antagonistas del calcio.**

Al igual que los beta-bloqueadores, los antagonistas del calcio son fármacos inicialmente empleados para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, que posteriormente ampliaron su campo de acción al de la HTA, gracias a sus propiedades hipotensoras. El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales del calcio dependientes del potencial de membrana y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio al interior de la célula. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA (Bragulat *et al.*, 2001, p. 218).

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA).**

Hernández *et al.* (2011) mencionan que los IECA fueron los primeros antihipertensivos que lograron el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con eficacia y seguridad, por lo que pudieron ser llevados a la práctica clínica. Además, Bragulat *et al.* (2001) describen que el mecanismo de acción de los IECA es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Los IECA producen, asimismo, una disminución de la secreción de aldosterona inducida por la angiotensina II e impiden la degradación de bradiquinina, aumentando los valores de dicho péptido vasodilatador.

### **Antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II (ARAI).**

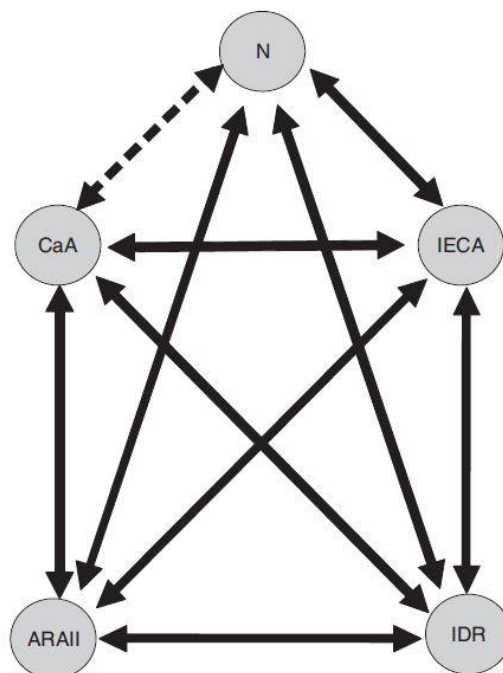
Bragulat *et al.* (2011) mencionan que los ARAI son fármacos que producen, al igual que los IECA, un bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediante el antagonismo específico del receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina II. Además, debido a la acción sinérgica, dicho efecto aumenta cuando se administra de forma simultánea un diurético. El inicio de acción es más gradual que el obtenido con los IECA, probablemente debido a la ausencia del efecto sobre la bradiquinina.

### **Terapia combinada.**

La terapia combinada puede conseguir una mejor respuesta antihipertensiva en forma más temprana, con lo que se logra la reducción de la mortalidad y el daño a diversos órganos; además,

se emplean dosis menores de cada medicamento, con lo que se evitan o disminuyen los efectos adversos que se tendrían al emplear la monoterapia a dosis mayores. Su utilización es razonable en casos de hipertensión arterial grado 2 o 3, pero también puede hacerse en casos de HTA grado 1, cuando el riesgo sea moderado, empleando dosis bajas de dos antihipertensivos de diferente grupo farmacológico (Figura 10) (Hernández *et al.*, 2011, p. 10A).

Figura 10. Combinaciones terapéuticas más empleadas para el tratamiento de la hipertensión arterial.



Fuente: Hernández *et al.*, 2011.

Nota: N: natriuréticos; IECA: inhibidor de la ECA; ARA II: antagonista de los receptores AT 1 de AG II; CaA: calcioantagonista; IDR: inhibidor directo de renina.

## *Diabetes Mellitus*

### **Generalidades**

La *diabetes mellitus* (DM) pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas, y es consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina. En la *diabetes mellitus*, la glucemia se eleva a valores anormales hasta alcanzar

concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando daño en el tejido nervioso (neuropatías), alteraciones en la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y en prácticamente en el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla (Cervantes y Presto, 2013, p. 99).

Saladin (2013) define la *diabetes mellitus* como una alteración del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas debida a la hiposecreción de insulina o la inacción de esta. Los signos y síntomas clásicos con los que el paciente suele visitar por primera vez a un médico son “las tres polis”: poliuria (micción excesiva), polidipsia (sed intensa) y polifagia (hambre voraz). Los análisis de sangre y orina pueden confirmar un diagnóstico de *diabetes mellitus* al revelar tres signos adicionales: hiperglucemia (glucosa elevada en la sangre), glucosuria (glucosa en la orina) y cetonuria (cetonas en la orina). La *diabetes mellitus* recibió ese nombre por el olor dulce de la orina que se debe a la glucosuria.

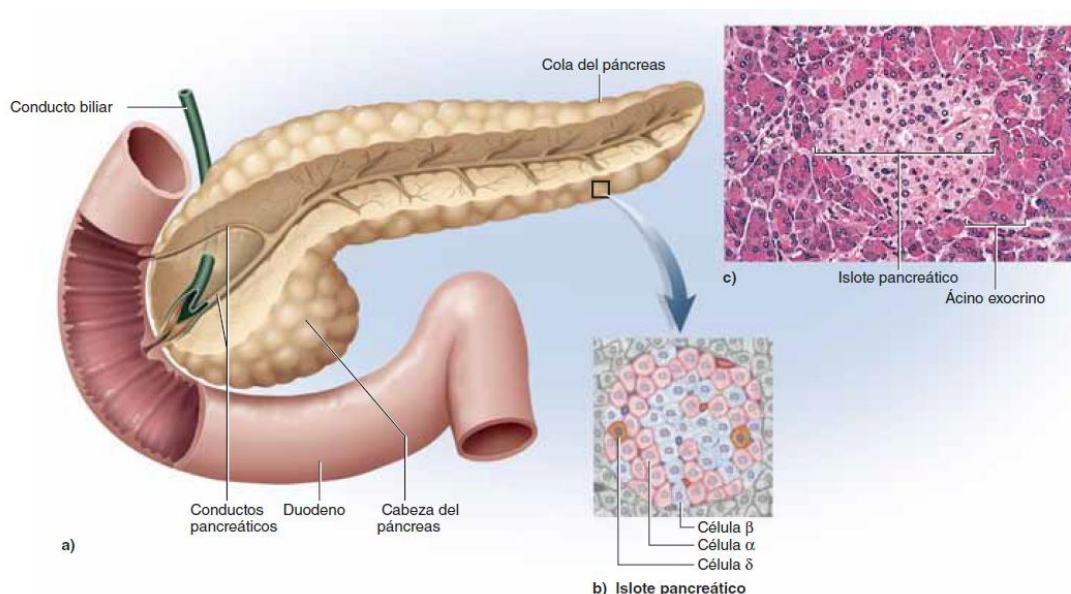
### **Sistema endocrino**

Las glándulas, los tejidos y las células que secretan hormonas constituyen el sistema endocrino. Las fuentes de hormonas más familiares son los órganos a los que se reconocen como glándulas endocrinas: hipófisis, glándulas tiroideas y suprarrenales, entre otras. Sin embargo, un creciente conocimiento endocrinológico ha revelado que una gran cantidad de órganos y tejidos, a los que no se les considera como glándulas, también secretan hormonas: encéfalo, corazón, intestino delgado, huesos y tejido adiposo, entre otros (Saladin, 2013, p. 634).

#### **Páncreas.**

Según Saladin (2013), el páncreas es una glándula elongada y esponjosa que se localiza debajo y detrás del estómago. La mayor parte de él es retroperitoneal. Es principalmente una glándula digestiva exocrina. Sin embargo, dispersos por todo el tejido exocrino se encuentran de 1 a 2 millones de grupos de células endocrinas a las que se les denomina islotes pancreáticos (islotes de Langerhans). Los islotes pancreáticos representan menos del 2% del tejido pancreático. Los islotes secretan hormonas de vital importancia en la regulación de la glucemia, la concentración de glucosa en la sangre. Dentro de las células que se encuentran en el páncreas están las células alfa, células beta, células delta, células PP y células G (Figura 11).

Figura 11. Anatomía del páncreas.



Fuente: Saladin, 2013.

### **Células alfa.**

Las células alfa ( $\alpha$ ), o células A, secretan glucagón entre comidas cuando las concentraciones de glucosa en sangre caen por debajo de 100 mg/100 ml. En el hígado, el glucagón estimula la gluconeogénesis, glucogenólisis y la liberación de glucosa en la circulación, con lo que se eleva la concentración de glucosa en la sangre. En el tejido adiposo estimula el catabolismo de las grasas y la liberación de ácidos grasos libres. También secreta glucagón como respuesta al aumento en la concentración de aminoácidos en la sangre después de una comida con una elevada cantidad de proteínas. Promueve la absorción de aminoácidos y, por lo tanto, proporciona a las células materia prima para la gluconeogénesis (Saladin, 2013, p. 650).

### **Células beta.**

Las células beta ( $\beta$ ), o células B, secretan insulina, durante la comida e inmediatamente después de esta, cuando las concentraciones de nutrientes en la sangre están subiendo. Sus destinos principales son el hígado, los músculos estriados y el tejido adiposo. En momentos de plenitud, la insulina estimula a las células para que absorban glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, y que los almacenen o los metabolicen, lo que reduce la concentración de glucosa y otros nutrientes en la sangre. Promueve la síntesis de glucógeno, grasa y proteínas, con lo que

promueve el almacenamiento del exceso de nutrientes para uso posterior, y para mejorar el crecimiento y la diferenciación celulares, también antagoniza con el glucagón. El encéfalo, el hígado, los riñones y los eritrocitos absorben y usan glucosa, sin necesidad de insulina, pero esta promueve la síntesis de glucógeno en el hígado (Saladin, 2013, pp. 650-651).

### **Insulina.**

Según Cervantes y Presno (2013), algunas de las características de la insulina en el organismo son:

La liberación de insulina es un proceso indispensable en la homeostasis del cuerpo como respuesta al aporte energético del consumo de alimentos. Su liberación es inducida principalmente en respuesta al incremento de glucemia, pero al mismo tiempo es regulada por diversas sustancias (nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas, neurotransmisores del sistema nervioso autónomo, entre otras). La glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos favorecen la secreción de insulina, al igual que la activación del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico y la estimulación del nervio vago, mientras que los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos inhiben la liberación de insulina. (p. 99).

### **Fisiopatología *diabetes mellitus* tipo I (DM-1)**

Según Cervantes *et al.* (2013), la DM-1, también conocida como diabetes insulino dependiente, inicia comúnmente desde la infancia y se considera una enfermedad inflamatoria crónica causada por la destrucción específica de las células  $\beta$  en los islotes de Langerhans del páncreas. Las células  $\beta$  pancreáticas tienen como principal función la secreción de insulina en respuesta al incremento en la glucemia. Existen distintas causas por las cuales puede ocurrir la destrucción de los islotes: virus, agentes químicos, autoinmunidad cruzada o, incluso, una predisposición génica.

#### **Muerte de las células $\beta$ -pancreáticas en la *diabetes mellitus* tipo 1.**

De acuerdo con Cervantes (2013), las células  $\beta$ -pancreáticas en DM-1 son destruidas de la siguiente manera:

Los mecanismos de destrucción o muerte de las células  $\beta$ -pancreáticas son diversos, pero involucran una respuesta autoinmune mediada por anticuerpos específicos contra

proteínas de las células  $\beta$ , así como la actividad directa de células inmunes, como células T citotóxicas y natural killer (NK). En el diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 1, los primeros anticuerpos detectados son contra insulina. Los autoanticuerpos pueden ser transferidos desde la madre diabética tipo 1 al feto durante el embarazo. Los anticuerpos contra insulina permanecen en el neonato por un año, y los dirigidos contra GAD (decarboxilasa del ácido glutámico), hasta más de 18 meses. Además, los anticuerpos contra la albúmina sérica bovina y la caseína producen una inmunidad cruzada con la insulina y las células  $\beta$  del páncreas; estudios muestran que el consumo de leche de vaca a temprana edad puede ser diabetogénica en niños con familiares con *diabetes mellitus* tipo 1. (p. 103).

### **Fisiopatología *diabetes mellitus* tipo II (DM-2).**

Según mencionan Cervantes *et al.* (2013), la obesidad se asocia con el desarrollo de diferentes enfermedades, entre las que destaca la DM-2. Al haber un aumento excesivo del almacenamiento y acumulación de contenido energético en tejido adiposo, el páncreas tiene una hiperactividad por la alta y constante concentración de glucosa en sangre, lo que lleva a una secreción elevada de insulina para conservar la glucemia en niveles normales.

### **Muerte de las células $\beta$ -pancreáticas en la *diabetes mellitus* tipo 2.**

De acuerdo con Cervantes *et al.* (2013), la destrucción de las células  $\beta$ -pancreáticas en la *diabetes mellitus* tipo 2 se da de la siguiente manera:

La mayoría de los triglicéridos del cuerpo se encuentran en el tejido adiposo (>95%), y la lipólisis determina el suministro de ácidos grasos sistémicos; la insulina y las catecolaminas son los principales reguladores de este proceso. La insulina tiene un efecto antilipolítico, y durante la diabetes se pierde, incrementa la lipólisis e induce hipertrigliceridemia mediante la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), proceso que contribuye a la aterogénesis. Las cadenas largas de ácidos grasos en el plasma normalmente son reguladas por la insulina, y durante la resistencia a la insulina, incrementan y producen toxicidad de células  $\beta$  (lipotoxicidad), que junto con la toxicidad de la glucosa dan el fenómeno diabético (glucolipototoxicidad). (p. 104).

### **Resistencia a la insulina.**

La resistencia a insulina precede al desarrollo de *diabetes mellitus* tipo 2, y además es un denominador común en el denominado síndrome metabólico. Según Ros y Medina (2011), la resistencia a la insulina se caracteriza por una capacidad disminuida de la insulina de llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales. Inicialmente, la resistencia a insulina genera mecanismos compensatorios, de forma que, durante un período de tiempo, la hipersecreción de insulina mantiene la glucemia bajo control. Este período que podríamos denominar prediabético resulta difícil de detectar desde el punto de vista clínico, precisamente por el mantenimiento de los valores de glucemia dentro de la normalidad.

Sin embargo, esta situación se deteriora al presentarse un fracaso pancreático, cuando las células beta no son capaces de mantener la hipersecreción de insulina, sino que empiezan a deteriorarse, disminuyendo la secreción de insulina. En este punto, se suele empezar a diagnosticar la mayoría de los casos de *diabetes mellitus* tipo 2 o síndrome metabólico. La progresión de la resistencia a insulina no solo desemboca en *diabetes mellitus* tipo 2, sino que, si no se adoptan las medidas oportunas, los pacientes terminan por depender de insulina (Ros *et al.* 2011).

### **Complicaciones de la *diabetes mellitus*.**

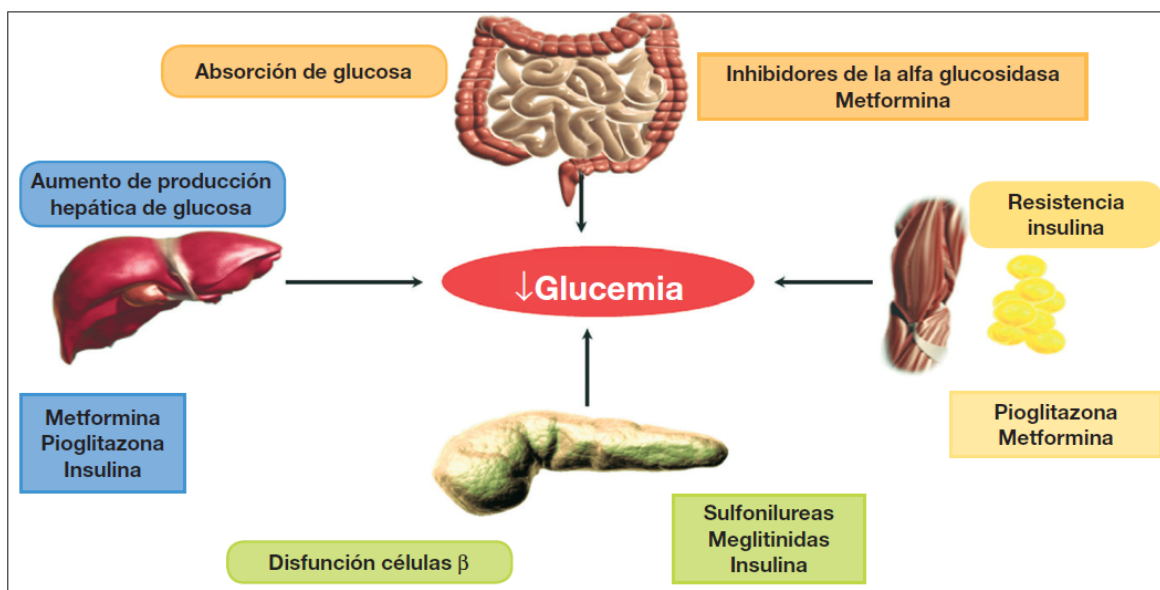
La *diabetes mellitus* trae muchas complicaciones, ya sea a corto o largo plazo. Como menciona Ortega (2014), las complicaciones de la *diabetes mellitus* afectan distintos órganos, donde producen distintas complicaciones en la salud. Entre las complicaciones que puede provocar la *diabetes mellitus* en el ser humano están la neuropatía diabética, la angiopatía, la miocardiopatía diabética, la neuropatía cardiovascular automática, periodontitis, retinopatía y edema macular, cistopatía diabética, infecciones en las vías urinarias, disfunción eréctil, la polineuropatía bilateral y sistémica, entre otros.

### **Tratamiento de la *diabetes mellitus***

Según Soares, Aparecido, Ferreira y Vannucci (2018), los agentes antidiabéticos son medicamentos que, cuando se ingieren, reducen la glucemia a niveles normales, actuando en distintos órganos. En esta modalidad de tratamiento, los mecanismos de resistencia a la insulina y las repercusiones micro y macrovasculares que siguen el curso natural de DM2 deben evaluarse y controlarse. Actualmente, los medicamentos antidiabéticos se clasifican en cuatro categorías, los

que aumentan la secreción de insulina, los que no aumentan la secreción de insulina, los que aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa y promueven la supresión de glucagón, y los que promueven la glucosuria (Figura 12) (Tabla 4).

Figura 12. Sitio de acción de los hipoglucemiantes.



Fuente: Carramiñana, 2014.

## Fármacos hipoglucemiantes.

### Sulfonilureas.

Las sulfonilureas son secretagogos de insulina, inhiben los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) y promueven la liberación de insulina a largo plazo. Generalmente, las sulfonilureas se administran en combinación con biguanidas como metformina, lo cual incrementa la efectividad terapéutica. En las células  $\beta$ -pancreáticas, la glucosa es transportada al citosol por el transportador de glucosa 2 (GLUT-2), donde se desata la producción de ATP y disminuye el ADP. Los KATP son bloqueados por ATP de forma fisiológica. El aumento en la glucosa citosólica disminuye entonces la actividad de los KATP, lo que ocasiona que la membrana se despolarice, desencadena un potencial de acción que activa canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje (L-Ca<sup>2+</sup>) y provoca un influjo de Ca<sup>2+</sup> que origina la exocitosis de vesículas transportadoras de insulina. (Rodríguez, Cuautle y Molina, 2017, p. 204).

### **Glinidas.**

Las glinidas o meglitinidas estimulan la secreción de la insulina durante la primera fase de su liberación por un mecanismo similar al de las sulfonilureas, al unirse y bloquear a los KATP, despolarizando la membrana y favoreciendo la liberación de insulina vía la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje. Las glinidas no inducen una liberación prolongada de insulina; es decir, su tiempo de acción es menor al de las sulfonilureas. La concentración máxima se alcanza alrededor de una hora después de su administración, por lo que deben darse antes de cada comida. Se sabe que su absorción no se ve alterada por la composición de la comida. Se postula que la rápida acción de las glinidas favorece un menor estrés en las células  $\beta$ -pancreáticas, lo que elimina la necesidad de una secreción casi constante de insulina y disminuye también el riesgo de hipoglucemia (Rodríguez *et al.*, 2017, p. 204).

### **Inhibidores de alfa-glucosidasas.**

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas son pseudohidratos de carbono que disminuyen la glucemia al inhibir de forma competitiva las alfa-glucosidasas intestinales. Esta inhibición retrasa la digestión de los hidratos de carbono complejos y, por tanto, la absorción de glucosa, limitando así la excursión posprandial de la glucemia. A diferencia de otros antidiabéticos, los inhibidores de las alfa-glucosidasas no muestran señales que hagan pensar en un posible aumento del riesgo cardiovascular. Por el contrario, afectan de forma favorable a múltiples factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la hipertensión, la disfunción endotelial y el IMT. Por otro lado, su riesgo de hipoglucemia en monoterapia es prácticamente nulo (Masmiquel, 2013, p. 82).

### **Biguanidas.**

Las biguanidas son sensibilizadoras a la insulina que disminuyen la hiperglucemia sin estimular la producción de insulina. Aunque pueden producir ganancia de peso e hipoglucemia, tienen efectos benéficos en reducir los lípidos circulantes, cuyo incremento está asociado a un mayor riesgo cardiovascular. El principal efecto adverso que presentan es la acidosis láctica. La metformina es la más popular y utilizada de este grupo (Rodríguez *et al.*, 2017, p. 205).

La metformina disminuye de forma eficaz la glucemia en los pacientes con DM-2. Este efecto se debe fundamentalmente a la disminución de la producción hepática de glucosa por inhibición del gluconeogénesis. Además, estimula la captación de glucosa mediada por insulina

en músculo esquelético y adipocitos. La metformina ha demostrado efectos beneficiosos en marcadores intermedios de riesgo cardiovascular (Masmiquel, 2013, p. 81).

### **Tiazolidinedionas.**

Las tiazolidinedionas (TZD) disminuyen la resistencia a insulina y aumentan la respuesta a insulina endógena. Aumentan la expresión de genes involucrados en la adipogénesis y la oxidación de ácidos grasos, e interfieren con la expresión y liberación de mediadores de la resistencia a insulina en el tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), resistina y adiponectina, incrementando la sensibilidad a insulina en músculo e hígado (Rodríguez *et al.*, 2017, p. 205).

### **Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa de tipo 4.**

Masmiquel (2012) describe los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa de tipo 4 de la siguiente manera:

Los inhibidores de dipeptidilpeptidasa de tipo 4 (IDPP4) ejercen su efecto hipoglucemiante fundamentalmente por la inhibición de la degradación de la incretina GLP-1 (péptido similar a glucagón de tipo 1) por parte de la enzima DPP4. Esta inhibición provoca un aumento de las concentraciones del GLP-1 nativo producido por las células L ileales en respuesta a la ingesta de alimento. La GLP-1 estimula la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa, suprime la secreción de glucagón y retrasa el vaciado gástrico. Los IDPP4 se administran por vía oral en 1 o 2 dosis al día y consiguen disminuciones moderadas de HbA<sub>1C</sub> (0,6-1%) con un perfil de seguridad, hasta la fecha, aceptable.

Además, el GLP-1 ha demostrado efectos cardiovasculares beneficiosos en diferentes modelos experimentales. En humanos, se ha observado cómo GLP-1 mejora la disfunción endotelial secundaria a la hiperglucemia posprandial y se ha indicado un efecto cardioprotector de GLP-1. Por tanto, podemos pensar que la elevación de GLP-1 secundaria a la inhibición de DPP4 puede tener efectos beneficiosos desde el punto de vista cardiovascular (Masmiquel, 2012).

### **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2).**

Según Aylwin (2016), el riñón es un objetivo terapéutico para el manejo de la hiperglicemia, dando origen a los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (ISGLT2), los cuales reducen los niveles glicémicos al aumentar la excreción renal de glucosa en forma independiente de la insulina. El riñón participa en la regulación de la glucosa a través de gluconeogénesis, filtración, reabsorción y consumo de glucosa. En condiciones fisiológicas el glomérulo filtra ~180 g de glucosa al día, cantidad que posteriormente se reabsorbe casi en su totalidad a nivel tubular, eliminándose por la orina <1% de la glucosa filtrada.

Además, Aylwin (2016) menciona que la reabsorción es mediada por transportadores de glucosa SGLT que forman parte de una familia de seis proteínas de membrana que están ampliamente distribuidos en el organismo de los cuales dos, SGLT1 y SGLT2, se expresan en el túbulo contorneado proximal (TCP). Ambos se diferencian en su ubicación y en la afinidad y capacidad de transporte de glucosa. Cuando se demostró que la excesiva reabsorción de glucosa por el riñón tenía un rol patogénico en la DM2, se evaluó la florizina con fines terapéuticos; sin embargo, su uso no fue posible por efectos adversos y baja biodisponibilidad (p. 248).

La investigación se orientó a derivados de la florizina, de los cuales se obtuvieron compuestos con potente selectividad a SGLT2 con mayor estabilidad, mejor biodisponibilidad y con adecuada tolerancia, dando origen a este nuevo grupo de fármacos inhibidores selectivos de SGLT2 (ISLGT2), con principios terapéuticos totalmente diferente al de otros hipoglicemiantes. Estos compuestos inhiben en forma competitiva, reversible y selectiva al cotransportador SLGT2 ubicado en el TCP; su acción es independiente de la secreción o acción de la insulina y de la etapa de evolución de la DM2 (Aylwin, 2016, p. 248).

Tabla 4. Hipoglucemiantes orales de acuerdo con su mecanismo de acción.

Blanco	Mecanismo de acción	Fármaco	Ejemplo	Descripción
Insulina	Secretagogos	Sulfonilureas	Tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glipizida	Estimulan secreción de la insulina al unirse y bloquear a los receptores SUR1 que despolarizan la membrana, favoreciendo la liberación de insulina vía la apertura de canales de Ca dependientes de voltaje
	Sensibilizadores	Glinidas Biguanidas Tiazolidinedionas	Nateglinida, repaglinida Metformina, buformina, fenformina Pioglitazona, rosiglitazona Acarbosa, miglitol	Reducen la producción hepática de insulina
Otros	Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa Agonistas de GLP-1 Inhibidores de DPP-4		Exenatida y liraglutida Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina	Reducen la absorción de carbohidratos intestinales Se unen al receptor a GLP-1 Inhiben a la enzima DPP-4, incrementando el tiempo de acción de incretina

Fuente: Rodríguez, 2017.

## Dislipidemias

### Generalidades de las dislipidemias

Según Madden (2017), la dislipidemia se trata de un aumento en las concentraciones plasmáticas ya sea de colesterol, triglicéridos o ambas. Este aumento es ocasionado por alteraciones del transporte de los lípidos, por un aumento en la síntesis o un retardo en la degradación de las lipoproteínas plasmáticas, que son las transportadoras de colesterol y triglicéridos. Las dislipidemias a su vez son un conjunto de patologías que se caracterizan por alteraciones de los lípidos sanguíneos los cuales implican riesgos para la salud, especialmente cardiovascular.

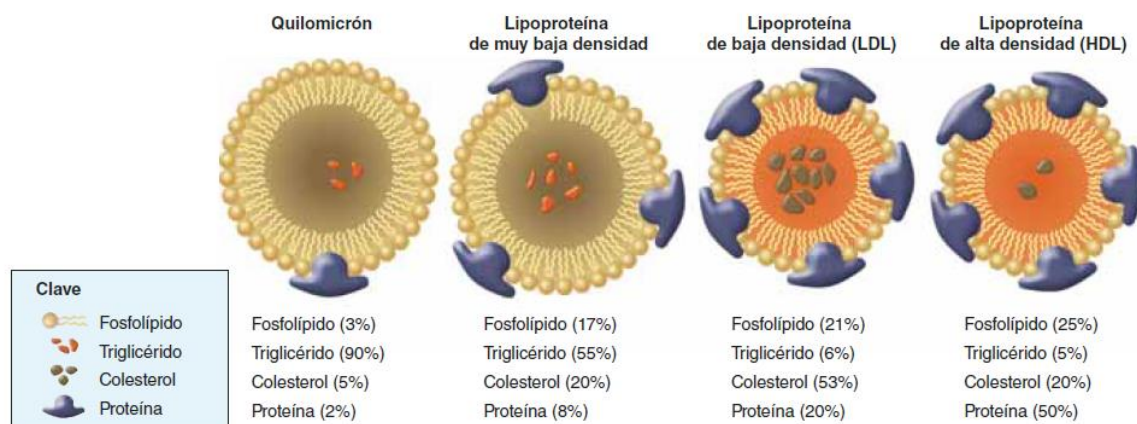
### Fisiopatología de las dislipidemias

Según Madden (2017), a nivel sanguíneo, el colesterol, al poseer una condición hidrófoba, es transportado por las lipoproteínas para, de este modo, poder circular en la sangre; las lipoproteínas están formadas por colesterol libre y esterificado, fosfolípidos, triglicéridos y las apolipoproteínas. Las lipoproteínas se dividen en: quilomicrones, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Figura 13); por lo que el total de colesterol transportado es la suma del contenido de estas

lipoproteínas. Las lipoproteínas contienen un componente proteínico, el cual se llama apolipoproteínas, estas ayudan a solubilizar los lípidos en el plasma y son inductores en el metabolismo de las lipoproteínas.

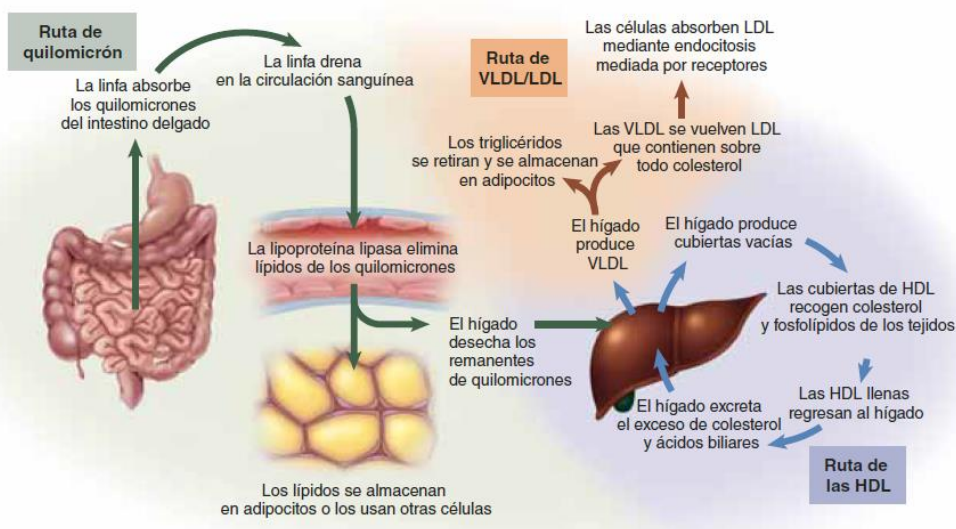
Por otra parte, Zapata (2016) menciona que las apolipoproteínas presentes en las lipoproteínas les confieren gran parte de sus características y funciones, ya que constituyen la porción de la molécula que es reconocida por ciertos receptores específicos. Su principal función es la de transportar los lípidos a la sangre. Teniendo en cuenta que los lípidos no se transportan fácilmente, se catabolizan en riñones y tejidos extrahepáticos (Figura 14). El diagnóstico clínico se encuentra basado en la medición de niveles sérico de las lipoproteínas.

Figura 13. Tipos de lipoproteína.



Fuente: Saladin, 2013.

Figura 14. Rutas de procesamiento de lipoproteínas.



Fuente: Saladin, 2013.

### Triglicéridos.

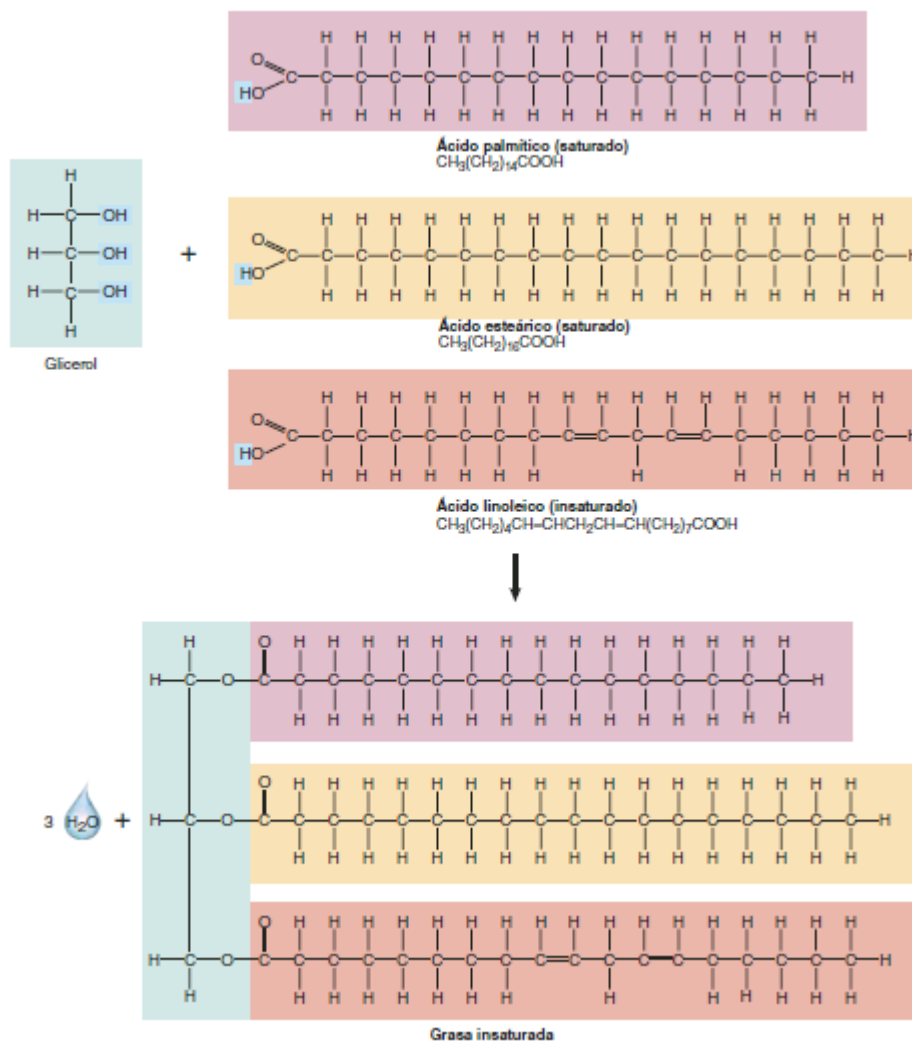
Un triglicérido es una molécula que consta de tres ácidos grasos unidos por enlace covalente a un alcohol con tres carbonos llamado glicerol (Figura 15). De manera más correcta, a los triglicéridos se les denomina triacilgliceroles. Cada enlace entre un ácido graso y un glicerol se forma mediante síntesis por deshidratación. Una vez unido a un glicerol, el ácido graso ya no puede donar un protón a la solución y, por tanto, deja de ser ácido. Por esta razón, a los triglicéridos también se les suele denominar grasas neutras (Saladin, 2013, pp. 63).

Los triglicéridos se descomponen por reacciones de hidrólisis, que separan cada uno de estos enlaces mediante la adición de agua. A los triglicéridos que son líquidos a la temperatura ambiente también se les llama aceites, pero la diferencia entre grasa y aceite es arbitraria (Saladin, 2013, pp. 63-64).

Además, Saladin (2013) menciona que la mayoría de los triglicéridos vegetales son lípidos poliinsaturados, que suelen permanecer líquidos a temperatura ambiente (aceites). Los lípidos saturados contribuyen más a la enfermedad cardiovascular que las insaturadas y, por esta razón, es más sano cocinar con aceites vegetales que con manteca de cerdo, grasa de tocino o mantequilla. La función primaria de los lípidos es almacenar energía, pero cuando se concentra

en el tejido adiposo, también proporciona aislamiento térmico y actúa como un colchón de absorción de golpes para órganos vitales.

Figura 15. Síntesis de triglicéridos.



Fuente: Saladin, 2013.

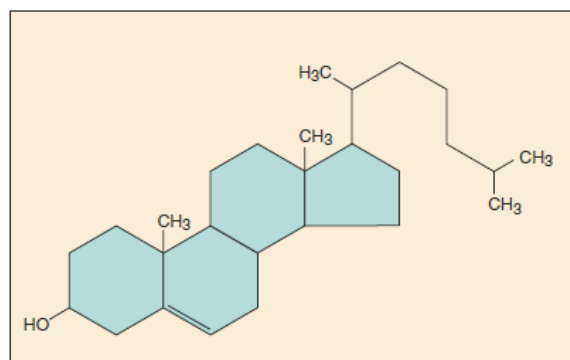
### Colesterol.

El colesterol (3-hidroxi-5,6 colesteno) (Figura 16) es una molécula indispensable para la vida humana, desempeña funciones estructurales y metabólicas que son vitales para el ser humano. Se encuentra anclado estratégicamente en las membranas de cada célula donde modula la fluidez, permeabilidad y en consecuencia su función. Esta regulación implica que el contenido en colesterol de las membranas modifica la actividad de las enzimas ancladas en ellas, así como

la de algunas proteínas transportadoras y de receptores de membrana. El colesterol proviene de la dieta o es sintetizado por nuestras células (principalmente en los hepatocitos); es precursor de otras biomoléculas fisiológicamente importantes, tales como las hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos, progestágenos, gluco- y mineralo-corticoides), ácidos biliares y la vitamina D (Maldonado, Ramírez, García, Ceballos y Méndez, 2012, p. 8).

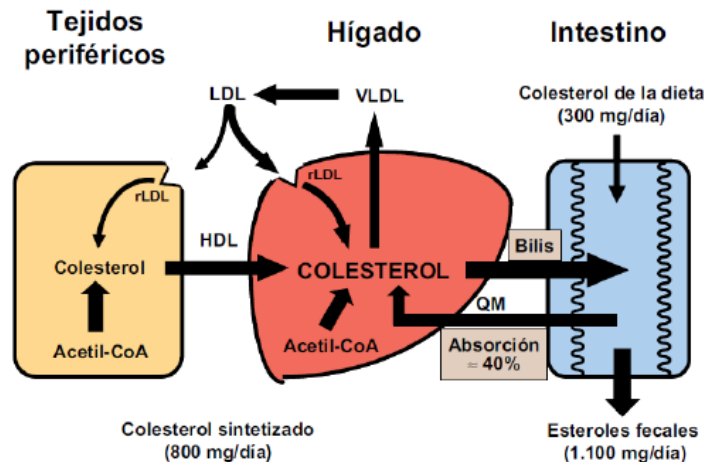
Además, Maldonado *et al.* (2012) mencionan que el colesterol es sintetizado principalmente en el hígado por los hepatocitos a través de una amplia serie de reacciones (Figura 17). Las interacciones entre los tejidos periféricos, el hígado y el intestino permiten el mantenimiento de la homeostasis del colesterol. El hígado representa un papel central en la regulación del metabolismo del colesterol y de las cifras séricas de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (C-LDL). En situaciones de equilibrio homeostático, la cantidad de colesterol excretada diariamente en las heces (unos 1100 mg, procedentes de la dieta, la bilis y la descamación epitelial intestinal) es igual a la suma del sintetizado por los tejidos (unos 800 mg) y del aportado por las comidas (unos 300 mg) (Tabla 5).

Figura 16. Estructura del colesterol.



Fuente: Saladin, 2013.

Figura 17. Homeostasis del colesterol.



Fuente: Maldonado *et al.*, 2012.

### Quilomicrón.

Los quilomicrones son las lipoproteínas con el diámetro más grande y la densidad más baja. Son responsables del transporte de triglicéridos y otros lípidos de los alimentos. La composición consta de triglicéridos, colesterol libre, fosfolípidos y una pequeña fracción de proteínas. Los quilomicrones son generados por las células intestinales y secretados en la linfa, a través de los cuales alcanzan el torrente sanguíneo. En la sangre, sufren la acción de la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima responsable de la descomposición de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se pueden oxidar en el músculo o almacenarse en el tejido adiposo, mientras que los remanentes de quilomicrones, más pequeños y más densos, son capturados por el hígado, donde son metabolizados por la acción de las enzimas lisosómicas del hepatocito (Paixão, de Macêdo, Fehlberg, da Silva, 2017, p. 121).

### Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).

Las lipoproteínas de muy baja densidad (del inglés *Very Low Density Lipoprotein*) se sintetizan en el hígado por las células parenquimatosas hepáticas y son responsables del transporte de triglicéridos endógenos a los tejidos periféricos. Justo después del final del transporte, estas partículas se hidrolizan por la acción de LPL y producen los restos de VLDL, también conocidos como lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Los IDL tienen dos destinos: pueden ser capturados y reabsorbidos por el hígado, o pasar por más etapas de hidrólisis

y formar lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través de la acción de la lipasa de triacilglicerol hepático (HTGL) (Paixão *et al.*, 2017, p 121).

### **Lipoproteína de baja densidad (LDL).**

Las lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoprotein*) se generan en la etapa final del metabolismo de los VLDL y representan el principal portador de colesterol en el cuerpo. Pueden permanecer durante períodos más largos en el torrente sanguíneo, siendo finalmente capturados por el hígado a través del endocitosis mediado por receptores o por células periféricas. Es importante destacar que, debido a su baja densidad proporcionada por el alto contenido de colesterol, existe el favor de su entrada y ubicación en la túnica íntima de los vasos, donde sufren oxidación y pueden desencadenar el proceso de aterogénesis, un evento degenerativo del endotelio vascular (Paixão *et al.*, 2017, p. 121).

### **Lipoproteína de alta densidad (HDL).**

Lipoproteínas de alta densidad (del inglés “*High Density Lipoprotein*”) se sintetizan en el hígado y el intestino y son responsables del transporte inverso de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado. Las HDL nacientes se forman en parte por el exceso de fosfolípidos de la hidrólisis de VLDL y por el colesterol, que elimina de las células mediante la acción de una proteína de membrana que controla de forma limitada la transferencia de colesterol libre a HDL. (Paixão *et al.*, 2017, pp. 121-122).

Después de adquirir colesterol libre, se esterifica por la acción de la enzima lecitina colesterol acetiltransferasa (LCAT), que, a su vez, se transferirá a VLDL, quilomicrones y sus restos a cambio de triglicéridos. Este proceso permite que el colesterol regrese a la vía VLDL-IDL-LDL. Finalmente, el HDL, ahora rico en triglicéridos, se une al receptor eliminador en la membrana del hepatocito para transferir el colesterol al hígado, lo que reduce el diámetro de la partícula HDL y da lugar a una nueva partícula HDL, que participará en el próximo ciclo de transporte (Paixão *et al.*, 2017, p. 122).

Tabla 5. Valores del perfil lipídico.

Lípido	Valores (mg / dL)	Clasificación
Colesterol total (CT)	<200	Deseable
	200 - 239	Límite
	≥ 400	Alto
LDL-C	<100	Excelente
	100 - 129	Deseable
	130 - 159	Límite
	160 - 189	Alto
	≥ 190	Muy alto
HDL-C	> 60	Deseable
	<40	Bajo
Triglicéridos (TG)	<150	Deseable
	150-200	Límite
	200 - 499	Alto
	≥ 00	Muy alto
Colesterol no HDL	<130	Excelente
	130 - 159	Deseable
	160 - 189	Alto
	≥ 190	Muy alto

Fuente: Navarrete *et al.*, 2016.

### **Apolipoproteínas.**

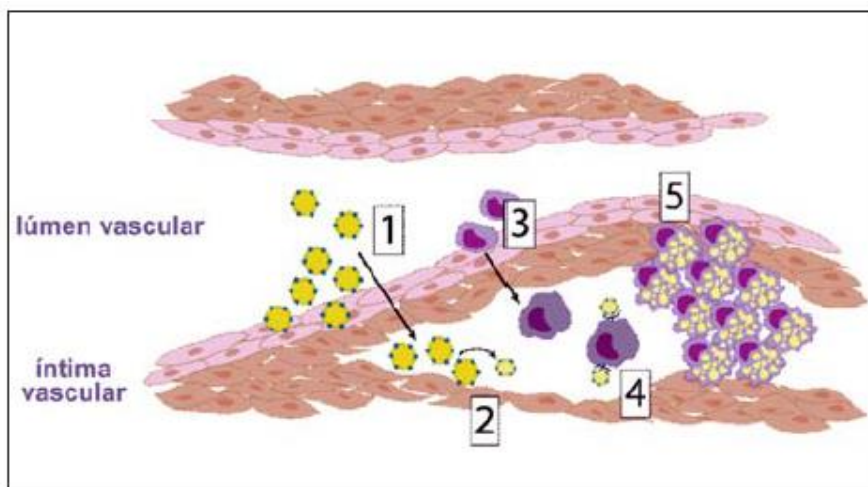
Las apolipoproteínas representan la fracción proteica de las lipoproteínas. Están constantemente en proceso de síntesis y degradación y son partes fundamentales en la regulación del metabolismo de los lípidos. Realizan funciones específicas en la regulación del metabolismo de los lípidos como cofactores enzimáticos, ligandos para receptores en células y tejidos por parte del cuerpo, o mediante el mantenimiento estructural de partículas de lipoproteínas (las apolipoproteínas se dividen en clases [A, B, C, D y E] en términos de composición, lo que en consecuencia determina una función diferente para cada una de las lipoproteínas) (Paixão *et al.*, 2016, p. 122).

### **Complicaciones de las dislipidemias**

Las dislipidemias poseen grandes implicaciones clínicas las cuales se han ido relacionando con un incremento de la mortalidad, además, las dislipidemias son causantes de la aparición de distintas complicaciones en la salud. Según Zapata (2016), a las dislipidemias se les

asocian la arteriosclerosis, como la principal causa de mortalidad (Figura 18), además de provocar infartos al miocardio o cerebrovasculares, aneurismas entre otras. Por su parte, la isquemia coronaria es causante hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 18. Desarrollo de la arteriosclerosis.



Fuente: Paixão et al., 2017.

Nota: resumen del proceso aterogénico: (1) el eflujo de macromoléculas de LDL hacia la capa íntima vascular, (2) genera su acumulación y oxidación, dando lugar a la formación de LDLox, agravando la disfunción endotelial por su citotoxicidad, (3) LDLox estimula la migración de monocitos y la diferenciación en macrófagos, (4) que fagocitan LDLox a través de receptores captadores. (5) Después de fagocitar LDLox, los macrófagos, se transforman en células espumosas que promueven, a través de un proceso inflamatorio, la proyección de células de músculo liso en la luz vascular.

### Dislipidemia aterogénica en homeostasia

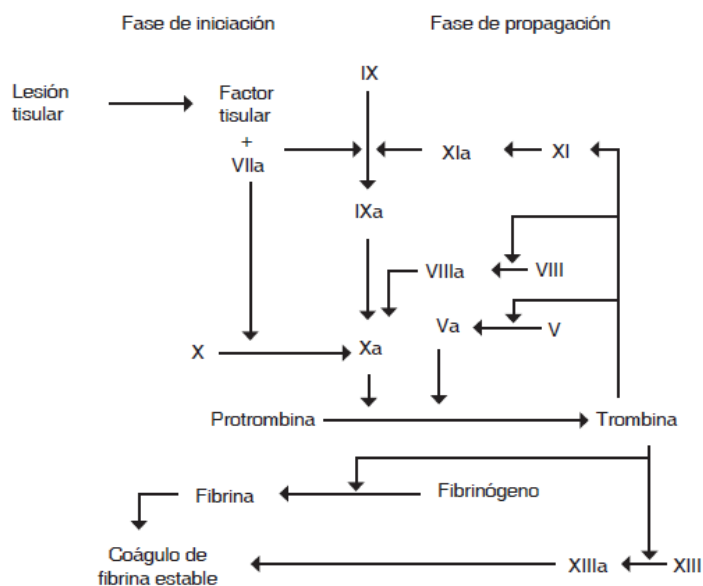
De acuerdo con Paixão *et al.* (2017), la formación aterogénica está determinada por los siguientes factores:

La cascada de la coagulación se encarga de mantener el flujo sanguíneo mediante la formación de coágulos de fibrina en casos de lesión vascular. Entre los cambios en las proteínas involucradas en el proceso de coagulación, se encuentran las elevaciones séricas de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (TAFI), el factor III (tisular) y el factor VII de la coagulación (Figura 19). La baja concentración de niveles de HDL asociada con niveles altos de LDL oxidasas (LDLox) es ineficaz para inhibir el factor de agregación

plaquetaria. Además, el hipertriglicérido característico de la dislipidemia aterogénica estimula los factores de coagulación III y VII, responsables de iniciar la vía extrínseca de la cascada de coagulación, que favorece la formación de trombos en la luz de los vasos sanguíneos.

Asimismo, Paixão *et al.* (2017) mencionan que la presencia de LDLox en placas de ateroma aumenta la expresión del factor III de la coagulación, en las células del músculo liso del endotelio vascular, que actúa como un importante promotor de la migración y proliferación de las células del músculo liso hacia la luz de los vasos sanguíneos y la angiogénesis. Paralelamente a la inducción de los factores III y VII, la acumulación de lípidos eleva los niveles de los factores de coagulación PAI-1 y TAFI, promoviendo la inhibición del proceso fibrinolítico responsable de disolver y eliminar los coágulos que pueden obstruir el flujo sanguíneo de la circulación. De esta forma, tanto la fisiopatología inherente a la dislipidemia aterogénica como sus reflejos en los mecanismos de coagulación favorecen un ciclo sin fin para la oclusión de la luz de los vasos sanguíneos.

Figura 19. Cascada de la coagulación.

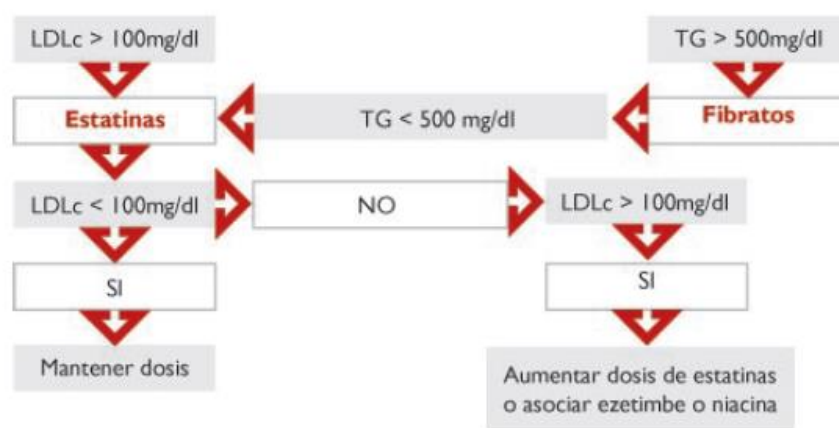


Fuente: Flores *et al.*, 2014.

## Tratamiento de las dislipidemias

Según Santamaría *et al.* (2017), las medidas higiénico-dietéticas deben iniciarse antes del tratamiento farmacológico en todos los pacientes con dislipidemia con independencia de su riesgo cardiovascular (RCV), con la excepción de los pacientes de riesgo muy alto y concentraciones de colesterol LDL (c-LDL) superiores a 70 mg/dl, donde se debe hacer de forma simultánea. Se recomienda el ejercicio físico adaptado a la edad y situación clínica de cada paciente, así como una dieta con alto consumo de frutas, verduras y cereales integrales, pescado, pollo y un bajo consumo de azúcar y carnes rojas (Figura 20).

Figura 20. Algoritmo inicial del tratamiento farmacológico en pacientes con perfil lipídico en ayunas.



Fuente: Traversa y Elbert, 2009.

## Fármacos antidislipidémicos

### Estatinas.

Las estatinas producen una inhibición competitiva reversible de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa HMG-CoA-reductasa, la cual media el primer paso en la biosíntesis del mevalonato, precursor de la síntesis de colesterol. Debido a que el colesterol que finalmente se forma es un inhibidor de la expresión de la proteína receptora de LDL, al disminuir la concentración de colesterol en la célula, se desinhibe la síntesis de los receptores para LDL de gran afinidad, los cuales al migrar hacia la membrana celular aumentan la captación de las LDL, así como la extracción hepática de sus precursores (remanentes de VLDL), lo que se traduce en una disminución significativa de las LDL plasmática (Arellano, 2016, p. 246).

### **Fibratos.**

Los fibratos son un grupo de hipolipemiantes que han mostrado su eficacia para modificar los diferentes parámetros de la dislipidemia aterogénica. Inhiben la síntesis, y favorecen la oxidación de los ácidos grasos, que a su vez activan la lipoproteína lipasa (LPL). En consecuencia, son fármacos eficaces en la disminución de los lípidos plasmáticos, con mayor impacto sobre los triglicéridos. Aunque el mecanismo de acción no está claro, los estudios en seres humanos han demostrado una reducción de VLDL, un aumento moderado de HDL y un efecto variable sobre LDL, así como disminución de los triglicéridos (Arellano, 2016, p. 252).

### **Inhibidores de la absorción de colesterol.**

El Ezetimibe es el único fármaco de este grupo. Es uno de los hipolipemiantes más nuevos, y también se utiliza como adyuvante a las estatinas para la reducción del c-LDL. Este fármaco inhibe la absorción del colesterol tanto el de la dieta como el biliar en el intestino delgado, y tiene como ventaja el no interactuar con la absorción de otros lípidos. El principal efecto adverso de este fármaco es la elevación de las enzimas hepáticas; y está contraindicado en la lactancia (Madden, 2017, p. 56).

### **Inhibidores de la PCSK9.**

Es uno de los medicamentos más nuevos en el mercado de los fármacos hipolipemiantes. Su mecanismo de acción es la inhibición de la proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) a nivel hepático, para así evitar la degradación del receptor LDL y así poder aumentar los niveles de LDL en la membrana del hepatocito, y que más moléculas de c-LDL sean captadas. Su forma de administración es subcutánea cada semana; y dentro de los efectos adversos que se describen están prurito en la zona de la inyección y síntomas similares a las de una gripe (Madden, 2017, p. 57).

### **Resinas de intercambio iónico.**

Madden (2017) menciona que son de los fármacos más antiguos y casi no se utilizan actualmente. Estos fármacos ligan en el lumen del intestino los ácidos biliares, por lo que forman moléculas insolubles que son eliminadas por las heces; por lo que, al interferir en la síntesis de ácidos biliares en el hígado, aumentan la captación del c-LDL por parte del hígado, y esto provoca la disminución de los niveles del colesterol total. Además, disminuye el c-LDL de un

15%-30%, elevan discretamente el c-HDL 3%-5%, y pueden elevar los niveles de triglicéridos. Se indica principalmente como hipolipemiante ayudante a las estatinas, ya que ambos fármacos juntos pueden disminuir el c-LDL hasta en un 50% aproximadamente.

### **Generalidades de los Fármacos**

El griego *pharmakon* es, en el más amplio sentido, toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo y desde el punto de vista médico es toda sustancia utilizada para el tratamiento, prevención, curación o diagnóstico de una enfermedad. Esta definición dada por la Organización Mundial para la Salud (OMS), en 1968, establece la sinonimia entre droga y medicamento, por lo que puede denominarse también agente farmacológico. Además, se considera fármaco toda sustancia, cualquiera que sea su origen, con características apropiadas para constituir un medicamento, es decir, también se le llama fármaco al principio activo del medicamento (Morón y Levy, 2002, p. 1)

### **Propiedades fisicoquímicas**

Toda sustancia posee ciertas características que las identifican como únicas. Aquí podemos encontrar las propiedades físicas y químicas. Según Chang y Goldsby (2015), una propiedad física es aquella que se puede medir y observar sin que se modifique la composición o identidad de dicha sustancia. Por su parte, las propiedades químicas son aquellas donde la sustancia cambia y no se puede recuperar por medios físicos.

Dentro de estas propiedades, se compilan descriptores moleculares y fisicoquímicos simples como la masa molecular (MW), la refractividad molecular (MR), el recuento de tipos de átomos específicos y el área de superficie polar (PSA) y los grupos funcionales. El PSA se calcula utilizando el fragmento técnica denominada área de superficie polar topológica (TPSA), considerando el azufre y el fósforo como átomos polares (Daina *et al.*, 2017, pp. 3-4).

#### **Masa molecular.**

La masa molecular, también llamada peso molecular, es la suma de las masas atómicas en una molécula, para ello se debe multiplicar la masa atómica de cada elemento por el número de átomos de ese elemento presente en la molécula y sumar todos los resultados. A partir de la masa molecular de un compuesto, se puede obtener la masa molar, la cual es equivalente a la masa molecular del compuesto (Chang y Goldsby, 2013, pp. 81-82).

### **Solubilidad en agua.**

Tener una molécula soluble facilita enormemente muchas actividades de desarrollo de fármacos, principalmente la facilidad de manipulación y formulación. Además, para los proyectos de descubrimiento dirigidos a la administración oral, la solubilidad es una propiedad importante que influye en la absorción. Además, un fármaco destinado a uso parenteral tiene que ser altamente soluble en agua para suministrar una cantidad suficiente de principio activo en el pequeño volumen de las dosis farmacéuticas (Daina *et al.*, 2017, p. 4).

### **Farmacocinética.**

Daina *et al.* (2017) describen la farmacocinética de la siguiente manera:

Los modelos especializados, cuyas predicciones se compilan en la sección de Farmacocinética, evalúan los comportamientos ADME individuales de la molécula bajo investigación. Un modelo es una regresión lineal múltiple, cuyo objetivo es predecir el coeficiente de permeabilidad cutánea ( $K_p$ ). Cuanto más negativo es el  $\log K_p$  (con  $K_p$  en cm/s), menos permeabilidad cutánea posee la molécula. (pp.4-5).

El conocimiento sobre compuestos que son sustrato o no sustrato de la glicoproteína de permeabilidad (P-gp, sugirió el miembro más importante entre los transportadores de casete de unión a ATP o transportadores ABC) es clave para evaluar el flujo de salida activo a través de membranas biológicas, por ejemplo, de pared a la luz o desde el cerebro. Una de las funciones principales de la P-gp es proteger el sistema nervioso central (SNC) de los xenobióticos. También es importante destacar que la P-gp se sobre expresa en algunas células tumorales y conduce a cánceres resistentes a múltiples fármacos (Daina *et al.*, 2017, p. 5).

También es esencial el conocimiento sobre la interacción de moléculas con los citocromos P450 (CYP). Esta súper familia de isoenzimas es un actor clave en la eliminación de fármacos a través de la biotransformación metabólica. Se ha sugerido que CYP y P-gp pueden procesar pequeñas moléculas de forma sinérgica para mejorar la protección de tejidos y organismos. Se puede estimar que del 50 al 90% de las moléculas terapéuticas son sustrato de cinco isoformas principales (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). La inhibición de estas isoenzimas es sin duda una de las principales causas de interacciones fármaco-fármaco relacionadas con la farmacocinética que producen efectos adversos tóxicos u otros efectos

adversos no deseados debido al menor aclaramiento y la acumulación del fármaco o sus metabolitos (Daina *et al.*, 2017, p. 5).

Además, Daina *et al.* (2017) mencionan que se han identificado numerosos inhibidores de las isoformas CYP. Algunos afectan a diferentes isoformas de CYP, mientras que otros compuestos muestran selectividad por isoenzimas específicas. Por tanto, es de gran importancia para el descubrimiento de fármacos predecir la propensión con la que la molécula provocará interacciones farmacológicas significativas mediante la inhibición de los CYP y determinar qué isoformas se ven afectadas.

### **Xenobióticos.**

De acuerdo con Rodríguez y Rodeiro (2014), los compuestos que no son parte de la composición habitual del cuerpo, pero que son capaces de acceder a su interior, se conocen genéricamente como xenobióticos (Xbs). Al no ser utilizados como nutrientes, los Xbs no se incorporan a las rutas bioquímicas del metabolismo intermediario, y no son metabolizados por estas. Muchos son compuestos de naturaleza lipofílica (liposolubles), que pueden atravesar las membranas biológicas, acceder al interior celular, unirse a estructuras celulares de naturaleza lipofílica y pueden, en suficiente cantidad, interferir con los procesos metabólicos normales a nivel celular.

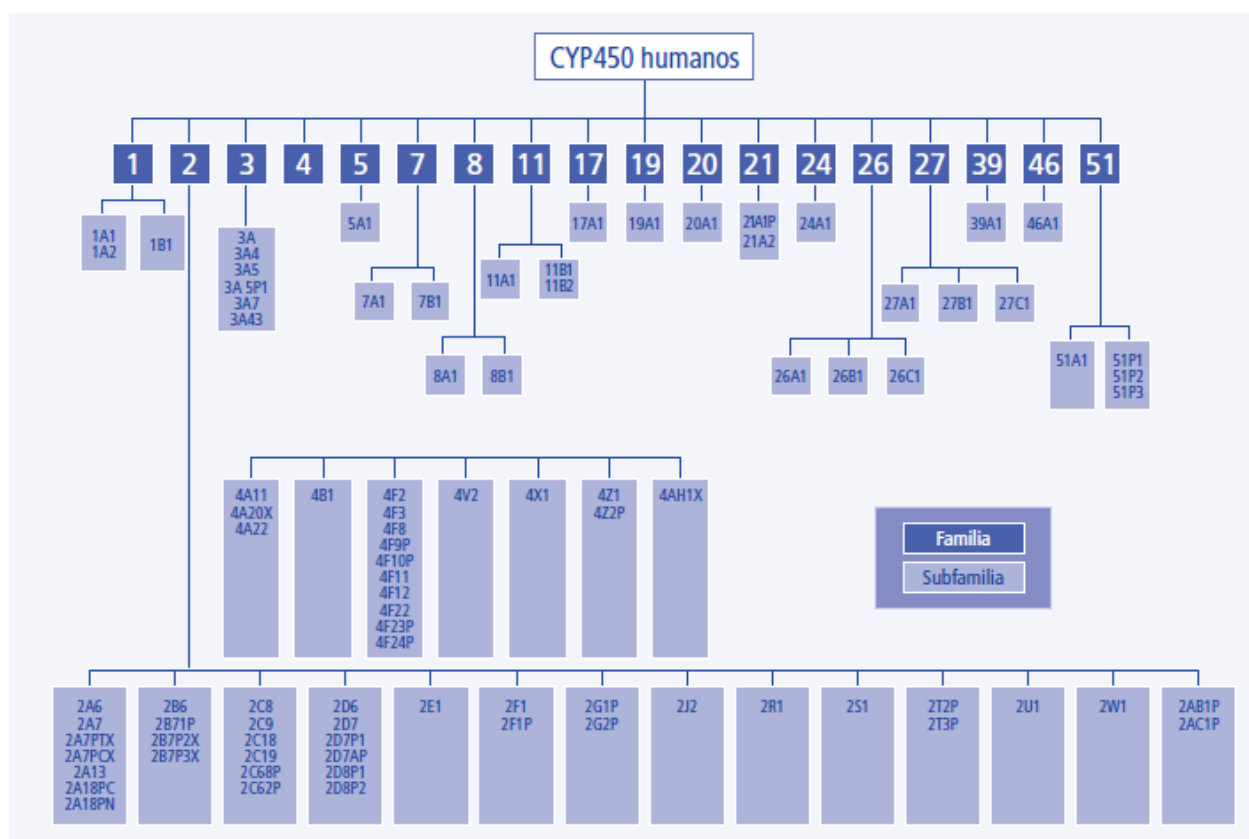
### **Citocromo P450.**

Gallego, Sande, Marín, Blanco y González (2011) indican que el descubrimiento del citocromo P450 se remonta a la década de los años 50, en la que comenzaron a estudiarse unos pigmentos encontrados en células hepáticas, a los que se les denominó *citocromos*, del griego *bitos* (*kuVto*~ «hueco», «recipiente», «urna» —en biología *célula*—) y *croma* (*crwVma* «color»). Este citocromo posee un pigmento unido al monóxido de carbono y una absorbancia máxima de 450nm. No sería hasta 1964 cuando se identificaría la naturaleza hemoproteica de este pigmento, que se encontraba presente en los microsomas hepáticos de diferentes especies de mamíferos y que tras ser reducido por NADPH, era capaz de unirse al CO, mostrando un característico pico de absorbancia en el espectro UV a 450nm. Por este motivo, a esta hemoproteína se la denominó citocromo P450 (P por pigmento y 450 por su pico de absorbancia en el UV) (figuras 21, 22).

Con el fin de eliminar los xenobióticos, en el organismo se producen reacciones de biotransformación, encaminadas a incrementar la hidrofilia de estas moléculas para facilitar su

rápida excreción. Estas reacciones se pueden diferenciar en reacciones de Fase I y Fase II. En las reacciones de Fase I se produce una modificación del xenobiótico por oxidación, reducción o hidrólisis, dando lugar a la aparición de grupos polares en la molécula, lo que se traduce en un aumento de su hidrosolubilidad, y por tanto una mayor facilidad para su excreción. En las de Fase II, el sustrato, que puede tratarse tanto de un xenobiótico como un metabolito proveniente de una reacción de Fase I, se conjuga con una sustancia endógena, lo que facilita su transporte en el organismo y su posterior excreción (Figura 23) (Gallego *et al.*, 2011, p. 19).

Figura 21. Citocromos P450 humanos.



Fuente: Gallego *et al.*, 2011.

Figura 22. Nomenclatura de los citocromos.

<b>CYP</b>	<b>3</b>	<b>A</b>	<b>4</b>
Citocromo	Familia > 40%	Subfamilia > 55%	Individuo > 3%

Fuente: Gallego *et al.*, 2011.

### **Citocromo P450 1A2.**

En cuanto al metabolismo de drogas, el miembro más relevante es el CYP1A2, que se encarga de inactivar las metilxantinas, varios antidepresivos y la clozapina. Además, esta enzima adquiere una relevancia muy importante en el campo de los fármacos psicoactivos, ya que muchos de estos fármacos se metabolizan por el CYP1A2 y otros son potentes inhibidores de esta enzima (Gallego *et al.*, 2011, p. 69).

### **Citocromo P450 2C19.**

Esta enzima metaboliza aproximadamente el 15% de fármacos biotransformados por el CYP450. El carácter polimórfico de esta enzima tiene una importancia clínica muy significativa. Está asociado con un metabolismo defectuoso de anti infecciosos, antidepresivos o fármacos como la talidomida. Esta enzima interviene además en el metabolismo de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). El CYP2C19 metaboliza también fármacos usados en el tratamiento de la epilepsia. El metabolismo de antidepresivos como fluoxetina, amitriptilina o moclobemida mediado por CYP2C19 es causa también de numerosas interacciones graves. La importancia clínica de estas interacciones vendrá dada por la amplitud de la ventana terapéutica de los fármacos afectados y la magnitud del cambio en sus niveles plasmáticos (Gallego *et al.*, 2011, p. 72).

### **Citocromo P450 2C9.**

Existen efectos adversos clínicamente relevantes derivados del uso de fármacos sustratos de CYP2C9 que tienen una explicación genética; este es el caso del anticoagulante Warfarina, que puede provocar hemorragias en individuos con una enzima CYP2C9 defectuosa. El CYP2C9

metaboliza también varias sustancias relacionadas con el cáncer de colon, habiéndose ligado su genotipo al riesgo de desarrollar dicho cáncer (Gallego *et al.*, 2011, p. 71).

#### **Citocromo P450 2D6.**

El CYP2D6 está implicado en el metabolismo de un gran número de fármacos, representando casi el 25% del total de fármacos metabolizados por el CYP450. Es probablemente el citocromo más conocido y caracterizado de todas las enzimas metabolizadoras de fármacos. La existencia de variantes alélicas divide a la población en metabolizadores lentos (ML), rápidos (MR) y ultrarrápidos (UR) (Gallego *et al.*, 2011, p. 67).

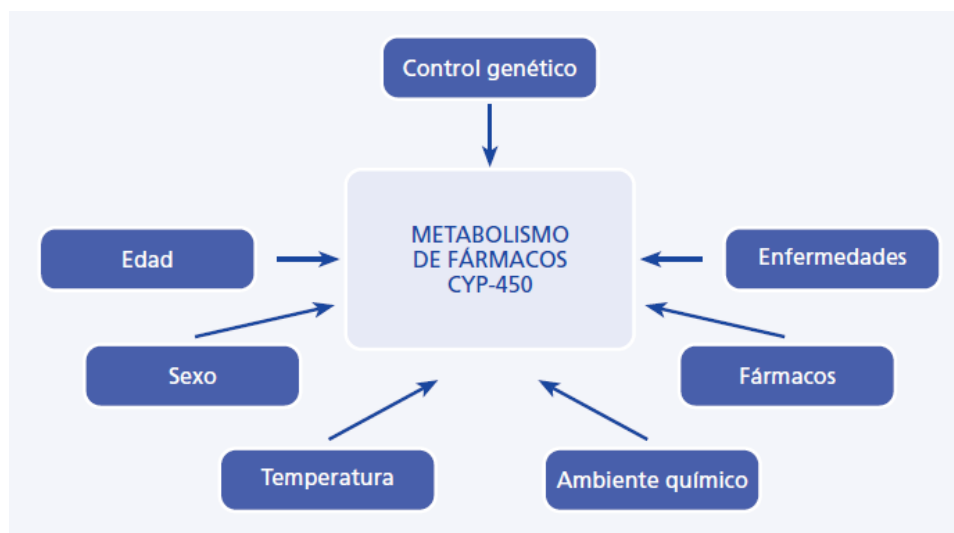
La administración de fármacos metabolizados por CYP2D6 a sujetos ML tiene como consecuencia el aumento de niveles plasmáticos de estos con los consiguientes posibles efectos adversos; asimismo, la administración de dichos fármacos en personas que son UR puede derivar en una falta de eficacia terapéutica (Gallego *et al.*, 2011, p. 67).

Existen numerosos antidepresivos que son sustratos del CYP2D6. Fármacos como fluoxetina, norfluoxetina o desipramina presentan unos niveles plasmáticos muy diferentes cuando se administran a ML o MR, esto implica la posible aparición de efectos adversos graves, como el síndrome serotoninérgico. Otras sustancias psicoactivas, sustratos a su vez del CYP2D6, están sujetas a las mismas limitaciones. La conversión de codeína a morfina es mediada también por el CYP2D6, y dada la presencia de esta enzima en cerebro, el metabolismo *in situ* de este fármaco puede tener mucha relevancia clínica (Gallego *et al.*, 2011, p. 67).

#### **Citocromo P450 3A4.**

CYP3A4 contribuye fundamentalmente al metabolismo del 50% de los fármacos utilizados actualmente y que sufren metabolismo oxidativo. Este citocromo es el más abundante en el hígado humano y también es abundante su expresión en el tracto gastrointestinal. El enorme metabolismo que tiene lugar en las vías gastrointestinales debido al CYP3A4, contribuye a la baja disponibilidad de muchos fármacos que se administran por vía oral (Gallego *et al.*, 2011, p. 46).

Figura 23. Factores que intervienen en el metabolismo de los fármacos.



Fuente: Gallego *et al.*, 2011.

### **Drogabilidad o “Drug-likeness”.**

Daina *et al.* (2017) sugieren que "Drug-likeness" evalúa cualitativamente la posibilidad de que una molécula se convierta en un fármaco oral con respecto a la biodisponibilidad. La drogabilidad se estableció a partir de inspecciones estructurales o fisicoquímicas de compuestos de desarrollo lo suficientemente avanzados como para ser considerados candidatos a fármacos orales. Esta noción se emplea de forma rutinaria para realizar el filtrado de bibliotecas químicas para excluir moléculas con propiedades probablemente incompatibles con un perfil farmacocinético aceptable.

Hay cinco filtros diferentes basados en distintas reglas, con diversos rangos de propiedades dentro de los cuales la molécula se define como similar a un fármaco. Estos filtros a menudo se originan a partir de análisis de las principales compañías farmacéuticas con el objetivo de mejorar la calidad de sus colecciones químicas patentadas. El filtro Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) y Muegge (Bayer). En esta investigación solo se tomaron en cuenta Lipinski, Ghose y Veber (Daina *et al.*, 2017, p. 6).

### Filtros de “drug-likeness”, Lipinski, Ghose y Veber.

Tabla 6. Definición de los filtros de *drug-likeness*.

Lipinski	<p>La regla de los 5 de Lipinski se encarga de estudiar el peso molecular, el LogP y los donadores y aceptores de hidrógenos.</p> <p>Masa molar: menor a 500 Da</p> <p>Log P: menor a 5</p> <p>Aceptores H: menos 10</p> <p>Donadores H: menos 5</p> <p>(Lipinski Lombardo, Dominy y Feeney, 2001).</p>
Ghose	<p>El filtro de Ghose se encarga del estudio de LogP, peso molecular, la refractividad molar y el número total de átomos. Es el filtro más estricto en cuanto a los rangos de los parámetros físico-químicos.</p> <p>Masa molar: 160-480 Da (rango preferencia 230-390 Da)</p> <p>Log P: -0,4- 5,6 (rango de preferencia de 1,3 a 4,1)</p> <p>Refractividad molar: 40-130 (rango de preferencia 70-110)</p> <p>(Ghose, Viswanadhan y Wendoloski, 1999).</p>
Veber	<p>El filtro Veber se encarga del estudio de enlaces rotables, el área polar superficial y los donares o aceptores de hidrógeno sugiere que es de importancia analizar la bio-disponibilidad oral de un medicamento en dependencia a la masa molecular.</p> <p>Área polar superficial: menor a 140 Å</p> <p>Aceptores y donadores de H: menos 12</p> <p>Enlaces rotables menos de 10</p> <p>(Veber, Johnson, Cheng, Smith, Ward y Kopple, 2002).</p>

Fuente: Méndez, 2020.

### Mecanismos de acción de fármacos

Según Cedillo (2017), cualquiera que sea el efecto que una droga o fármaco produzca en el organismo, este siempre resulta de su interacción con ciertos componentes o constituyentes de las células. En otras palabras, las moléculas del fármaco deberán ejercer alguna influencia química sobre uno o más de los constituyentes celulares, para producir la respuesta

farmacológica. Los fármacos se dividen en dos grupos: los fármacos específicos (FE) y los fármacos inespecíficos (FI). Los FI se deben administrar en dosis altas para producir un efecto farmacológico, por su parte, los FE se administran en dosis bajas para producir el mismo efecto.

### **Dianas farmacológicas**

De acuerdo con Peláez (2011), el modelo moderno del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (DDNF) se basa en el concepto de diana terapéutica. Una diana farmacológica es un gen, producto génico o, por extensión, proceso celular sobre el que actúa un fármaco para producir un efecto clínicamente perceptible. El arsenal de fármacos disponibles hoy día actúa sobre un número de dianas difícil de precisar, pero relativamente limitado, estimado en algo más de 300.

### **Desarrollo de Fármacos**

Bayona y Fajardo (2012) mencionan que el desarrollo de drogas innovadoras es una de las características de la medicina moderna. Durante décadas de innovación farmacéutica, se han producido medicamentos que nos permiten tratar y prevenir enfermedades con mayor eficacia y seguridad, es así que, para condiciones antes fatales, hoy existen medicamentos que mejoran el pronóstico, la calidad y la sobrevivencia del paciente.

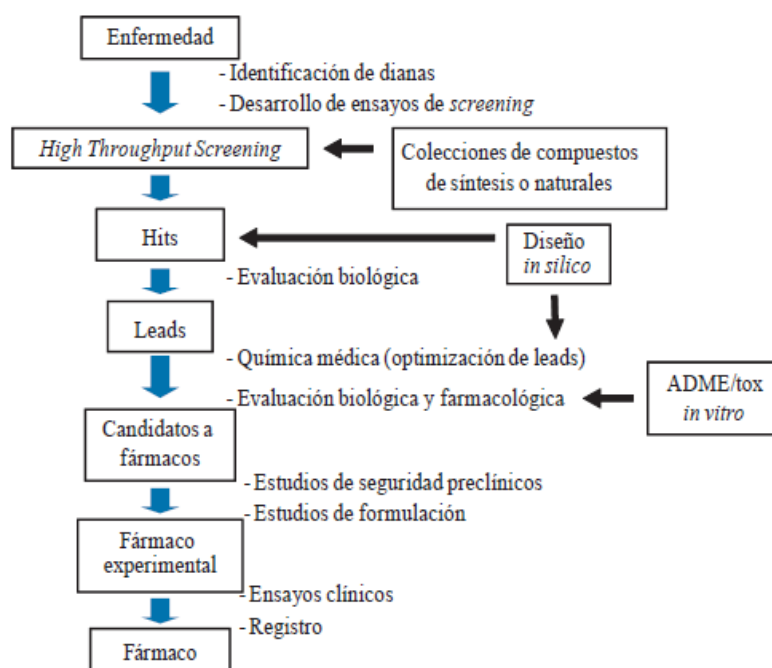
De acuerdo con Zurita *et al.* (2019), en el desarrollo de fármacos se deben tomar en consideración muchos aspectos:

La investigación clínica es crucial en el avance del conocimiento médico y cuidado del paciente. En particular, los ensayos clínicos constituyen el pilar fundamental en el desarrollo de nuevos fármacos, ya que permiten determinar su farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad y los posibles efectos adversos. Sin embargo, antes que una nueva molécula o fármaco sea evaluada en seres humanos, primero deben haberse realizado estudios de investigación, “denominados preclínicos”, cuyos resultados tanto *in vitro* como *in vivo* (modelos animales) comprueben sólidamente que su uso será seguro, es decir, sin eventos adversos graves. (p. 247).

Además, Zurita *et al.* (2019) mencionan que, en general, las pautas actuales en el desarrollo de fármacos tienen como prioridad la seguridad de su uso, seguida de su eficacia. Para este fin, desde hace años existe un “modelo” para que un fármaco sea aprobado para ser usado en

humanos. Este modelo, que inició en la década de 1960, consiste en la realización de múltiples estudios de investigación encaminados a evaluar las ventajas y desventajas del fármaco en evaluación. Tradicionalmente, este modelo se ha dividido en etapas o fases, las cuales consisten en una fase preclínica y otras cuatro fases clínicas: I, II, III y IV. Estas últimas son diseñadas individualmente y conducidas secuencialmente; sin embargo, las fases no deben ser consideradas como “necesarias” para que se autorice un fármaco; más bien, cómo la práctica normal o una descripción en el desarrollo de un fármaco (Figura 24).

Figura 24. Proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.



Fuente: Peláez, 2011.

Además, Medina, de Gortari y Naveja (2015) señalan que el diseño de fármacos asistido por computadora o DIFAC, cobra cada vez mayor importancia en la investigación y desarrollo de medicamentos. Esto se ha favorecido por el número de aplicaciones exitosas de métodos de cómputo para el desarrollo de compuestos que actualmente se encuentran en el mercado. Asimismo, diversos métodos que se emplean frecuentemente en DIFAC pueden transferirse a otras áreas del conocimiento de la química (p. 2) (Figura 25).

Figura 25. Líneas de investigación empleadas en el DIFAC.



Fuente: Medina, de Gortari y Naveja, 2015.

### Métodos computacionales comunes

Saldívar *et al.* (2016) mencionan que el desarrollo de fármacos involucra varias etapas, que abarcan desde la identificación de dianas moleculares hasta las fases clínicas. La mayoría de las técnicas clásicas del DIFAC están centradas en las primeras etapas. Tres de los métodos que se emplean con frecuencia en la identificación de compuestos líder y su optimización son: acoplamiento molecular automatizado, modelado del farmacóforo y el cribado virtual.

Zhang *et al.* (2017) mencionan que la identificación de nuevos fármacos candidatos a partir de grandes bibliotecas químicas con modelos computacionales (por ejemplo, proyección virtual o *Virtual screening* [VS]) es una forma eficaz y viable de facilitar el proceso de descubrimiento de fármacos. Generalmente, los métodos de aprendizaje profundo también se pueden utilizar en este enfoque para realizar VS.

### Acoplamiento molecular automatizado

El acoplamiento molecular automatizado (o, en inglés, *molecular docking*) consiste en buscar la conformación y posición óptima de un ligando (por ejemplo, de una molécula orgánica pequeña) dentro de una diana molecular (por ejemplo, una enzima, un canal iónico o un receptor acoplado a proteína G). Es posible hacer acoplamiento molecular automatizado entre 2

macromoléculas, como 2 proteínas. Considerando la flexibilidad de las moléculas, el número de posibles conformaciones puede ser muy elevado. De igual manera, si la cavidad del sitio receptor es grande o flexible, es más complicado encontrar la posición y orientación que tendrá la molécula pequeña dentro del receptor. Es así que el uso de computadoras ayuda a acelerar el proceso de búsqueda y sugiere modelos de unión (Saldívar, 2016, p. 55).

### **Modelado del farmacóforo**

Otro método computacional muy utilizado es el modelo del «farmacóforo». Este se define como un arreglo tridimensional de las características mínimas necesarias estéricas y electrónicas para asegurar interacciones óptimas con un blanco farmacológico específico, lo cual desencadenará o bloqueará una respuesta biológica. Aunque la representación visual de un farmacóforo puede ser bi o tridimensional, es importante entender que un farmacóforo no representa a una molécula real o una asociación real de grupos funcionales. Un modelo de farmacóforo es un concepto abstracto que indica la capacidad de interacción molecular común de un grupo de compuestos dirigidos a un blanco farmacológico específico. En otras palabras, el farmacóforo puede ser considerado como el común denominador de un conjunto de moléculas activas (Saldívar, 2016, p. 55).

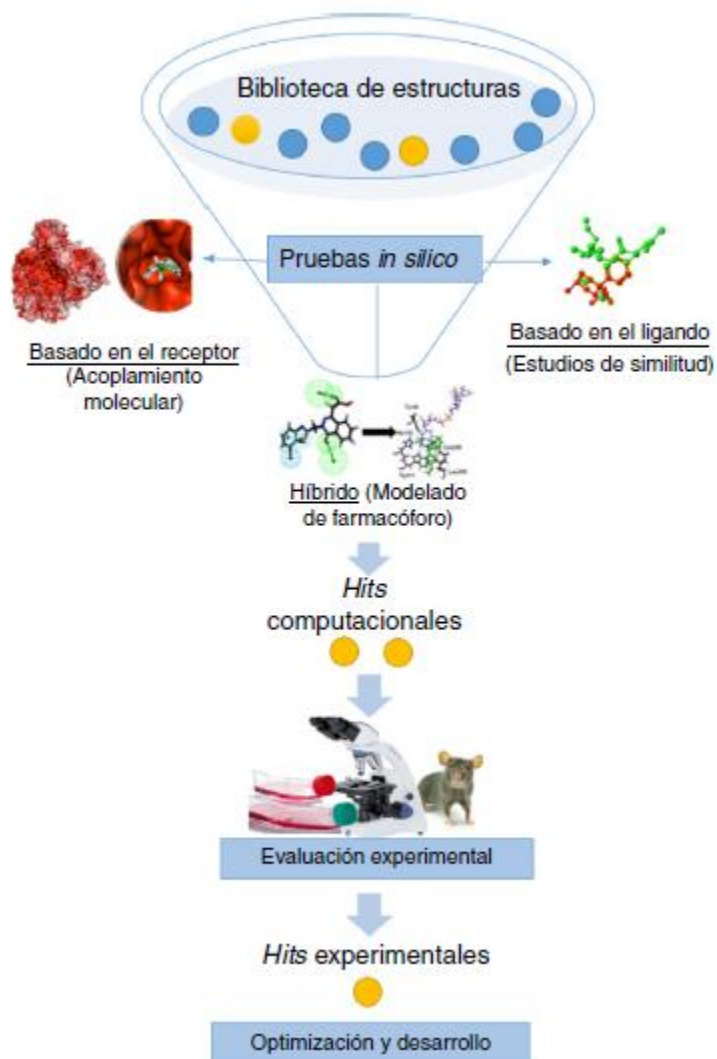
### **Cribado virtual**

Saldívar (2016) hace referencia a que el cribado virtual es un filtrado computacional (*in silico*) de moléculas para seleccionar candidatos i.e., *hits* computacionales, para su evaluación experimental. De esta manera, el cribado virtual reduce significativamente el número de ensayos biológicos que se harían si no hubiera una selección de compuestos. Sin embargo, es un proceso predictivo que debe integrarse con ensayos experimentales que validen las predicciones de los ensayos *in silico*.

Además, menciona que existen diversos filtros que se utilizan para llevar a cabo el cribado virtual los cuales pueden variar según la complejidad de la base de datos y la información experimental de la que se disponga. Por ejemplo, si se conoce la estructura tridimensional (3D) del receptor, se sugiere un cribado basado en la estructura (acoplamiento molecular). Si solo se conocen los compuestos activos, pero no el receptor, entonces la búsqueda se hace basada en el ligando (similitud molecular). Si se conoce la estructura 3D del receptor y de los compuestos activos, se pueden combinar filtros para facilitar la búsqueda, tales como descriptores

moleculares y propiedades farmacocinéticas, entre otras. Las técnicas para hacer cribado virtual dependen de la información disponible del sistema (Saldívar, 2016, p. 56) (Figura 26).

Figura 26. Representación esquemática del proceso de cribado virtual.



Fuente: Saldívar, Prieto y Medina, 2016.

Tabla 7. Bases de datos públicas que permiten la búsqueda de estructuras químicas y sus principales propiedades.

Nombre	URL	Descripción
Chemspider	<a href="http://chemspider.com/">http://chemspider.com/</a>	Repositorio de moléculas pequeñas
ChEMBL	<a href="https://www.ebi.ac.uk/chembl/">https://www.ebi.ac.uk/chembl/</a>	Repositorio de fármacos y otras moléculas pequeñas
Protein Data Bank	<a href="http://www.rcsb.org/">http://www.rcsb.org/</a>	Repositorio de estructuras cristalográficas de proteínas
PubChem	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	Repositorio de moléculas pequeñas
Drugbank	<a href="http://drugbank.ca/">http://drugbank.ca/</a>	Repositorio de fármacos
ZINC	<a href="http://zinc.docking.org/">http://zinc.docking.org/</a>	Repositorio de moléculas para cribado virtual

Fuente: Elaboración propia, 2021.

### Probabilidad de Éxito en el Desarrollo de Fármacos

Saldívar *et al.* (2016) señalan que, en el desarrollo de fármacos, la mayoría de los compuestos que muestran actividades *in vitro* con las dianas moleculares fallan las pruebas siguientes. Esto se debe frecuentemente a sus pobres propiedades farmacocinéticas y toxicidad. Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta otros procesos fisiológicos y no pueden usarse en forma segura en humanos. Se estima que, de cada 9,000 moléculas biológicamente activas, solo una tiene uso clínico.

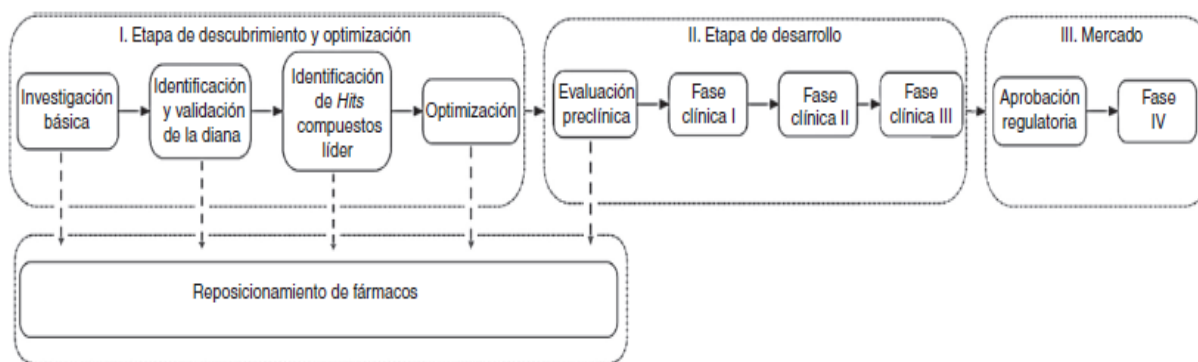
A pesar de que el modelo de desarrollo de fármacos clásico (Figura 27) se sigue aplicando con éxito, no necesariamente es el más eficiente. Cada vez hay mayor evidencia de que un fármaco interacciona con diversos blancos moleculares. En varios casos, el efecto clínico se debe a la interacción con múltiples dianas, dando origen al concepto de polifarmacología. De esta manera, se está modificando el paradigma actual de diseño de fármacos, de un diseño dirigido a una sola diana al diseño dirigido simultáneamente a múltiples blancos terapéuticos. Esta estrategia se conoce como diseño multiobjetivo, y una de las metas es diseñar una «llave maestra» que se una selectivamente a una serie de blancos moleculares que produzcan una respuesta clínica deseada (Saldívar *et al.*, 2016, p.52).

## Fases del Desarrollo de Fármacos

Según Saldívar *et al.* (2016), el desarrollo de fármacos requiere ciertos procedimientos, de los cuales menciona que:

El proceso comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que en algunos casos puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esa enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos se hacen *in vitro* con blancos moleculares aislados de las células. Los compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales que implican ensayos en líneas celulares, en animales y pruebas clínicas en humanos. Los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobados para uso clínico por un agente regulatorio, por ejemplo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos. (p. 52).

Figura 27. Etapas en el desarrollo clásico de un medicamento.



Fuente: Saldívar *et al.*, 2016.

Los ensayos clínicos se diseñan para demostrar los perfiles de seguridad y eficacia de nuevos medicamentos, dispositivos médicos y pruebas diagnósticas en sujetos voluntarios, con la finalidad de sustentar su registro y comercialización. Entender los principios detrás de los estudios clínicos permite valorar la validez y confiabilidad de sus resultados (Bayona y Fajardo, 2012, p. 522).

Una proporción mayoritaria de estudios clínicos es auspiciada por la industria farmacéutica o compañías de biotecnología, pero los hay también auspiciados por organizaciones gubernamentales, como el Instituto Nacional de Salud de los EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos. No se debe dejar de mencionar que los organismos no gubernamentales, los hospitales y las universidades, también contribuyen en el desarrollo de ensayos clínicos (Bayona y Fajardo, 2012, p. 522).

### **Identificación de dianas**

Se sabe que las dianas terapéuticas o dianas farmacológicas son de gran importancia para la eficacia de un fármaco. Peláez (2011) menciona:

La identificación de nuevas dianas terapéuticas en la actualidad no se entiende sin contar con la genómica, la genómica funcional y tecnologías relacionadas, desarrolladas en la última década. Cuando el primer borrador del genoma humano fue publicado en 2010, se saludó este hito desde los medios de comunicación prácticamente como la solución a todas las enfermedades, pasando por alto la extremada complejidad del proceso que resulta en el lanzamiento de un fármaco a la clínica. Es cierto sin duda que la genómica proporciona un potencial para explotar un gran número de nuevas dianas, pero no menos cierto es que ello requiere examinar los más de 30.000 genes que componen nuestro genoma. (p. 37).

Por tanto, el desciframiento del genoma humano puede servir como punto de partida para el desarrollo de nuevas terapias, pero no es de esperar que salgan fármacos al mercado producto de este nuevo conocimiento antes de al menos una década. Entre las estrategias utilizadas hoy día para la identificación de nuevas dianas, destacan los *genome-wide association studies*, la genómica comparada y el análisis diferencial de la expresión génica. Todas ellas utilizan tecnologías de reciente desarrollo, como la hibridación en *microarrays* de DNA, o la secuenciación de alta densidad o ultrasecuenciación (*next-generation sequencing*), que permite secuenciar genomas completos en un tiempo mínimo. En compañía de estos avances, se han tenido que desarrollar herramientas bioinformáticas que permitan interpretar la enorme cantidad de información derivada de la secuenciación de genomas completos (Peláez, 2011, p. 37).

### ***Genome-wide association studies (GWAS)***

De acuerdo con Peláez (2011), un elemento para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas es:

El análisis genético clásico en familias con miembros afectados por ciertas enfermedades ha permitido determinar los genes causantes de un alto número de enfermedades monogénicas (producidas por alteraciones en un solo gen). Ejemplos clásicos serían la enfermedad de Huntington o la fibrosis quística. Sin embargo, pocas enfermedades están causadas por alteraciones en un solo gen, la mayoría son multifactoriales e incluyen asociaciones de múltiples genes (además de cambios epigenéticos y factores ambientales). Los estudios denominados GWAS se basan en el rastreo global del genoma para buscar variantes genéticas asociadas con determinadas patologías. (p. 37).

Peláez (2011) también comenta que habitualmente estos estudios se realizan utilizando análisis de SNP (*single nucleotide polymorphisms*) del genoma, mediante hibridación en DNA *arrays* en plataformas automatizadas, sobre una población relativamente grande de sujetos con una patología, comparados con una población control. Aquellas variantes alélicas más frecuentes a la población con la enfermedad que en la población sana pueden representar genes involucrados en el proceso patológico y por tanto candidatos a dianas. Sin embargo, lo habitual es que la significancia estadística de las asociaciones observadas en este tipo de estudios sea débil, y no siempre (o pocas veces) se puede establecer una relación mecanística entre el gen y la enfermedad (p. 37).

### **Identificación de *leads***

De acuerdo con Peláez (2010), los *leads* son un elemento de importancia en el desarrollo de nuevos fármacos, esto debido a que:

Uno de los puntos centrales del proceso de DDNF es la selección de *leads* (cabezas de serie), o lo que es lo mismo, compuestos seleccionados con actividad sobre una diana terapéutica, que, aunque no han sido optimizados aún, presentan propiedades que les permiten convertirse en precursor de un fármaco. A menudo un *lead* muestra alguna actividad relevante en modelos in vivo, pero no está optimizado en sus propiedades farmacocinéticas ni en su especificidad. La industria farmacéutica puede obtener *leads* para sus proyectos utilizando diversas estrategias. Es habitual que se utilicen múltiples

aproximaciones en un mismo proyecto, seleccionando finalmente aquel lead que presenta propiedades más atractivas.

Asimismo, Peláez (2011) menciona que el término *screening* (cribado) hace referencia al ensayo de un gran número de compuestos de origen sintético o natural, en un test biológico *in vitro* sobre una diana de potencial utilidad terapéutica. Los procesos de DDNF utilizaron estrategias de *screening* desde los años 40 y las décadas siguientes en las que se descubrieron la mayoría de los antibióticos conocidos, si bien las metodologías utilizadas durante esas primeras décadas eran necesariamente rudimentarias y permitían un *throughput* muy modesto.

Además, a principios de la década de los 90 se desarrolló el concepto de *high throughput screening* (HTS) o cribado de alta densidad, como resultado de la conjunción de una serie de factores, incluyendo tanto una serie de avances científicos y tecnológicos que lo hicieron posible, como las necesidades y estrategias de las empresas del sector, relacionadas principalmente con el incremento en el número de dianas terapéuticas accesibles, y el aumento en el tamaño de las colecciones de compuestos (Peláez, 2011).

De la misma forma, Peláez (2011) menciona que los procesos de *screening* suelen resultar en la identificación de una serie de compuestos activos o *hits*, a menudo en un número muy alto. Habitualmente el proceso de *screening* primario se sigue de una evaluación más detallada de los *hits* para determinar sus propiedades biológicas y farmacológicas, que permiten seleccionar de entre ellos los que pueden ser puntos de partida apropiados para un proceso de optimización. Esta caracterización inicial suele incluir, además de datos físico-químicos básicos (solubilidad, polaridad, etc.), ensayos *in vitro* para determinar la potencia sobre la diana primaria, además de su especificidad, utilizando ensayos sobre dianas relacionadas.

Igualmente, se pueden realizar ensayos secundarios sobre líneas celulares, y según los casos ensayos en modelos animales, estimaciones de farmacocinética y estudios de ADME *in vitro* e *in vivo*. Un buen *lead* debe ser potente (aunque a menudo el compuesto más potente no es el mejor), específico, de bajo peso molecular, soluble en agua, estructuralmente sencillo, sin grupos reactivos (epoxi, nitroso, etc.), e idealmente con biodisponibilidad oral. Los criterios para seleccionar un buen *lead* dependen del área terapéutica, en última instancia (Peláez, 2011, p.42).

## Hits

Peláez (2011) hace mención que uno de los puntos centrales del proceso de DDNF es la selección de *leads* o cabezas de serie, o bien, compuestos seleccionados con actividad sobre una diana farmacológica, que, aunque no han sido perfeccionados aún, presentan propiedades que les permiten convertirse en precursores de un fármaco. Frecuentemente un *lead* muestra alguna actividad relevante en modelos *in vivo*, pero no se encuentra optimizado en sus propiedades farmacocinéticas ni en su especificidad. Es habitual que se utilicen múltiples aproximaciones en un mismo proyecto, seleccionando finalmente aquel *lead* que presenta propiedades más atractivas.

## Optimización de *leads*

Peláez (2011) menciona que, sin importar qué tan buenas propiedades posea un *lead*, dichas moléculas son muy rara vez, por no decir nunca, candidatos directos a fármacos, por lo que es necesario un proceso de optimización, esto es, la síntesis de derivados de la molécula original, en rondas sucesivas. En cada una de las rondas de derivatización, las nuevas moléculas son sometidas a un proceso de caracterización biológica y farmacológica, donde los mejores derivados son utilizados para una nueva ronda de modificación, proporcionando, de esta forma, una mejora en todos los aspectos estudiados. Con frecuencia, son necesarios cientos o incluso miles de derivados para llegar a una molécula con las características necesarias para convertirse en auténtico candidato a fármaco.

El tipo de estudios que se realizan sobre los compuestos sintetizados durante los procesos de optimización de *leads* no difieren mucho de los que se aplican en el proceso *hit-to-lead*, aunque pueden tener un grado de complejidad variable en función del estadio en que se encuentre el proyecto. Por razones de costes, este tipo de ensayos se realiza hasta cierto punto de forma secuencial, de manera que los ensayos más costosos (generalmente *in vivo*) se reservan para moléculas que son positivas en ensayos *in vitro* más preliminares. El tipo de ensayos a los que se suele someter los compuestos obtenidos durante un proceso de optimización de *leads* se pueden resumir en las siguientes categorías (Peláez, 2011, p. 43):

1. Ensayos sobre la diana farmacológica

- a. Ensayos *in vitro* (bioquímicos, o en células completas)

- b. Ensayos *in vivo* (modelos animales)
- 2. Efecto sobre dianas relacionadas (especificidad) –habitualmente *in vitro*
- 3. Toxicidad (*in vitro*)
- 4. Farmacocinética e interacciones entre fármacos
  - a. ADME *in vitro*
  - b. ADME *in vivo*

### **Candidatos a fármacos**

Según Zurita *et al.* (2019) al finalizar el proceso de optimización, se alcanza una estructura que tiene las deseadas propiedades farmacológicas y farmacocinéticas, incluyendo no solamente una adecuada actividad sobre la diana *in vitro* y en los modelos animales disponibles, sino una serie de características fisicoquímicas y farmacocinéticas que incluirían una buena solubilidad en agua, una alta biodisponibilidad y características farmacocinéticas aceptables para el régimen de dosificación y la ruta de administración deseada, poco efecto “*first-pass*” (metabolismo tras el primer paso por el hígado), unión moderada a proteínas de plasma (<90%).

También, un mínimo potencial para la modificación covalente de proteínas, generar un número limitado de productos metabólicos y que estos no sean farmacológicamente activos (salvo que se trate de un profármaco) ni químicamente reactivos (por su potencial tóxico), metabolismo catalizado por múltiples isoenzimas de los citocromos CYP450 (y no polimórficas), y un mínimo potencial de inhibición e inducción de CYP450. La molécula resultante de este largo proceso, que constituye el denominado “candidato a fármaco”, todavía debe pasar una serie de estudios antes de llegar al mercado (Zurita *et al.*, 2019).

### **Estudios preclínicos**

El desarrollo de todo fármaco debe partir de lo más básico, es aquí donde entran los estudios preclínicos. Zurita *et al.* (2019) mencionan lo siguiente:

Los resultados experimentales sobre la eficacia y tolerancia en el modelo animal de un nuevo tratamiento apoyan su posterior investigación en humanos. La fase preclínica inicia con la preparación del fármaco, lo cual incluye las pruebas de estabilidad y formulación

de la molécula, hasta las pruebas del metabolismo de la droga en farmacología experimental, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. En este último grupo, los estudios en modelos animales exploran los siguientes rubros (p. 248):

- Toxicología.
- Seguridad de la droga a dosis equivalentes a lo que se puede usar en humanos.
- Farmacodinamia (mecanismos de acción del fármaco, la posible relación con dosis y respuesta clínica).
- Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción del fármaco y sus posibles interacciones con otros medicamentos).

### **Fase I.**

La fase I, según Bayona (2012), es el primer estadio de desarrollo de medicamentos en seres humanos con el fin de evaluar su perfil de seguridad con ensayos de dosis-respuesta en una pequeña muestra de voluntarios sanos. Se evalúa, además, su farmacocinética, sus vías de administración, así como interacciones con alimentos u otros fármacos. La solicitud para acceder a ensayos fase I debe incluir datos químicos y de manufactura, resultados de pruebas en animales, el propósito de probar una nueva droga, estrategias para la protección de voluntarios y un plan para el desarrollo clínico. Esta solicitud es conocida como IND (nuevo fármaco en investigación, por sus siglas en inglés) por la FDA.

De acuerdo con Magos y Lorenzana (2009), para la fase I se debe tomar en cuenta que:

Los estudios son realizados principalmente en un pequeño grupo de voluntarios sanos (80-120), por investigadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos. Los objetivos principales de esta fase son: a) revisar la seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos, b) la tolerabilidad al establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras y c) la farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio. En ocasiones en esta fase, las pruebas son realizadas en voluntarios enfermos, sobre todo cuando se espera toxicidad del fármaco, como ocurre con los agentes antineoplásicos, y no es ético exponer a voluntarios sanos a efectos tóxicos predecibles. En la fase I las pruebas no son ciegas, es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando.

## **Fase II.**

Magos *et al.* (2009) mencionan que después de obtener los resultados confiables en la fase I, el fármaco es estudiado por primera vez en pacientes con una enfermedad determinada a tratar. Los estudios de la fase II buscan, en forma de estudios experimentales aleatorizados, valorar la eficacia del nuevo fármaco en el tratamiento para la enfermedad para el cual fue diseñado. En esta fase el fármaco es administrado a un número reducido de pacientes (20-80) con la enfermedad, con personal calificado para determinar la eficacia y seguridad del fármaco.

Además, Magos *et al.* (2009) explican que, en esta fase, el personal debe estar familiarizado con la patología que se está tratando; además, se diseña un estudio ciego, en donde los pacientes desconocen el tratamiento. Además de este grupo, se incluye otro grupo que recibe el fármaco de referencia. Probablemente, esta es la fase de la prueba más crucial en el desarrollo y la evaluación de un nuevo fármaco. La decisión para proceder con ensayos clínicos en grandes poblaciones se toma en esta fase que emplea un número limitado de pacientes. La carencia de eficacia clínica es una razón común para continuar el estudio.

Zurita *et al.* (2019) mencionan que esta fase del estudio se lleva a cabo para evaluar el uso terapéutico específico del fármaco, donde se consideran las dosis óptimas, su frecuencia, la mejor vía de administración y la seguridad de su uso. Estos ensayos también son conocidos como “exploratorios”, ya que se realizan bajo condiciones muy estrictas. Los participantes son voluntarios y con criterios de selección rigurosos, de ahí que estos estudios sean considerados poco aplicables en la práctica clínica habitual. Uno de los aspectos clave de los estudios fase II son las medidas sobre la eficacia del tratamiento, las cuales, en su mayoría, corresponden a los síntomas, o bien, a sustitutos de los efectos clínicos importantes. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos por analizar son los más relacionados con la droga en evaluación.

## **Fase III.**

También, Zurita *et al.* (2019) mencionan que una vez hayan finalizado los ensayos de fase I y II, donde se haya demostrado la eficacia y la seguridad del fármaco, se realizará un ensayo de fase III con un número mayor de pacientes, siendo este el último paso antes de que se apruebe para el uso comercial. Los estudios de esta fase son de grandes dimensiones, ya que en él pueden participar decenas de miles de personas.

Un mismo ensayo se desarrolla en distintos centros hospitalarios o en distintos países, esto quiere decir que es multicéntrico y multinacional. Con el fin de evitar sesgos, los participantes del estudio se asignan de forma aleatoria a uno de los dos grupos en estudio, el fármaco en evaluación o el placebo (si se trata de averiguar la eficacia) u otro tratamiento similar (cuando el objetivo es la efectividad), de tal forma que se certifican que los grupos sean comparables y homogéneos. De ser posible, el estudio debería ser doble ciego, esto quiere decir que ni los investigadores ni los participantes conocen quién recibe cada tratamiento.

Además, Zurita *et al.* (2019) hacen mención de que, a diferencia de las fases previas, la selección de participantes para la fase III es menos estricta, por lo que esta fase se asemeja más a la población que potencialmente utilizará el fármaco normalmente. Asimismo, en la fase III, las variables de eficacia y efectividad se enfocan con mayor precisión a las variables clínicas relevantes y no a los síntomas o subrogados, como ocurre en la fase II, esto ocurre porque los estudios de fase III tienen una mayor duración, lo cual repercute en el aspecto de seguridad. Por esta razón, el número de participantes es mayor que en las fases anteriores, así se podrán documentar una mayor cantidad de efectos adversos. También es posible que ciertos efectos secundarios graves se identifiquen y se deba detener el estudio.

Estos ensayos deben ser regulados de forma constante para asegurar el bienestar de los participantes. Magos y Lorenzana (2009) señalan que:

El proceso completo de los ensayos clínicos se realiza apegado a guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización por sus siglas en inglés (ICH) International Conference on Harmonization, en las cuales se logra un acuerdo sobre una buena práctica clínica. Estas guías contienen una mezcla de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir, registrar e informar acerca de estudios clínicos. Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica aseguran que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados, pero sobre todo son creíbles. Por esta razón las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos. (p. 262).

Asimismo, Magos y Lorenzana (2009) mencionan que las guías de las buenas prácticas clínicas mantienen las normas unificadas entre la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos,

para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras en esas jurisdicciones. Con este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano.

Cuando el patrocinador está convencido de que los datos obtenidos en la fase III justifican que el fármaco sea aprobado como eficaz y seguro para su uso comercial, se solicita la aplicación de un nuevo fármaco en los Estados Unidos, donde es la FDA la que aprueba y otorga la aplicación NDA (por sus siglas en inglés *New Drug Application*). El expediente para la aplicación del NDA debe contener una extensa y detallada compilación de datos preclínicos y clínicos que hayan sido colectados desde el descubrimiento del nuevo fármaco (Magos *et al.*, 2009).

Igualmente, Magos *et al.* (2009) aclaran que las agencias regulatorias requieren muestras del fármaco en estudio, el etiquetado y el inserto del envase que lo acompañará en todos los embarques a médicos y farmacias. Todo ello para satisfacer las normas de manufactura, y proveer al público las guías aprobadas por las agencias regulatorias sobre cómo utilizar el nuevo medicamento.

#### **Fase IV.**

Esta es la última fase y corresponde a los estudios después de comprobar la eficacia (y efectividad) y seguridad de un fármaco, el cual incluso ya se comercializó. El principal objetivo de estos estudios es investigar la seguridad, ya que se emplean en la práctica médica habitual, lo cual implica que se utilizan en pacientes con condiciones mucho menos estrictas que en los ensayos clínicos controlados (ECA) de las fases II y III. Por lo tanto, los objetivos principales que se consideran en la fase IV son la detección de efectos secundarios a largo plazo y en un mayor número de pacientes, efectos del fármaco sobre una o más patologías en particular, efectos en pacientes con condiciones que fueron excluidas desde los estudios de la fase III, además de estudios de morbilidad y mortalidad (Zurita *et al.*, 2019, p. 250).

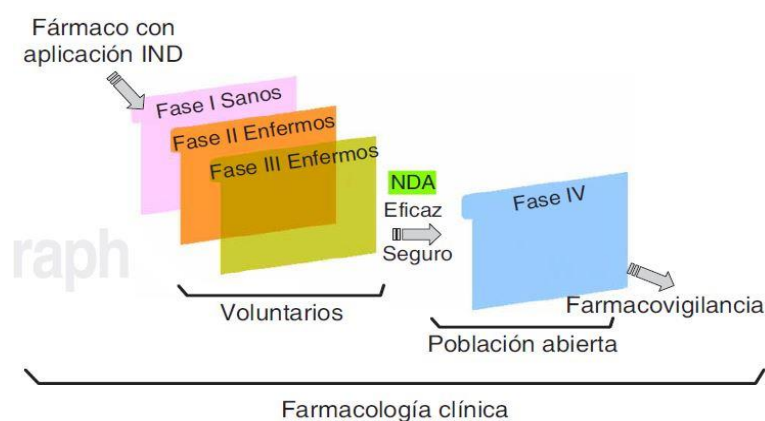
Asimismo, Zurita *et al.* (2019) mencionan que, de esta forma, los resultados de las investigaciones en la fase IV proporcionan evidencia principalmente para garantizar o refinar aún más la seguridad de los medicamentos aprobados. No obstante, también se utiliza esta fase para estudiar nuevas indicaciones del producto, tratamiento en diferentes poblaciones, interacciones con otros fármacos, o bien, diferentes formas de dosificación. En este contexto, cuando en esta

fase de estudio se identifica algún efecto adverso no detectado previamente, entonces se pueden generar estudios fase I, II o III para determinar aspectos de farmacología, toxicología o nuevas indicaciones terapéuticas.

Magos y Lorenzana (2009) menciona que la responsabilidad del patrocinador y de las agencias regulatorias sobre el medicamento aprobado, no termina con la comercialización y venta del producto, sino que continúa durante todo el periodo de su uso clínico. Aunque no hay una definición aceptada sobre la fase IV, este término comúnmente se aplica a todos los aspectos de investigación que son posteriores al otorgamiento de la aplicación NDA, y a la disponibilidad del nuevo fármaco para su extenso uso clínico en población abierta.

Pero más importantemente, en esta fase se aborda una vigilancia continua de la seguridad del nuevo medicamento en las condiciones reales de uso en un gran número de pacientes y es de gran importancia que el patrocinador informe a las agencias regulatorias cada tres meses, durante el primer año, cada seis meses durante el segundo, y posteriormente cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo medicamento, sobre la cantidad de medicamento distribuido y anuncios de los mismos, sobre los efectos colaterales, daños, reacciones alérgicas o tóxicas y fracasos que ha tenido el nuevo medicamento para ejercer su acción farmacológica esperada (Magos *et al.*, 2009, p. 262).

Figura 28. Las cuatro fases secuenciales en los estudios clínicos de nuevos fármacos.



Fuente: Magos y Lorenzana, 2009.

Tabla 8. Comparación de los ensayos clínicos en las diferentes fases del desarrollo de fármacos.

Características de los ensayos	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Diseño de estudio	Descriptivo (un grupo)	Comparativo, de preferencia ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Descriptivo, comparativo
Población	Sujetos sanos	Pacientes con criterios selección estrictos*	Pacientes con criterios menos estrictos	Todo tipo de pacientes
Grupo de comparación	No hay	Placebo	Placebo o fármaco similar	Puede no haber, o contra fármaco similar
Objetivo principal	Seguridad	Seguridad y eficacia	Eficacia, efectividad, seguridad	Seguridad
VARIABLES DE EFICACIA	No hay	Síntomas y subrogados	Datos relevantes desde el punto de vista clínico	Datos relevantes desde el punto de vista clínico
VARIABLES DE SEGURIDAD	Eventos adversos comunes	Eventos adversos comunes	Eventos adversos menos comunes	Todos los eventos adversos
Duración	Corta (semanas)	Corta (semana, meses)	Larga (meses, años)	Corta o larga
Número participantes	80-120	Centenas	Centenas, miles	Miles

\*Particularmente con múltiples criterios de exclusión.

Fuente: Zurita, Barbosa y Villasís, 2019.

### Fármacos “huérfanos”

Con este nombre se designa a los fármacos que se investigan para aplicarlos en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes. La complejidad de la enfermedad tratada, y el limitado potencial de consumo que tendrá el fármaco huérfano, hacen difícil la investigación, el desarrollo y la venta de estos productos. Por tales motivos, la FDA mantiene una oficina que brinda especial asistencia y da concesiones a científicos interesados en desarrollar y obtener la aplicación de un nuevo fármaco huérfano (Magos y Lorenzana, 2009, p. 263).

### *Machine Learning* (Aprendizaje Automático)

#### Generalidades

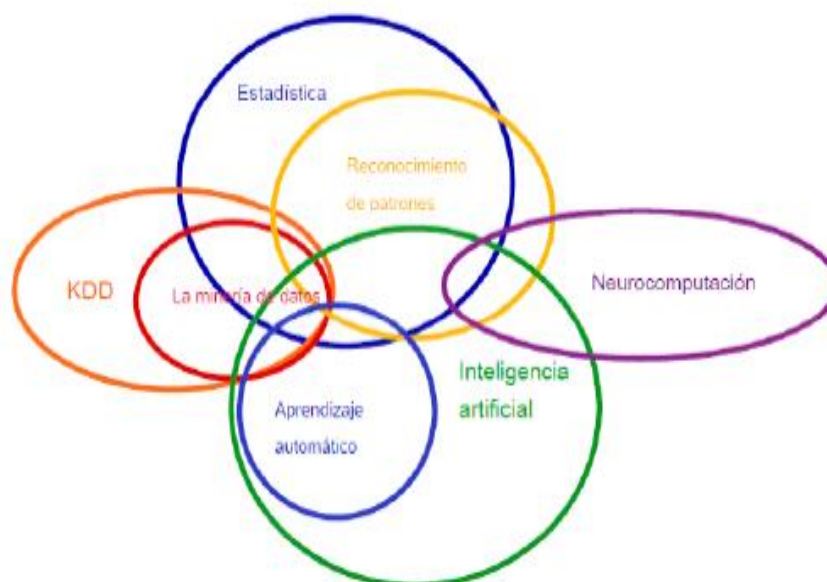
Sucasaire, Ortega y Jenson (2020) definen *Machine Learning* como: “Armar programas informáticos utilizando una data historia con la finalidad de resolver problemas de forma autónoma haciendo que el programa cada vez se desenvuelva de manera más eficiente a través de

su propio conocimiento”. Es pertinente decir que el ML es un campo constante de innovación, desarrollo y evolución.

Núñez, Armengol y Sánchez (2018) describen *Machine Learning* de la siguiente manera:

El concepto de Machine Learning (ML) o «aprendizaje máquina» data de mediados del siglo XX, y se definió ya en un artículo de Samuel de 1959 como un apartado de la IA que usa técnicas estadísticas y algoritmos computacionales para proporcionar a los ordenadores la capacidad de «aprender», es decir, mejorar sus resultados en una tarea específica tras procesar datos en suficiente cantidad y sin unas instrucciones explícitas externas (y por tanto potencialmente sesgadas) proporcionadas por el programador. El ámbito del ML está estrechamente relacionado con otros campos, como la simulación y el modelado, la optimización de sistemas y la estadística. En todos ellos se emplean de manera intensiva técnicas matemáticas comunes que requieren entrenamiento específico.

Es necesario definir algunos conceptos básicos en este momento. Debemos utilizar un formato conocido como «*dataframe*» para trabajar con los datos en ML. Un *dataframe* es una matriz donde cada fila corresponde al fármaco en estudio y cada columna a una de las variables a estudiar (Núñez, Armengol y Sánchez, 2018, p. 5).

Figura 29. Componentes de *Machine Learning*.

Nota: Inteligencia artificial: son tecnologías ascendientes cuyo objetivo es el aprendizaje de las máquinas mediante la experiencia. Estadística: se basa en consecuencias probabilísticas. KDD: es un método de procesos aplicativos que tiene como función encontrar un modelo explicativo de forma auténtica, eficaz y comprensible. Este modelo debe ser capaz de obtener información válida y útil en grandes cantidades de datos informáticos. En el proceso KDD contiene cinco etapas. Minería de datos: se considera que es el núcleo de KDD debido a que cumple funciones como la selección de *Big Data*, la elección de modelo y aplicaciones de algoritmos.

Fuente: Sucasaire, Ortega y Jenson, 2020.

Según Medina, de Gortari y Naveja (2015), las bases de datos de compuestos, incluyendo las que contienen información de actividad biológica, forman parte muy importante del descubrimiento y desarrollo de fármacos. Estas bases de datos pueden contener información de hasta millones de estructuras con datos de actividad biológica y son parte de lo que se denomina *big data*. De esta manera, la minería eficiente de datos de estas colecciones requiere de métodos informáticos que forman parte de lo que se llama «quimioinformática». Hay diversas definiciones de este campo del conocimiento, pero todas ellas tienen en común el manejo de información química con métodos de cómputo. Respecto al manejo de bases de datos, la quimioinformática se emplea para analizar cuantitativamente la diversidad química, la visualización del espacio químico y el contenido y diversidad de núcleos base, entre otras aplicaciones.

Por otra parte, Núñez *et al.* (2018) indican que, para poder hacer uso de las técnicas de BDA y ML, es necesario dominar al menos algunos de los lenguajes de computación estadística para análisis (R, Python o Java), dominar SQL (de sus siglas en inglés *Structured Query Language*) como herramienta de consulta de bases de datos y saber utilizar las bibliotecas de código que se utilizan en este campo. En el apéndice de material suplementario puede verse una breve reseña del *software* más utilizado.

## **Minería de datos**

Niño e Illarramendi (2015) mencionan que la minería de datos o *data mining* se basa en la extracción de conocimiento (patrones, tendencias, modelos) en bancos de datos, enfocado a un análisis de tipo predictivo. El concepto de *Knowledge Discovery in Databases* (KDD) comprende un área similar. En muchas ocasiones se usan indistintamente, aunque también se usa el término *Data Mining* para referirse específicamente a la etapa analítica dentro del KDD.

## **Deep Learning (DL) o aprendizaje profundo**

Lipinski, Maltarollo, Oliveira, da Silva y Honorio (2019) describen *Deep Learning* de la siguiente manera:

Los métodos de aprendizaje profundo o *Deep Learning* se pueden describir como una clase de técnicas de aprendizaje de representación que son capaces de descubrir, a partir de los datos brutos, representaciones de múltiples niveles de complejidad creciente mediante la composición de modelos no lineales. En esta estructura, cada módulo de un nivel transforma su entrada en una representación superior y más abstracta. En este contexto, el término "profundo" se asocia al número de capas de la red: cuantas más capas, más profunda es la red. El aprendizaje multitarea para arquitecturas profundas también ha sido de gran interés en muchas aplicaciones de dominio debido a su capacidad para generalizar modelos predictivos a nuevos escenarios. (p. 2).

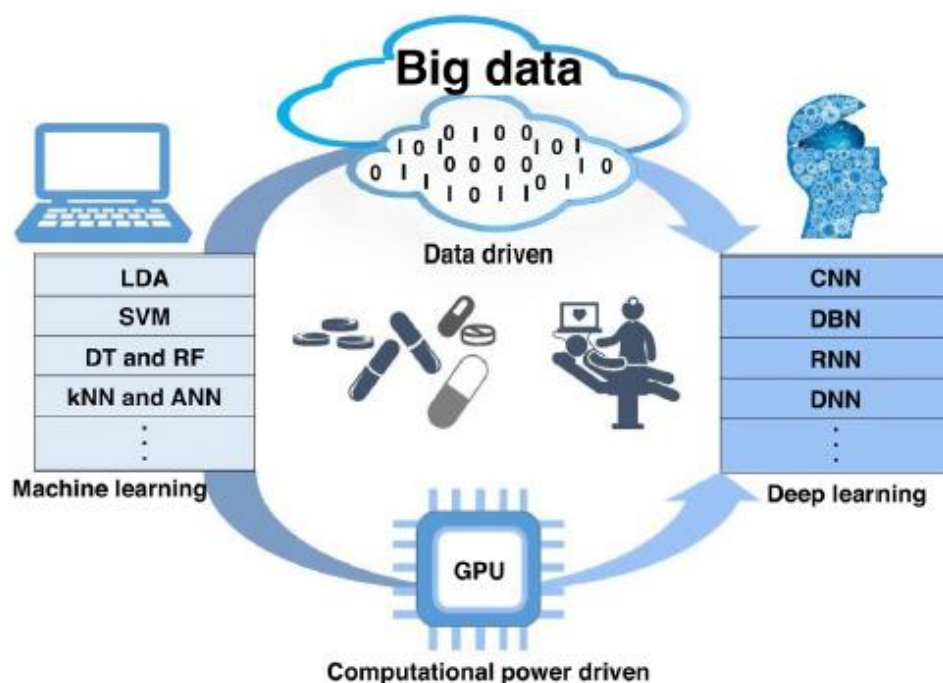
También, Lipinski *et al.* (2019) menciona que, en el descubrimiento del fármaco, DL ha demostrado ser eficaz en el manejo de grandes bibliotecas químicas para proporcionar modelos computacionales predictivos, así como para modelar varias propiedades de fármacos candidatos, demostrando ser una herramienta muy relevante en la detección virtual y las relaciones cuantitativas estructura-actividad. En ingeniería de proteínas, DL se puede aplicar para explorar

estructuras y funciones de proteínas, donde simula interacciones entre ellas o con otras moléculas.

Además, DL también se ha utilizado para predecir varios criterios de valoración diferentes relacionados con la química medicinal. De la literatura, se han encontrado varios estudios sobre modelos para predecir interacciones proteína-ligando, puntuar posturas de acoplamiento y realizar proyecciones. Parámetros farmacocinéticos y de toxicidad, como la solubilidad acuosa y toxicidades específicas, también se han encontrado como propiedades objetivo en estudios de predicción utilizando modelos DL. Por lo tanto, las aplicaciones de DL se pueden clasificar en estudios basados en ligandos y estructuras, así como en predicciones de interacción ligando-objetivo (Lipinski *et al.*, 2019, p. 3).

### ***Big data***

Núñez *et al.* (2018) mencionan que una alternativa al uso exclusivo de datos recogidos de manera ortodoxa es la utilización de las técnicas de *Big Data* (*Big Data Analysis*, BDA), las cuales ofrecen la detección de la estructura y el conocimiento subyacente en cantidades ingentes de información, incluso aunque aparentemente no esté estructurada. Por otra parte, mencionan que a *Big Data* se les considera a conjuntos de datos caracterizados por un volumen tan grande y una variedad tan amplia en su estructura, que hace necesario el uso de tecnología y métodos analíticos específicos para su procesamiento y transformación en conocimiento o valor (Figura 30).

Figura 30. Funcionamiento de *Big Data*.

Fuente: Zhang *et al.*, 2017.

### ***Linear discriminant analysis (LDA)***

El análisis discriminante lineal o LDA, es un método de aprendizaje automático supervisado que es adecuado para trabajar con pequeños conjuntos de datos. LDA es un clasificador que considera una ecuación lineal para maximizar la distancia entre clases y minimizar la distancia dentro de la clase. La LDA se ha utilizado para predecir interacciones farmacológicas, identificar nuevos compuestos y detectar eventos adversos de medicamentos, entre otros. Aunque LDA es un enfoque simple, la combinación de LDA y descriptores novedosos todavía se considera un método de modelado poderoso (Zhang *et al.*, 2017, p. 1681).

### ***Support vector machines (SVM)***

Chen, Rensi, Torng y Altman (2018) mencionan que *support vector machine*, o máquina de vectores de soporte (SVM), es un algoritmo de aprendizaje automático que analiza datos para el análisis de clasificación y regresión. SVM es un método de aprendizaje supervisado que analiza los datos y los clasifica en una de dos categorías. *Support vector machine* genera un mapa de los datos ordenados con los márgenes entre los dos lo más separados posible. Los SVM se

utilizan en la categorización de textos, la clasificación de imágenes, el reconocimiento de escritura a mano y en las ciencias.

Zhang *et al.* (2017) mencionan que se propusieron máquinas de SVM por su capacidad para tratar con variables de alta dimensión en pequeños conjuntos de datos. Para problemas lineales, el modelo SVM separa diferentes categorías mapeando puntos en el espacio para maximizar el margen entre diferentes clases de puntos. Para problemas no lineales, las SVM utilizan el mapeo del núcleo y transforman conjuntos de datos no lineales en un espacio de características de alta dimensión para fines de clasificación lineal. La SVM se ha aplicado ampliamente para diversos fines de modelado en el descubrimiento de fármacos (p. 1681).

### ***Decision trees (DT)***

Los árboles de decisión o DT son un enfoque de aprendizaje automático transparente e interpretable. Generalmente, hay dos pasos esenciales para la construcción de árboles de decisión: seleccionar atributos y podar. Primero, los atributos de la molécula se seleccionan como una "prueba" en una molécula. Los atributos seleccionados se ven como nodos internos; la rama representa el resultado de la 'prueba' y el nodo hoja representa una clasificación etiqueta de instalación. En segundo lugar, para evitar un ajuste excesivo y disminuir la complejidad del árbol, se utilizan algoritmos de poda para recortar el árbol generado (Zhang *et al.*, 2017, pp. 1681-1682).

### ***Random forest (RF)***

El bosque aleatorio o *random forest* (RF) es un enfoque de modelado de conjuntos que opera mediante la construcción de múltiples DT como aprendices base. Introduciendo una selección aleatoria de características y la idea de 'empaquetar', cada aprendizaje base aumenta aún más los nodos de 'prueba' y es entrenado por subconjuntos muestreados aleatoriamente en lugar del conjunto de datos original. El resultado final es una puntuación de consenso de todos los productos de DT individuales. En comparación con los DT, es menos probable que la RF sobreajuste los datos. La RF se ha utilizado ampliamente para la clasificación de la bioactividad, modelado de toxicidad, predicción de la afinidad de unión proteína-ligando, y la identificación del objetivo del fármaco, entre otros (Zhang *et al.*, 2017, p. 1682).

***k nearest neighbor (kNN)***

El *k* vecino más cercano (kNN) o *k nearest neighbor* es un algoritmo no supervisado para clasificación y regresión. En la mayoría de los casos, kNN se usa para clasificaciones que operan contando la clase de kNN en el espacio de características. Por lo tanto, el algoritmo kNN es uno de los más simples y fáciles de realizar de todos los algoritmos de aprendizaje automático, y normalmente está integrado con otros algoritmos de selección de características (Zhang *et al.*, 2017, p. 1682).

***Naïve Bayes (GNB)***

Ting *et al.* (2011) describe el clasificador GNB de la siguiente manera:

El clasificador Naïve Bayes es la instancia más simple de un clasificador probabilístico. La salida  $\Pr(C|d)$  de un clasificador probabilístico es la probabilidad de que un documento  $d$  pertenezca a una clase  $C$ . Cada documento contiene términos a los que se les dan probabilidades basadas en su número de ocurrencias dentro de esos documentos en particular. Con la capacitación supervisada, Naïve Bayes puede aprender el patrón de examinar un conjunto de documentos de prueba que han sido bien categorizados y, por lo tanto, comparar los contenidos en todas las categorías mediante la construcción de una lista de palabras y su aparición. Por lo tanto, dicha lista de ocurrencia de palabras se puede utilizar para clasificar los nuevos documentos en sus categorías correctas, de acuerdo con la probabilidad posterior más alta. (p. 40).

Tabla 9. Métodos o clasificadores de aprendizaje automático.

Métodos	Descripción
Aprendizaje supervisado	
Análisis de regresión múltiple	Un proceso estadístico para encontrar relaciones entre variables dependientes y una o más variables independientes.
k-nearest neighbor	Un aprendizaje basado en instancias donde un objeto es clasificado por la regla de la mayoría entre su vecino más cercano k, donde k es un número entero.
Naive bayes	Un enfoque probabilístico que utiliza la probabilidad previa y la regla de Bayes para predecir la pertenencia asumiendo la independencia de la característica.
Random forest	Una técnica de clasificación basada en el conjunto de múltiples árboles de decisión y reglas de votación por mayoría.
Neural network and deep learning	Un método de aprendizaje basado en modelos que aprende de los datos de entrada basados en capas de neuronas conectadas que constan de capas de entrada, múltiples capas ocultas (para aprendizaje profundo) y capas de salida.
Support vector machine	Un método estadístico que mapea datos en un espacio de alta dimensión para identificar un hiperplano de menor dimensión que maximiza la separación de datos utilizando un núcleo no lineal. Esto se logra maximizando los márgenes entre hiperplanos conocidos como vectores de soporte.
Aprendizaje sin supervisión	
k-means clustering	Un método de clasificación que clasifica los datos en k grupos minimizando las distancias dentro del grupo al centroide.
Hierarchical clustering	Un método de clasificación que construye una jerarquía de conglomerados por agrupamiento aglomerativo, por ejemplo, fusionando conglomerados más pequeños o agrupando con divisiones, por ejemplo, dividiendo un conglomerado grande en otros más pequeños.
Principal componente de análisis	Un método estadístico que utiliza un procedimiento ortogonal para transformar un conjunto de características correlacionadas en nuevas variables independientes llamadas componentes principales.
Independent component analysis	Un método estadístico que separa una salida multivariable en componentes aditivos estadísticos independientes.

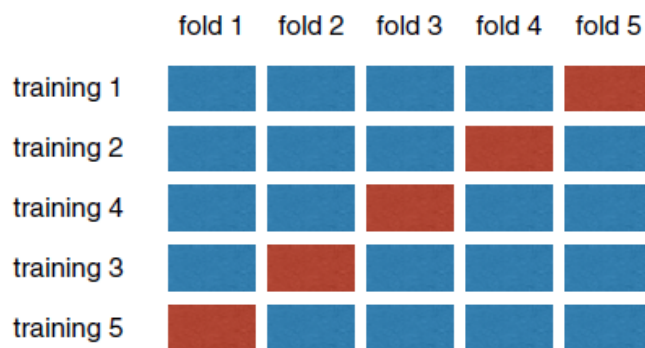
Fuente: Chen *et al.*, 2018.

### ***Cross Validation y overfitting (sobreajuste).***

De acuerdo con Kramer (2016), un problema que puede ocurrir durante el entrenamiento de un método es el sobreajuste. El sobreajuste (*overfitting*) significa que un modelo se ajusta bien a los datos de entrenamiento, pero no logra la misma precisión en un conjunto de datos de prueba independiente. La validación cruzada (*cross validation*) es un método para evitar el sobreajuste. La idea de la validación cruzada es dividir las observaciones en  $N$  conjuntos de entrenamiento, validación y prueba. El conjunto de entrenamiento se utiliza como base para el aprendizaje de algoritmos dado un conjunto de parámetros potenciales. El conjunto de validación se utiliza para evaluar el modelo dado el conjunto de parámetros. El modelo optimizado finalmente se evalúa en un conjunto de prueba independiente que no se ha utilizado para el entrenamiento y la validación del modelo.

La minimización del error en el conjunto de validación es la base de la fase de entrenamiento. Una estrategia avanzada para evitar el sobreajuste es la validación cruzada  $n$  veces que repite el proceso de aprendizaje  $n$  veces con diferentes conjuntos de entrenamiento y validación. Por este motivo, el conjunto de datos se divide entre  $n$  conjuntos disjuntos (Figura 31, para  $n = 5$ ). En cada paso, el modelo emplea  $n - 1$  conjuntos para el entrenamiento y se evalúa en el conjunto de validación restante. El error se agrega para seleccionar los mejores parámetros para el modelo en todos los conjuntos de validación y se utiliza para calcular la puntuación de validación cruzada. La ventaja de este procedimiento es que todas las observaciones se han utilizado para entrenar el modelo y no solo un subconjunto de un pequeño conjunto de datos (Kramer, 2016, pp. 38-39).

Figura 31. Ejemplo de una validación cruzada o *cross validation* con un N=5.



Fuente: Kramer, 2016.

Nota: en cada caso, el cuadro rojo representa el conjunto de datos de prueba y los azules de entrenamiento.

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### Enfoque de la Investigación

Esta investigación es de carácter mixto, es decir, posee tanto características cualitativas como cuantitativas. Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), los métodos mixtos representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio

El enfoque cualitativo de la investigación se basa en la búsqueda y recolección de información referente a las tres enfermedades crónicas en estudio, la hipertensión, la *diabetes mellitus* y las dislipidemias, tales como los factores de riesgos, la fisiopatología, los efectos patológicos adversos y sus tratamientos. Por su parte, el enfoque cuantitativo está basado en el entrenamiento de una base de datos mediante herramientas computacionales de *Sci-kit-learn*, *Google-Colabs* y el uso de diversos clasificadores, utilizando las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción de los fármacos empleados para el tratamiento de dichas patologías, con el fin de predecir efectos antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipidémicos en nuevas moléculas con posible acción farmacológica.

### Diseño de Investigación

Según Abreu (2012), la investigación exploratoria secuencial tiene como objetivo examinar o explorar un problema de investigación poco estudiado o que no ha sido analizado antes. Por esa razón, ayuda a entender fenómenos científicamente desconocidos, poco estudiados o nuevos, apoyando en la identificación de conceptos o variables potenciales, identificando relaciones posibles entre ellas. Además, ayuda a conocer y mejorar el conocimiento sobre los fenómenos de estudio para explicar mejor el problema a investigar. Tiene la posibilidad de partir o no de hipótesis previas. La investigación exploratoria estudia a las variables o factores que podrían estar relacionados con el fenómeno en estudio, y termina cuando existe una clara idea de las variables relevantes y cuando ya se tiene información suficiente sobre el tema.

La investigación posee un diseño exploratorio secuencial, ya que se debe recopilar y analizar la información necesaria sobre las enfermedades crónicas en estudio, como las

propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción, así como de las herramientas computacionales (*Sci-kit-learn* y *Google-Colabs*) para la realización de la investigación. De igual manera, luego de entrenar el sistema computacional y ponerlo a prueba, es necesario el análisis de los datos obtenidos en la investigación.

### Categoría de Análisis

Tabla 10. Unidades de análisis.

Objetivo específico	Unidad de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Describir los efectos patológicos adversos que producen la hipertensión, la <i>diabetes mellitus</i> y las dislipidemias en el ser humano, y sus tratamientos.	Efectos patológicos adversos.	Son los efectos negativos que causan las enfermedades en el organismo (Elaboración propia, 2020).	Artículos científicos
Entrenar un modelo de minería de datos ( <i>machine learning</i> ) mediante herramientas computacionales de <i>Sci-kit-learn</i> y <i>Google-Colabs</i> que permita el análisis del potencial farmacológico de nuevas moléculas para el tratamiento de hipertensión, <i>diabetes mellitus</i> y las dislipidemias en el ser humano.	Modelo de minería de datos ( <i>machine learning</i> ).  Potencial farmacológico.	Arquetipo o punto de referencia para imitar o reproducir (RAE, 2020).  <i>Machine learning</i> utiliza técnicas estadísticas y algoritmos computacionales para hacer que las computadoras "aprendan" (Núñez, 2018).  Posible actividad o acción terapéutica de una molécula (Elaboración propia, 2020).	Herramientas computacionales de <i>Sci-kit-learn</i> y <i>Google-Colabs</i>

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Tabla 11. Cuadro de operacionalización de variables.

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
Desarrollar una base de datos mediante herramientas computacionales de <i>Sci-kit-learn</i> y <i>Google-Colabs</i> con las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción de fármacos utilizados para el tratamiento de hipertensión, <i>diabetes mellitus</i> y dislipidemias en el ser humano.	Base de datos	Conjunto de datos organizado de tal modo que permita obtener con rapidez diversos tipos de información (RAE, 2020).	Las propiedades fisicoquímicas tales como la masa, logP y el área de superficie polar que poseen los fármacos utilizados para el tratamiento de hipertensión, <i>diabetes mellitus</i> y dislipidemias en el ser humano.	Herramientas computacionales de <i>Sci-kit-learn</i> y <i>Google-Colabs</i> .

Fuente: Elaboración propia, 2021.

### Instrumento

La información para realizar esta investigación será obtenida de artículos científicos sobre hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia y *machine learning*, con una publicación no menor a 10 años, así como de herramientas computacionales de *Sci-kit-learn* y *Google-Colabs*, *DrugBank* y *SwissADME*, para la descripción de las enfermedades y el desarrollo de la base de datos para la predicción de efectos antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipidémicos.

### Proceso de recolección y análisis de datos

A partir de una revisión bibliográfica basada en artículos científicos los cuales fueron buscados en Google Académico, con una publicación no menor a 10 años, se hizo una descripción de los efectos patológicos adversos que producen la hipertensión, la *diabetes mellitus*

y las dislipidemias en el ser humano. Google Académico es un buscador de Google especializado en literatura científica o académica, la cual permite de forma sencilla la localización de información.

Posteriormente se procederá a realizar la base de datos con las propiedades fisicoquímicas obtenidas de SwissADME, la cual es una herramienta computacional, la cual ayuda a evaluar moléculas para obtener propiedades fisicoquímicas y drogabilidad, utilizando el código SMILES obtenido de DrugBank; DrugBank es una base de datos con información farmacocinética e interacciones de los fármacos. Los mecanismos de acción se obtuvieron de DrugBank, y los grupos funcionales fueron consultados a un experto en química orgánica

Por último, se procedió a realizar el entrenamiento de la base de datos utilizando las herramientas computacionales de sci-kit-learn y google-colab con ayuda de distintos clasificadores; Random Forest Classifier, K Neighbors Classifier, Naive Bayes, Decision Tree Classifier y Support Vector Classifier.

Esta información fue utilizada para el desarrollo y posteriormente entrenamiento de la base de datos con la intención de esta fuese capaz de reconocer las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción, así como clasificar los fármacos para el tratamiento de la hipertensión, *diabetes mellitus* y dislipidemias.

### ***DrugBank***

*DrugBank* es un recurso web completo y de acceso gratuito que contiene información detallada sobre el fármaco, el objetivo del fármaco, la acción del fármaco y la interacción del fármaco sobre fármacos aprobados por la FDA, así como sobre fármacos experimentales que se encuentran en el proceso de aprobación de la FDA. El contenido rico, de alta calidad y de origen primario que se encuentra en *DrugBank* le ha permitido convertirse en uno de los recursos de medicamentos de referencia más utilizados en el mundo (Wishart *et al.*, 2017, p. D1074).

Además, Wishart *et al.* (2017) mencionan que *DrugBank* es utilizado habitualmente por el público en general, educadores, farmacéuticos, farmacólogos, químicos medicinales, investigadores farmacéuticos y la industria farmacéutica. Desde su primera aparición en 2006, la evolución del contenido y la interfaz de *DrugBank* ha estado dirigida en gran medida por las solicitudes de su diversa comunidad de usuarios y los esfuerzos de docenas de programadores capacitados, expertos en dominios específicos y biocuradores capacitados.

### ***SwissADME***

Daina, Michielin y Zoete (2017) mencionan que, para ser eficaz como fármaco, una molécula potente debe alcanzar su objetivo en el cuerpo en concentración suficiente y permanecer allí en forma bioactiva el tiempo suficiente para que ocurran los eventos biológicos esperados. El desarrollo de fármacos implica la evaluación de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) cada vez más temprano en el proceso de descubrimiento, en una etapa en la que los compuestos considerados son numerosos pero el acceso a las muestras físicas es limitado. En ese contexto, los modelos informáticos constituyen alternativas válidas a los experimentos.

Por otra parte, *SwissADME* es una herramienta que brinda acceso gratuito a un conjunto de modelos predictivos rápidos pero sólidos para las propiedades fisicoquímicas, la farmacocinética, la similitud con los fármacos y la compatibilidad con la química medicinal, entre los que se encuentran métodos de dominio interno como el BOILED-Egg, iLOGP y el radar de biodisponibilidad (Daina, Michielin y Zoete, 2017, p. 1).

### ***Sci-kit-learn***

*Sci-kit-learn* es una biblioteca de aprendizaje automático de código abierto escrita en Python. Permite la integración fácil y rápida de métodos de aprendizaje automático en código Python. La biblioteca *sci-kit-learn* comprende un amplio ancho de banda de métodos para clasificación, regresión, estimación de matrices de covarianza, reducción de dimensionalidad, preprocesamiento de datos y generación de problemas de referencia (Kramer, 2016, p. 45).

### ***Google-Colabs***

*Google Colaboratory*, más comúnmente conocido como "*Google Colab*" o simplemente "*Colab*", es un proyecto de investigación para la creación de prototipos de modelos de aprendizaje automático en potentes opciones de *hardware* como GPU y TPU. Proporciona un entorno de portátil Jupyter sin servidor para el desarrollo interactivo. *Google Colab* es de uso gratuito al igual que otros productos de *G Suite* (Bisong, 2019, p. 56).

### ***Python***

Bisong (2019) menciona que *Python* es uno de los lenguajes preferidos para la ciencia de datos en la industria principalmente debido a su sintaxis simple y la cantidad de paquetes

reutilizables de *Machine Learning/Deep Learning*. Estos paquetes facilitan el desarrollo de productos de ciencia de datos sin atascarse con los aspectos internos de un algoritmo o método en particular. Han sido escritos, depurados y probados por los mejores expertos en el campo, así como por una gran comunidad de desarrolladores de apoyo que contribuyen con su tiempo y experiencia para mantenerlos y mejorarlos.

Los fundamentos de la programación con *Python 3*. Esta sección forma un marco para trabajar con paquetes de nivel superior como NumPy, Pandas, Matplotlib, TensorFlow y Keras. El paradigma de programación se puede adaptar o aplicar fácilmente a lenguajes similares, como R, que también se usa comúnmente en la industria de la ciencia de datos. La mejor manera de trabajar es trabajar a través del código ejecutándolos en máquinas virtuales de DL de Google Colab o GCP (Bigon, 2019, p. 71).

Bisong (2019) explica los puntos básicos para la programación utilizando Python de la siguiente manera:

Básicamente, la programación implica almacenar datos y operar con esos datos para generar información. Las técnicas para el almacenamiento eficiente de datos se estudian en el campo llamado estructuras de datos, mientras que las técnicas para operar con datos se estudian como algoritmos. Los datos se almacenan en un bloque de memoria en la computadora. Piense en un bloque de memoria como un contenedor que contiene datos. Cuando se opera con datos, los datos recién procesados también se almacenan en la memoria. Los datos se manejan mediante el uso de funciones y expresiones aritméticas y booleanas.

Por otro lado, en programación, una ubicación de memoria se llama variable. Una variable es un contenedor para almacenar los datos que se le asignan. El programador generalmente le da un nombre único a una variable para representar una celda de memoria en particular. En Python, los nombres de las variables están definidos por el programador, pero deben seguir una condición de nomenclatura válida de solamente caracteres alfanuméricos en minúscula con palabras separadas por un guion bajo. Además, el nombre de una variable debe tener un significado semántico para los datos almacenados en esa variable. Esto ayuda a mejorar la legibilidad del código más adelante en el futuro (Bison, 2019, p. 72).

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Primeramente, se describirán los resultados de los efectos adversos de la hipertensión, *diabetes mellitus* y dislipidemias, de igual forma que el tratamiento empleado para estas enfermedades.

Los factores de riesgo son puntos de vital importancia en el desarrollo de las enfermedades crónicas, los cuales actúan de forma directa en su desarrollo o agravamiento. Las enfermedades crónicas son un gran problema para los servicios de salud al ser enfermedades de larga duración, además de presentar un elevado índice de mortalidad a nivel mundial. La aparición de estas enfermedades está estrechamente ligada a los factores de riesgo, los cuales son un detonante para estas enfermedades. Algunos como el sedentarismo, el fumado y los hábitos alimenticios son factores ligados al estilo de vida de cada persona, los cuales pueden ser modificados; por su parte, el género, la edad o la etnia son factores innatos de cada ser humano y no se pueden modificar, por lo que se debe estar en control para prevenir la aparición de dichas enfermedades.

Según Urina (2015), la elevación de la presión arterial de forma sostenida y sin control terapéutico constituye en forma importante al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Dentro de las enfermedades asociadas al aumento de la presión arterial, están la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en donde se encuentran los accidentes cerebrovasculares, el infarto agudo de miocardio, así como la insuficiencia renal crónica y la enfermedad arterial periférica. Todas estas enfermedades son causa de defunción. Para ello es importante tratar de manera oportuna a los pacientes con signos de hipertensión arterial (HTA).

La relación con la presión arterial (PA) es muy estrecha, continua y graduada con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV), ya sea accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad arterial periférica (EAP) y todas las causas de muerte cardiovascular. Los niveles elevados de PA producen cambios estructurales en el sistema arterial que afectan órganos, tales como cerebro, corazón, riñón, determinando las principales complicaciones de la hipertensión arterial (HTA), que en orden de frecuencia son: ACV, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca (ICC), ERC y EAP (Tagle, 2018).

Saladin (2013) menciona que la HTA es causante de varias complicaciones:

La hipertensión es la principal causa de insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal. Daña el corazón porque aumenta la poscarga, lo que hace que los ventrículos trabajen más para expeler sangre. El miocardio se agranda hasta un punto (la hipertrofia), pero con el tiempo se vuelve demasiado estirado y menos eficiente. La hipertensión presiona los vasos sanguíneos y desgarrar el endotelio, lo que crea lesiones que se vuelven puntos focales de aterosclerosis. Este empeora entonces la hipertensión y se establece un ciclo de retroalimentación positiva insidioso. (p. 802).

Pérez *et al.*, (2017) hacen mención que el tratamiento farmacológico se indicará acorde a las cifras de presión arterial (PA) y al riesgo cardiovascular (RCV) inicial en cada paciente. Para iniciar y mantener el tratamiento farmacológico se debe tener en cuenta la edad del paciente, sus necesidades individuales y dosis, el grado de respuesta al tratamiento y las enfermedades o factores comórbidos que puedan influir en la respuesta al tratamiento, así como las formulaciones terapéuticas de fácil administración y óptima eficacia para garantizar una mejor adherencia al tratamiento. Las más adecuadas son aquellas que logren reducir las cifras de PA durante las 24 horas.

También, Pérez *et al.* (2017) mencionan que el tratamiento farmacológico en la HTA reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves como el ictus, infarto agudo de miocardio (IMA), insuficiencia cardiaca (IC) y otras muertes cardiovasculares. Además, se conoce que la regresión de la lesión en órgano diana (LOD) como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la microalbuminuria puede ir acompañada de una reducción de las complicaciones mortales y no mortales. Como ya se explicó el enfoque principal en el paciente hipertenso debe estar centrado en su RCV y de esa misma forma la estrategia terapéutica a aplicar.

La *diabetes mellitus* es una patología en constante aumento. Según Hevia (2016), en el mundo había alrededor de 415 millones de personas con *diabetes mellitus*, y se espera que para el 2040 habrá 642 millones de personas padeciendo esta enfermedad en el mundo. La DM incrementa el riesgo de muerte tanto en hombres como en mujeres, las cuales muchas son a causa del gran número de complicaciones que esta patología genera en el cuerpo humano.

La elevada mortalidad de la *diabetes mellitus* es muy preocupante, ya que el número de pacientes con esta enfermedad está en aumento constante, lo cual es un problema para los servicios de salud a nivel mundial. La DM desarrolla muchas complicaciones en el organismo entre las que podemos encontrar la retinopatía, la neuropatía diabética, entre otras. Según Almaguer, Miguel, Reynaldo, Mariño y Oliveros (2012), el 75% de muertes a causa de la *diabetes mellitus* está relacionada con la aterosclerosis. A su vez, mencionan que la diabetes aumenta el riesgo de enfermedad coronaria fatal. También mencionan que la *diabetes mellitus* incrementan el riesgo de muerte en hombre y mujeres entre un 1.5 y 2 veces, de infarto agudo de miocardio entre un 1.5 y 4.5 veces y de trombosis hasta un 6.5 veces, según un estudio realizado con 13105 personas a lo largo de 20 años en *Copenhagen City Heart Study*.

Menéndez *et al.* (2011) menciona que no puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes, y que existen otros factores de riesgo asociados, como dislipemia, hipertensión, obesidad o tabaquismo. Éstos van a condicionar, en gran parte, la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente. Además, mencionan que, tras el inicio del tratamiento, o si se han llevado a cabo modificaciones terapéuticas, es necesario valorar una serie de aspectos, como el control metabólico, mediante la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) con perfiles de glucemia capilar (cuando estén indicados), la tolerancia a las modificaciones realizadas y la evolución de las complicaciones y enfermedades asociadas.

También, según Menéndez *et al.* (2011) la elección del tratamiento va a depender de la potencia para reducir la HbA<sub>1c</sub>, del riesgo de inducir hipoglucemias y del grado de control previo, de la influencia en el peso corporal y de la dislipemia, del impacto preferente sobre la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o enfermedades asociadas que presente el paciente, del riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y del coste. Además, el tratamiento farmacológico inicial variará en función del grado de control previo, la edad, la presencia de enfermedades asociadas y el uso concomitante de otros fármacos.

Las dislipidemias son unas de las principales causas de accidentes cerebrovasculares, esto debido al desarrollo de placas de ateroma en los vasos sanguíneos causadas por el exceso de lípidos en sangre, debido a las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, los cuales, si no son tratados correctamente, pueden ser causa de muerte para el paciente.

Merchán *et al.* definen la hipercolesterolemia de la siguiente manera:

Una de las principales características del hipercolesterolemia (H) es la enfermedad aterosclerótica cardiovascular prematura. Si no se trata adecuadamente la H el riesgo de enfermedad coronaria prematura es significativamente más alto en comparación con aquellos que no tienen la enfermedad. En el caso de los pacientes con H no tratada, el riesgo de eventos cardiovasculares empieza antes de los 20 años y la muerte puede ocurrir antes de los 30 años. Son menos frecuentes las alteraciones en arterias carótidas, renales y femorales. Además, en la H es característico el compromiso de la válvula aórtica y la aterosclerosis de la región supra-aórtica, con la posible oclusión del ostium coronario que puede ocasionarla muerte súbita. (p. 8).

Por otro lado, Guadalajara (2010) menciona que la aterosclerosis es una enfermedad vascular de evolución crónica, dinámica y evolutiva que aparece por el concurso de tres factores principales: disfunción endotelial, inflamación y trombosis, la cual se caracteriza por la oclusión progresiva de las arterias por placas de ateroma. Los factores de riesgo pueden producir disfunción endotelial, lo cual provoca una lesión endotelial, provocando que las plaquetas se adhieran al endotelio vascular, cual da seguimiento a la cascada de la coagulación, formando un tapón en la zona dañada.

Guadalajara (2010) también menciona que, al faltar receptores hepáticos o su disminución, provoca que el colesterol circule en grandes cantidades en el torrente sanguíneo, lo que provoca que penetre en el subendotelio y se acumule en dicho espacio. Esto lleva a que el sistema inmune reconozca estas moléculas como extrañas y las ataque, lo que conlleva un proceso inflamatorio en el subendotelio. Esto provoca la llegada de los linfocitos T a la zona, lo que lleva a la formación de la placa de ateroma. El desprendimiento de la placa de ateroma puede provocar accidentes cerebro- y cardiovasculares.

Según Kuri *et al.* (2013) para el tratamiento específico de la dislipidemia, es conveniente controlar, reducir o eliminar otros factores de riesgo presentes, así como eliminar cualquier otra causa secundaria o bien haber encontrado alguna causa primaria o genética. El esquema general para el tratamiento nutricional y farmacológico de pacientes con dislipidemias, se basará en el valor de lípidos del suero. Los cambios terapéuticos en el estilo de vida del paciente son considerados tratamiento de primera línea para todos los pacientes con dislipidemia. En la

mayoría de los pacientes esto mejorará las concentraciones de lípidos sólo modestamente (reducción del colesterol total). La farmacoterapia debe iniciarse de preferencia en la primera visita, en conjunto con los cambios en el estilo de vida en personas de riesgo alto y en aquellas en quienes los cambios en el estilo de vida no sean efectivos y no alcancen la meta de colesterol LDL.

Por otra parte, Kuri *et al.* (2013) mencionan que, los fármacos deben ser recomendados, cuando no se ha logrado que las intervenciones no farmacológicas controlen la enfermedad, es decir, que no se alcanzaron las metas recomendadas de los lípidos séricos. La disminución en dosis y aun la suspensión de los fármacos estarán sujetas a la prescripción médica, de acuerdo al seguimiento del paciente. La principal recomendación para el tratamiento farmacológico, es que debe ser permanente en pacientes que estén fuera de las concentraciones deseadas de lípidos, hasta que el médico lo considere necesario de acuerdo a su nivel de riesgo cardiovascular y sobre las intervenciones no farmacológicas. La razón del tratamiento farmacológico no es sólo la corrección de las concentraciones de lípidos, sino la reducción del riesgo cardiovascular.

A continuación, se van a describir los resultados obtenidos en el objetivo dos, el cual propone el desarrollo de la base de datos de las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción de los fármacos para el tratamiento de la hipertensión, *diabetes mellitus* y las dislipidemias.

Las propiedades fisicoquímicas y mecanismo de acción de los 73 fármacos encontrados para el tratamiento de la hipertensión, *diabetes mellitus* y dislipidemias, los cuales fueron utilizados para generar una base de datos (Anexo 1).

Para poder realizar el análisis se trabajó en una clasificación de los fármacos en tres niveles (Tabla 12). El nivel 1 es el más general, tenemos los grupos farmacológicos, en el nivel dos tenemos la acción farmacológica y el nivel tres es el más específico y tenemos el sitio de acción, con el fin de conocer si los algoritmos pueden tener buena precisión.

Tabla 12. Clasificaciones de los fármacos según sus grupos farmacológicos, acción farmacológica y sitio de acción.

CLASIFICACIÓN	CLASIFICACIÓN	CLASIFICACIÓN
NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3
C1	C2	C3
GRUPO FARMACOLÓGICO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	SITIO DE ACCIÓN
ANTIHIPERTENSIVOS	DIURÉTICOS	THIAZÍDICOS
		DE ASA
		AHORRADORES DE POTASIO
	INHIBIDORES ADRENÉRGICOS	BLOQUEADORES ALFA 1
		BLOQUEADORES CENTRALES
		BLOQUEADORES BETA 2
		BLOQUEADORES ALFA Y BETA
VASODILADORES	IECA	
	ARAI	
INHIBIDORES DE RENINA	INHIBIDORES DE RENINA	
BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO	FENILALQUILAMINAS	
	DIHIDROPIRIDINAS	
HIPOGLICEMIANTES	SULFONILUREAS	PRIMERA GENERACIÓN
		SEGUNDA GENERACIÓN
	BIGUANIDAS	BIGUANIDAS
	INHIBIDORES DE LA AFA-GLUCOSIDASA	INHIBIDORES DE LA AFA-GLUCOSIDASA
	THIAZOLIDINEDIONAS	THIAZOLIDINEDIONAS
	MEGLITINIDAS	MEGLITINIDAS
INCRETINAS	INCRETINAS	
ISGLT2	ISGLT2	
ANTIDISLIPIDÉMICOS	RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO	RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO
	ESTATINAS	ESTATINAS
	INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL	INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL
	FIBRATOS	FIBRATOS

Fuente: Elaboración propia, 2021.

El total de la base de datos consta de 73 fármacos, dentro de los que se encuentran los utilizados para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y las dislipidemias. Para el tratamiento de la hipertensión, se encontraron un total de 40 fármacos; para el tratamiento de la diabetes, 21 fármacos; y para el tratamiento de las dislipidemias, 12 fármacos en total. Esto indica que el 54.8% de los fármacos son antihipertensivos, el 28.8% son hipoglicemiantes y un 16.4% son antidislipidémicos.

Dentro de los fármacos utilizados para disminuir la presión arterial, se encontró que estos poseen distintas formas para disminuir la presión arterial; de ellos, 13 poseen acción

vasodilatadora, 10 actúan como inhibidores adrenérgicos, nueve de estos fármacos poseen acción diurética, siete de estos fármacos actúan bloqueando los canales de calcio, y por último, un fármaco es inhibidor de la renina (Tabla 13).

Tabla 13. Principios activos y función de los fármacos antihipertensivos.

Diuréticos	De asa: Bumetanida, Furosemida y Torasemida.
	Tiazídicos: Hidroclorotiazida, Indapamida y Xipamida.
	Ahorradores de potasio: Espirolactona, Amilorida y Triamtereno.
Inhibidores adrenérgicos	Bloqueadores alfa 1: Doxazosin, Terazosin y Tamsulosina.
	Bloqueadores centrales: Metildopa.
	Bloqueadores beta 2: Atenolol, Bisoprolol, Nebivolol, Metoprolol y Propanolol.
	Bloqueadores alfa/beta: Carvedilol.
Vasodilatadores	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril y Zofenopril.
	Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI): Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan y Valsartan.
Inhibidores de la renina	Aliskiren.
Bloqueadores de los canales de calcio.	Difenilalquilaminas: Verapamilo
	Dihidropiridinas: Amlodipino, Felodipina, Lercanidipina, Nimodipina, Nifedipina y Diltiazem.

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Para el desarrollo de la base de datos, se identificó que los principios activos de los fármacos antihipertensivos presentan distintos promedios para las distintas propiedades

fisicoquímicas (Tabla 14). Además, se logró identificar la cantidad de grupos funcionales que posee cada uno de los principios activos (Anexo 3), así como identificar los mecanismos de acción de cada una de estas moléculas (Anexo 4). También se identificó cuales fármacos eran sustrato de los distintos citocromos P450 (Anexo 2).

También se observó que los PA de los fármacos antihipertensivos forman pocos puentes de hidrógeno; asimismo, en su mayoría son moderadamente solubles en agua, de igual manera que presentan una alta absorción gastrointestinal y una baja penetración de la barrera hematoencefálica, y en su mayoría cumplen con los filtros de *druglikness*, y los promedios de la masa molecular, refractividad molar, área de superficie polar, LogP<sub>o/w</sub>, Log S y Log K<sub>p</sub>.

Tabla 14. Resumen de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos antihipertensivos y sus valores. ( $\bar{x}$ =promedio, # a # es un rango, PA número de principios activos).

Propiedad	Valores
Masa molecular	$\bar{x}$ = 387.37g/mol
Número de átomos pesados	18 a 41
Número de átomos aromáticos pesados	0 a 23
Número de enlaces rotables	4 a 22
Número de aceptores de puentes de hidrógeno	1 a 9
Número de donadores de puentes de hidrógeno	0 a 5
Refractividad molar	$\bar{x}$ = 107.17
Área de superficie polar	$\bar{x}$ = 101.44 A <sup>2</sup>
Consenso LogP <sub>o/w</sub>	$\bar{x}$ = 2.46
Log S	$\bar{x}$ = -9,66
Solubilidad en agua	$\bar{x}$ = 19 con Moderadamente soluble
Alta absorción gastrointestinal	36 PA

Penetración de la barrera hematoencefálica	7 PA
Acción sobre la glucoproteína P	20 PA
Cumplen con los filtros de <i>druglikness</i>	26 PA
Log Kp	$\bar{x} = -6,85525$

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Para el tratamiento de la *diabetes mellitus*, de los 21 principios activos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad crónica, se lograron identificar distintos mecanismos de acción para estos fármacos, donde 8 son sulfonilureas, 5 son incretinas, 3 son inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2, 2 son tazolidinedionas, 1 biguanida, 1 inhibidor de la alfa-glucosidasa y 1 neglitinida (Tabla 15).

Se identificó que los principios activos (PA) de los fármacos hipoglicemiantes presentan distintos promedios para las distintas propiedades fisicoquímicas, al igual que se encontraban en distinta proporción los grupos funcionales (Tabla 16). Además, se logró identificar la cantidad de grupos funcionales posee cada uno de los principios activos (Anexo 6), así como identificar los mecanismos de acción de cada una de estas moléculas (Anexo 7). También se identificó cuáles fármacos eran sustrato de los distintos citocromos P450 (Anexo 5).

También se observó que los PA de los fármacos hipoglicemiantes presentan pocos aceptores y donadores de puentes de hidrógeno; de ellos, solo el 38% son moderadamente solubles en agua, de igual manera que presentan una alta absorción gastrointestinal y una baja penetración de la barrera hematoencefálica, y en su mayoría cumplen con los filtros de *druglikness*, y los promedios de la masa molecular, refractividad molar, área de superficie polar, LogPo/w, Log S y Log Kp.

Tabla 15. Principios activos y función de los fármacos hipoglicemiantes.

Sulfonilureas	Primera generación: Tolbutamida, Clorpropamida, Tolazamida y Acetohexamida.
	Segunda generación: Glibenclamida, Glipizida, Glicazida y

	Glimepirida.
Biguanidas	Metformina.
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Acarbosa
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona y Pioglitazona.
Meglitinidas	Nateglinida.
Incretinas	Sitagliptina, Valdagliptina, Excenatida, Linagliptina y Saxagliptina.
ISGLT2	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2): Canaglifozina, Dapaglifozina y Empaglifozina.

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Tabla 16. Resumen de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos hipoglicemiantes y sus valores. ( $\bar{x}$ =promedio, # a # es un rango, PA número de principios activos).

Propiedad	Valores
Masa molecular	$\bar{x}$ = 377.27g/mol
Número de átomos pesados	9 a 295
Número de átomos aromáticos pesados	0 a 26
Número de enlaces rotables	3 a 173
Número de aceptores de puentes de hidrógeno	2 a 65
Número de donadores de puentes de hidrógeno	1 a 58
Refractividad molar	$\bar{x}$ = 143.92
Área de superficie polar	$\bar{x}$ = 189.15 A <sup>2</sup>
Consenso LogP <sub>o/w</sub>	$\bar{x}$ = 10.22

Log S	$\bar{x} = -3.52$
Solubilidad en agua	$\bar{x} = 8$ con Moderadamente soluble
Alta absorción gastrointestinal	16 PA
Penetración de la barrera hematoencefálica	2 PA
Acción sobre la glucoproteína P	12 PA
Cumplen con los filtros de <i>druglikness</i>	15 PA
Log Kp	$\bar{x} = -9.25$

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Por otra parte, principios activos para el tratamiento de las dislipidemias (triglicéridos y colesterol) constan de 12 PA para el tratamiento de la hipertrigliceridemia son cuatro, los fibratos; los restantes ocho fármacos son para el tratamiento de la hipercolesterolemia, y se dividen en; cuatro estatinas, tres resinas de intercambio iónico y un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol (Tabla 17).

Tabla 17. Principios activos y función de los fármacos utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia.

Resinas de intercambio iónico	Colestinaimina, Colestipol y Colesevelam.
Estatinas	Atorvastatina, Lovastatina, Rosuvastatina y Simvastatina.
Inhibidores selectivos de la absorción de colesterol	Ezetimiba.
Fibratos	Gemfibrozilo, Ciprofibrato, Fenofibrato y Etofibrato.

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Se identificó que los principios activos de los fármacos antidislipidémicos presentan distintos valores para diferentes propiedades fisicoquímicas (Tabla 18, Anexos 8, 9). También se

identificó cuáles fármacos eran sustrato de los distintos citocromos P450 (Anexo 8). Además, se logró identificar la cantidad de grupos funcionales que posee cada uno de los principios activos (Anexo 9), así como identificar los mecanismos de acción de cada una de estas moléculas (Anexo 10).

También se observó que los PA de los fármacos antidislipidémicos, la mayoría de sus moléculas forman puentes de hidrógeno, y el 66% son moderadamente solubles en agua, de igual manera que presentan una alta absorción gastrointestinal y una alta penetración de la barrera hematoencefálica, y en su mayoría cumplen con los filtros de drogabilidad (*druglikness*), y los promedios de la masa molecular, refractividad molar, área de superficie polar, LogPo/w, Log S y Log Kp (Tabla 18).

Tabla 18. Propiedades fisicoquímicas de los fármacos antidislipidémicos.

Propiedad	Valores
Masa molecular	$\bar{x}$ = 394.45g/mol
Número de átomos pesados	18 a 41
Número de átomos aromáticos pesados	0 a 23
Número de enlaces rotables	4 a 22
Número de aceptores de puentes de hidrógeno	1 a 9
Número de donadores de puentes de hidrógeno	0 a 5
Refractividad molar	$\bar{x}$ = 109.90
Área de superficie polar	$\bar{x}$ = 70.93 A <sup>2</sup>
Consenso LogP <sub>o/w</sub>	$\bar{x}$ = 3.31
Log S	$\bar{x}$ = -9.66
Solubilidad	$\bar{x}$ = 8 con Moderadamente soluble
Alta absorción gastrointestinal	9

Penetración de la barrera hematoencefálica	7
Acción sobre la glucoproteína P	6
Cumplen con los filtros de <i>druglikness</i>	8
Log Kp	$\bar{x} = -5.89$

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Las propiedades físicas y químicas de las moléculas son las que les dan la identidad y les proporcionan los mecanismos de acción; en conjunto, las propiedades físicas y químicas y los mecanismos de acción son los que interactúan con las dianas moleculares para ejercer el efecto terapéutico. Las distintas propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción son los que facilitan el tratamiento de las enfermedades, ya que se pueden utilizar distintos fármacos para tratar una misma enfermedad sin que estos interactúen entre ellos.

En esta sección se hablará sobre los resultados de los análisis de minería de datos obtenidos después de poner en práctica el entrenamiento de los clasificadores utilizando las herramientas computacionales base de datos previamente confeccionada, para lograr esto se utilizó la base de datos previamente confeccionada y las herramientas computacionales de *sci-kit-learn* y *Google colab* y de distintos algoritmos de clasificación, para determinar los porcentajes de precisión de los diferentes algoritmos en la categorización de los PA en los distintos niveles de clasificación. Los algoritmos de clasificación de minería de datos requieren dividir los conjuntos de datos en, datos de entrenamiento y datos de prueba, se utilizaron las proporciones entrenamiento/prueba: 70/30, 75/25 y 80/20, en donde el primer número es el porcentaje de fármacos utilizada para el entrenamiento del algoritmo y el segundo número es la cantidad de fármacos utilizados en la prueba del algoritmo.

Por otra parte, se utilizaron dos distintos *random state* (12, 24). *Random State*, es un parámetro que permite controlar el proceso de separación del conjunto de unidades de análisis en entrenamiento y prueba, de tal manera que sean comparables cuando se utilizan diferentes algoritmos de clasificación. RS24= *Random State* 24. RS12= *Random State* 12. Además, se utilizaron dos versiones de la base de datos, en donde una (M) utiliza toda la información con los

que se realizó la base de datos (propiedades fisicoquímicas, drogabilidad, metabolismo, grupos funcionales y mecanismos de acción), y otra (-M) en la cual se excluían los mecanismos de acción de los distintos fármacos para las tres patologías (Tabla 19). Estos parámetros fueron utilizados en conjunto con los distintos clasificadores para medir su precisión en la clasificación de los fármacos en sus respectivos grupos farmacológicos. Esto se realizó con los tres niveles de clasificación (Tabla 12).

Tabla 19. Abreviaturas utilizadas en los resultados de los clasificadores de aprendizaje de máquinas.

Abreviación	Clasificador
RFC	<i>Random Forest Classifier</i>
kNC	<i>K Neighbors Classifier</i>
RFC-LDA	<i>Random Forest Classifier con Linear Discriminant Analysis</i>
kNC-LDA	<i>K Neighbors Classifier con Linear Discriminant Analysis</i>
RFC2	<i>Random Forest Classifier con estimators y max depth</i>
GNB	<i>Naive Bayes (GaussianNB)</i>
DTC	<i>Decision Tree Classifier</i>
SVC	<i>Support Vector Classifier</i>
P	Proporción, es el porcentaje en el que se separan el conjunto de unidades de análisis (principios activos) en entrenamiento y la prueba con los distintos algoritmos de clasificación.
RS24 – RS12	<i>Random State</i> , parámetro que permite controlar el proceso de separación del conjunto de unidades de análisis en entrenamiento y prueba, de tal manera que sean comparables cuando se utilizan diferentes algoritmos de clasificación. RS24= <i>Random State</i> 24. RS12= <i>Random State</i> 12.
M	Base de datos completa, con mecanismos de acción
-M	Base de datos incompleta, sin los mecanismos de acción

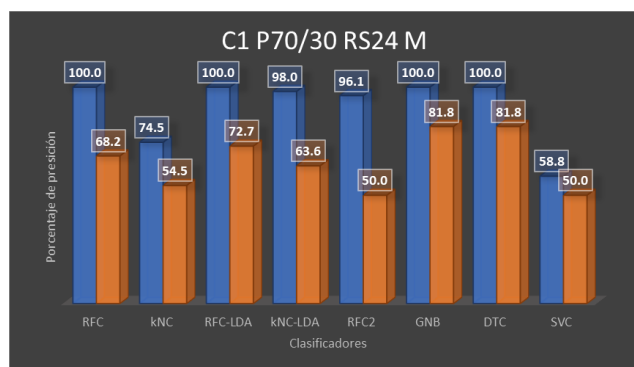
Barras azules	Datos de entrenamiento.
Barras naranjas	Datos de prueba.

Fuente: Elaboración propia, 2021.

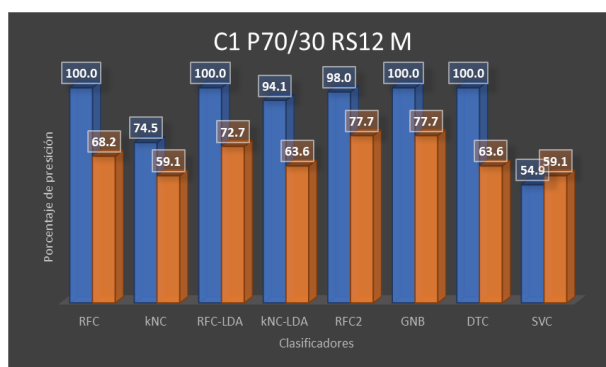
Las siguientes figuras son realizadas utilizando una proporción 70/30 (Entrenamiento/Prueba) en la división de los fármacos para el análisis de los clasificadores en los distintos niveles de clasificación.

Figura 32. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 1 C1 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P70/30.

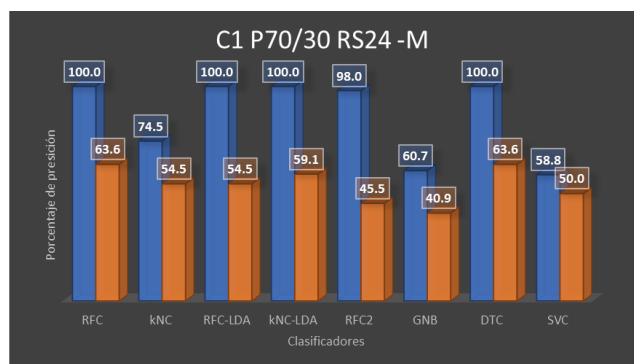
Entrenamiento/Prueba. 32A, RS24 M. 32B, RS12, M. 32C, RS24 -M. 32D, RS12 -M.



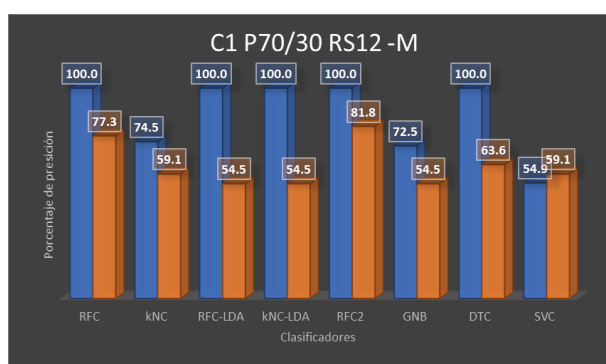
32A



32B



32C



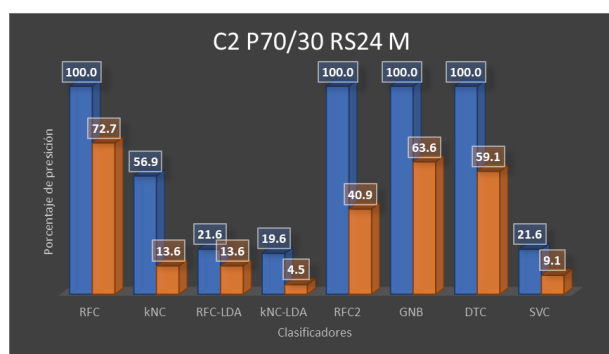
32D

Fuente: Elaboración propia, 2021.

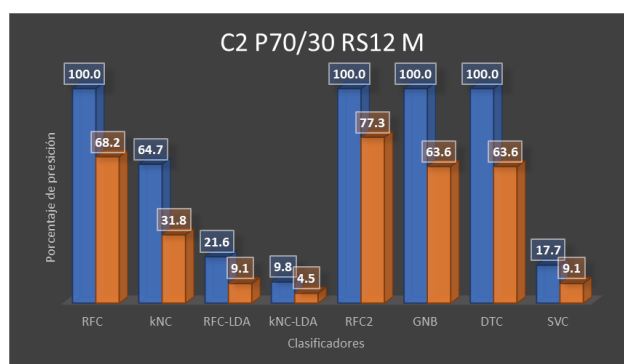
Los algoritmos de clasificación presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 1 (C1) cuando se utiliza una proporción 70/30 (Entrenamiento/Prueba), cuando se incluye en el análisis los mecanismos de acción de los fármacos (Figura 32A, 32B) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 32C, 32D). Se observó que tanto para RS24, RS12 con los mecanismos de acción el mejor algoritmo es Naive Bayes (GNB), presenta la mayor precisión (Figuras 32A, 32B). Seguido de Decision Tree Classifier (DTC) y por último Random Forest Classifier (RFC). El mejor algoritmo fue Naive Bayes al igual que DTC con un 81.8% de precisión (Figura 32A).

Figura 33. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 2 C2 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P70/30.

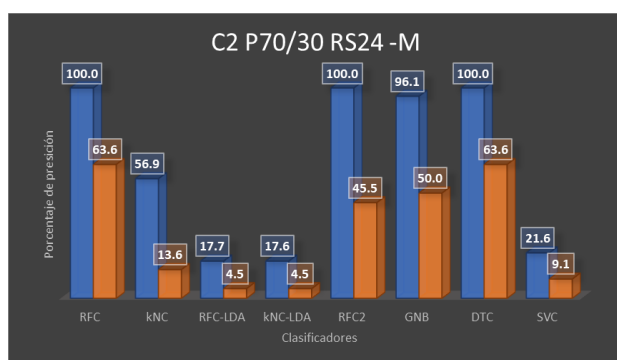
Entrenamiento/Prueba. 33A, RS24 M. 33B, RS12, M. 33C, RS24 -M. 33D, RS12 -M.



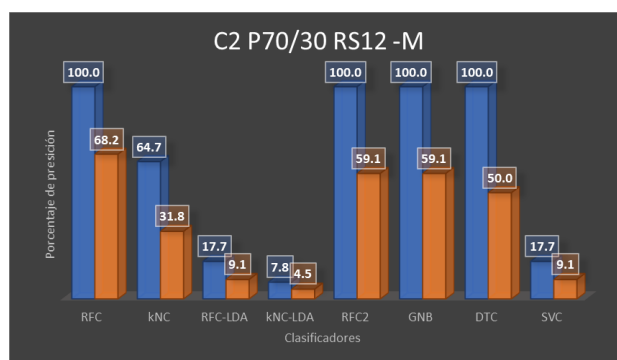
33A



33B



33C



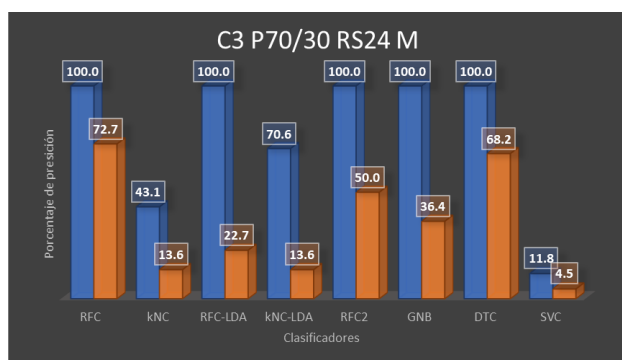
33D

Fuente: Elaboración propia, 2021.

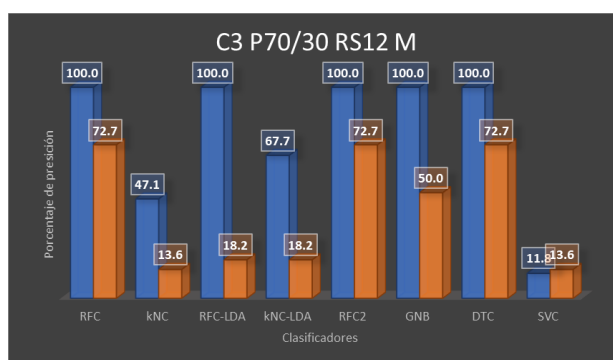
Los algoritmos de clasificación, *Random Forest Classifier-Linear Discriminant Analysis*, *k Neighbors Classifier-Linear Discriminant Analysis* y *Support Vector Classifier*, presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 2 (C2) cuando se utiliza una proporción 70/30 (Entrenamiento/Prueba), y cuando se incluye en el análisis los mecanismos de acción de los fármacos (Figura 33A, 33B) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 33C, 33D). Se observó que tanto para random state 24 (RS24), como random state 12 (RS12) con los mecanismos de acción el mejor algoritmo es Random Forest 2 (RFC2), presenta la mayor precisión (Figura 33B), seguido de Random Forest classifier (RFC) y por último Decisión Tree Classifier (DTC). RFC2 obtuvo un porcentaje de 77.3% (Figura 33B), RFC un 72.7 (Figura 33A) y DTC un 63.6 (Figura 33B).

Figura 34. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 3 C3 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P70/30.

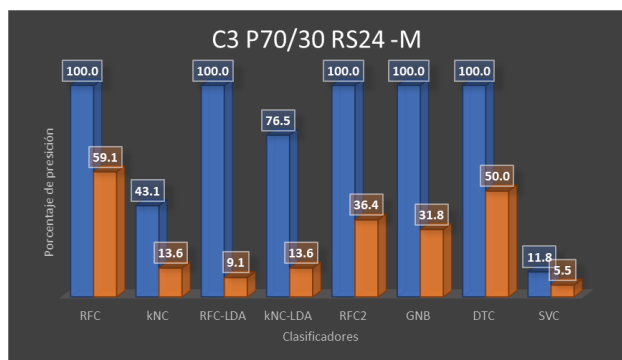
Entrenamiento/Prueba. 34A, RS24 M. 34B, RS12, M. 34C, RS24 -M. 34D, RS12 -M.



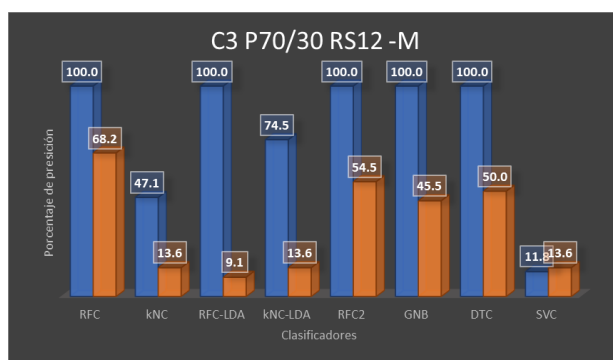
34A



34B



34C



34D

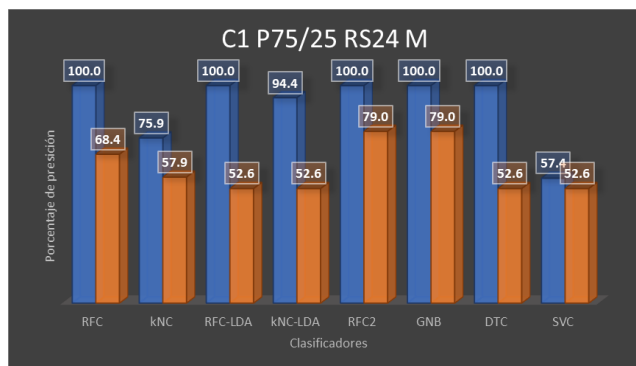
Fuente: Elaboración propia, 2021.

Los algoritmos de clasificación presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 3 (C3), cuando se incluye en el análisis los mecanismos de acción de los fármacos (Figuras 34A, 34B) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 34C, 34D). Se observó que tanto para RS24, RS12 con los mecanismos de acción presentes, se obtienen los mejores porcentajes de precisión se obtienen con RS12 (Figura 34B) en comparación con a los analizados con RS 24 (Figuras 34A, 34C). El mejor algoritmo es Random Forest Classifier (RFC), ya que presenta la mayor precisión (Figura 34A, 34B), con un porcentaje de precisión de 72.7%. Seguido de Random Forest Classifier (RFC) y Decision Tree Classifier (DTC) (Figura 34B) con un 72.7% de porcentaje de precisión.

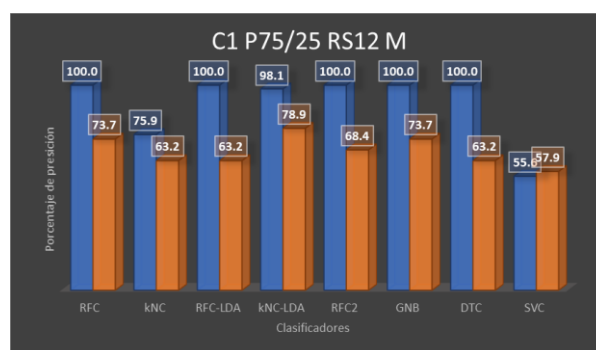
Las siguientes figuras fueron realizadas utilizando una proporción 75/25 (Entrenamiento/Prueba) en la división de los fármacos para el análisis del porcentaje de precisión en los distintos niveles de clasificación.

Figura 35. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 1 C1 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P75/25.

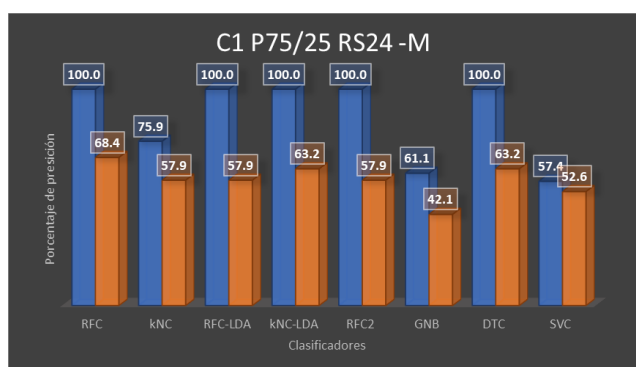
Entrenamiento/Prueba. 35A, RS24 M. 35B, RS12, M. 35C, RS24 -M. 35D, RS12 -M.



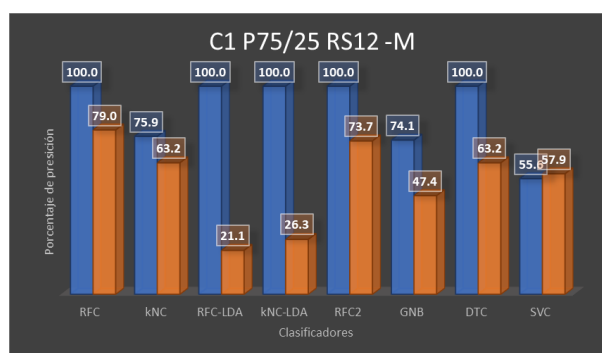
35A



35B



35C



35D

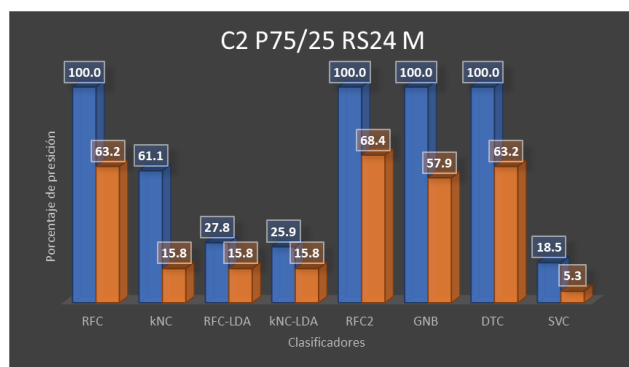
Fuente: Elaboración propia, 2021.

Los algoritmos de clasificación presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 1 C1 cuando el análisis se realiza utilizando los mecanismos de acción de los fármacos (Figura 36A, 36B) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 36C, 36D). Se observó que tanto para el random state 24 (RS24) como el random state 12 (RS12), con el RS12 (Figura 36B) se obtuvieron los mejores resultados. Además, los

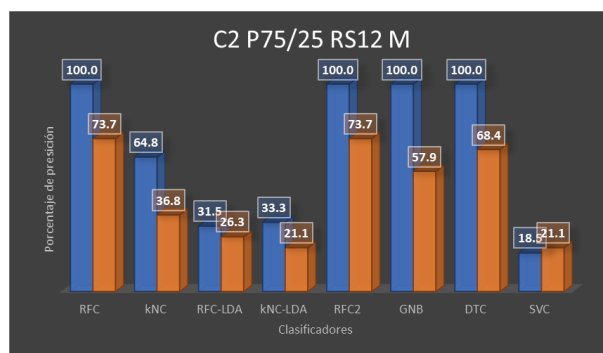
mejores algoritmos son Naive Bayes (GNB) y Random Forest Classifier 2 (RFC2), los cuales presentan la mayor precisión (Figuras 36A), y por último Random Forest Classifier (RFC). Tanto RFC2 y GNB presentaron los mejores porcentajes de precisión con un 79% (Figura 36A)

Figura 36. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 2 C2 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P75/25.

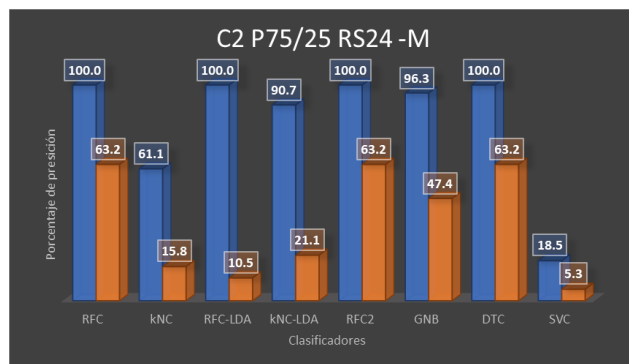
Entrenamiento/Prueba. 36A, RS24 M. 36B, RS12, M. 36C, RS24 -M. 36D, RS12 -M.



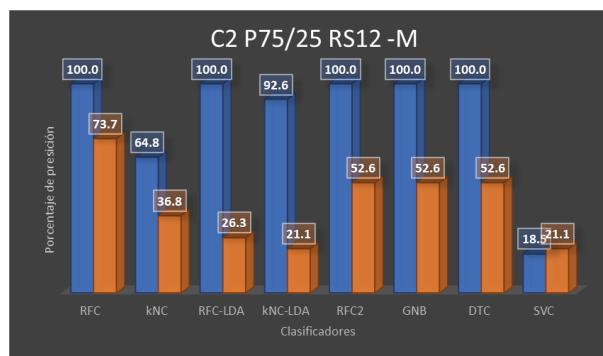
36A



36B



36C



36D

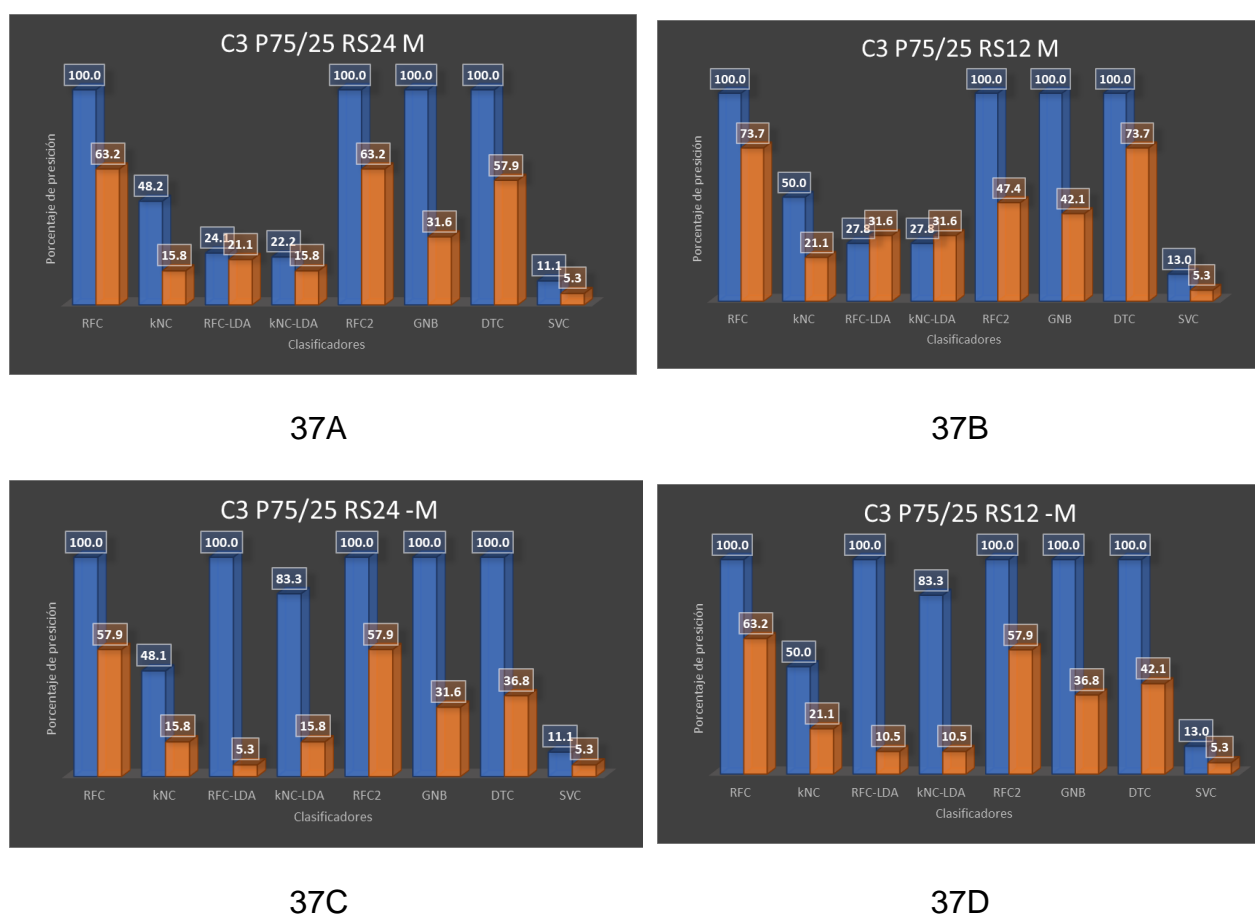
Fuente: Elaboración propia, 2021.

Para el nivel de clasificación 2 (C2), los algoritmos de clasificación presentan mejores porcentajes de precisión, cuando se incluye en el análisis los mecanismos de acción de los fármacos (Figuras 36A, 36C) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 32B, 32D). Se observó que tanto para random state 24 (RS24) como random state

12 (RS12), con los mecanismos de acción los mejores algoritmos son Random Forest Classifier (RFC) y Random Forest Classifier 2 (RFC2), los cuales presentan una mayor precisión (Figura 36A). Seguido de Decision Tree Classifier (DTC) y por último Naive Bayes (GNB). RFC y RFC2 presentaron un 73.7% de precisión (Figura 32C).

Figura 37. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 3 C3 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P75/25.

Entrenamiento/Prueba. 37A, RS24 M. 37B, RS12, M. 37C, RS24 -M. 37D, RS12 -M.



Fuente: Elaboración propia, 2021.

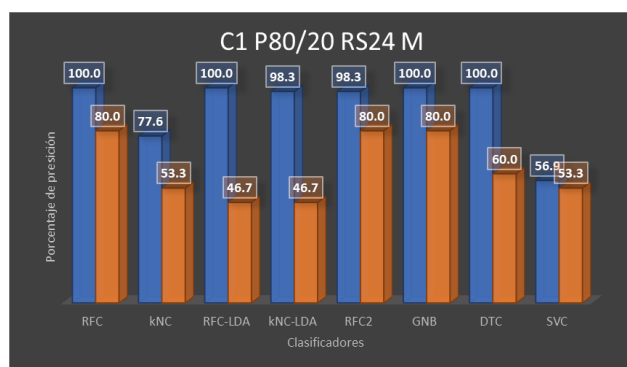
Los algoritmos de clasificación presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 3 (C3), cuando no se incluye en el análisis los mecanismos de acción de los fármacos (Figura 37A, 37B) en comparación al análisis cuando se utilizan los mecanismos de

acción (Figuras 37C, 37D). Se observó que tanto para los random state 24 y 12 (RS24, RS12) con los mecanismos de acción el mejor algoritmo es Random Forest Classifier (RFC), el cual presenta la mayor precisión (Figuras 37A). Seguido de Decision Tree Classifier (DTC) (Figura 37B) y por último Random Forest Classifier 2 (RFC2) (Figura 37A). Los mejores algoritmos fueron RFC y DTC con un porcentaje de precisión de 73.7% para ambos clasificadores.

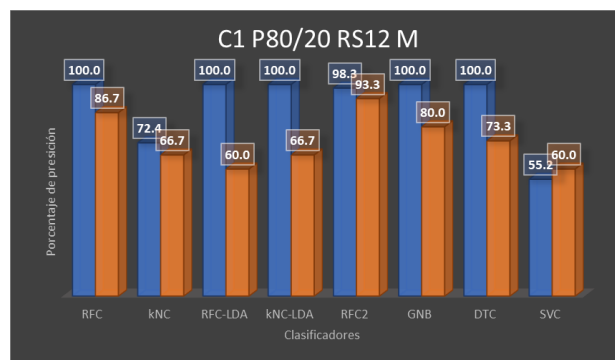
Las siguientes figuras fueron realizadas utilizando una proporción 80/20 (Entrenamiento/Prueba) en la división de los fármacos para el análisis del porcentaje de precisión en los distintos niveles de clasificación.

Figura 38. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 1 C1 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P80/20.

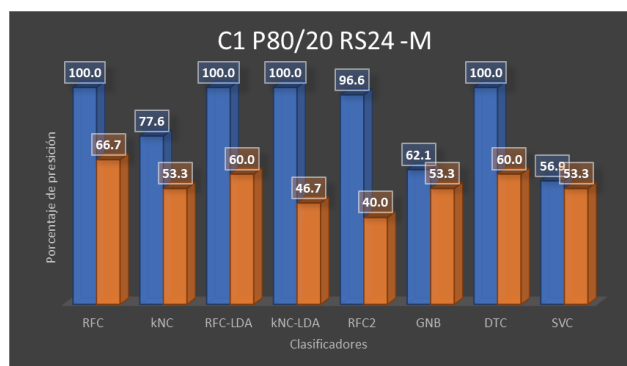
Entrenamiento/Prueba. 38A, RS24 M. 38B, RS12, M. 38C, RS24 -M. 38D, RS12 -M.



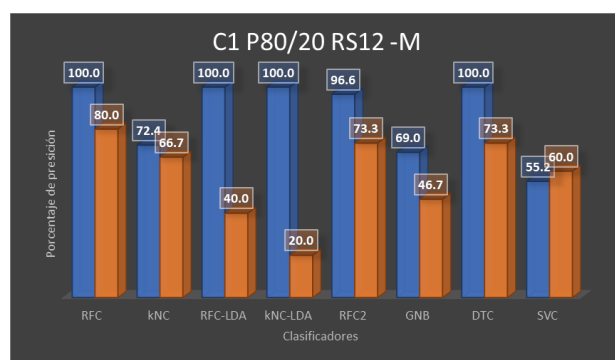
38A



38B



38C



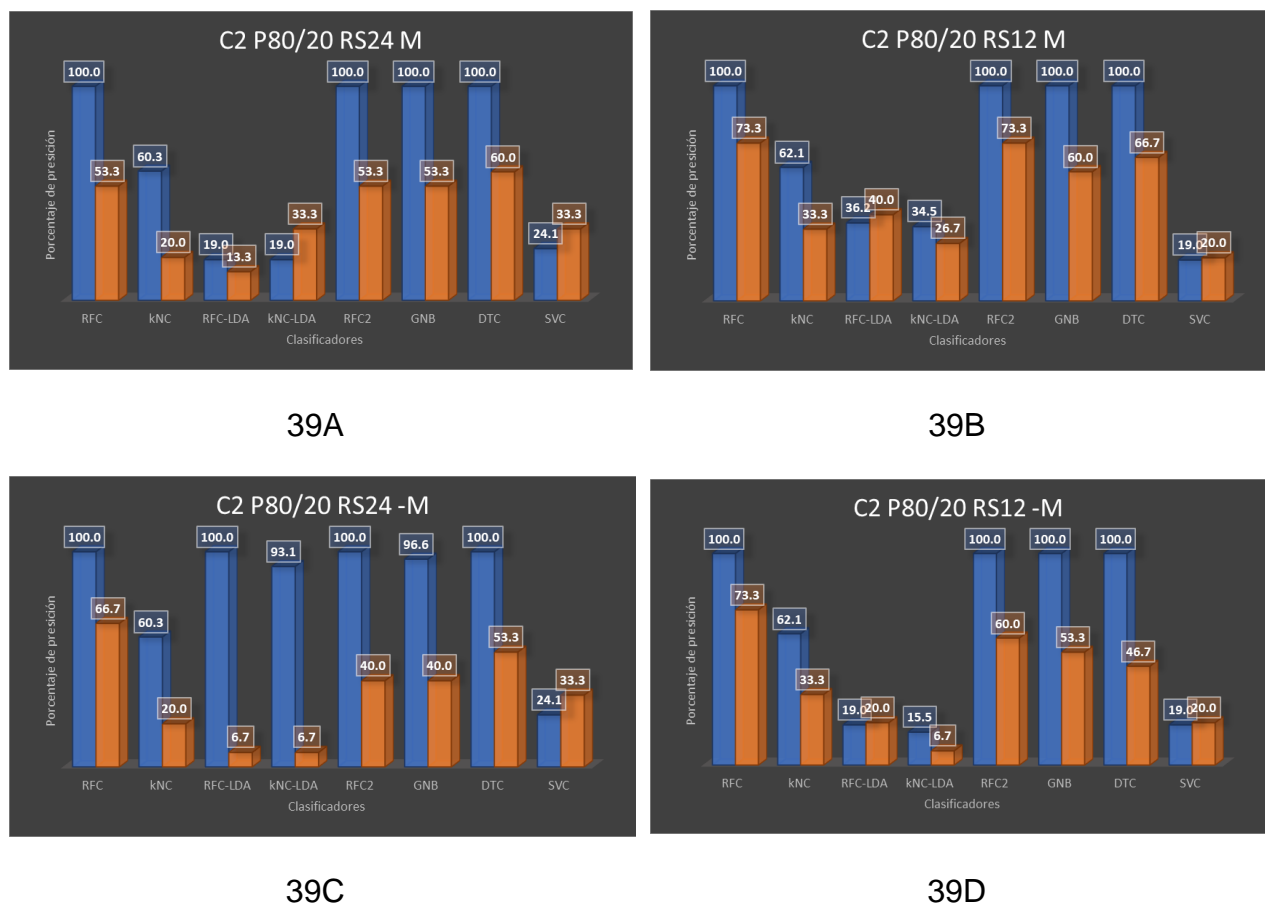
38D

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Al analizar los algoritmos de clasificación, los que presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 1 (C1) cuando se utiliza una proporción 70/30 (Entrenamiento/Prueba), son los que incluyen los mecanismos de acción de los fármacos (Figuras 38A, 38B) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 38C, 38D). Se observó que tanto para los random state 24 y 12 (RS24, RS12) con los mecanismos de acción el mejor algoritmo es Random Forest Classifier 2 (RFC2), el cual presenta la mayor precisión (Figuras 38B). Seguido de Random Forest Classifier (RFC) y por último Naive Bayes (GNB). El mejor algoritmo fue RFC2 con un porcentaje de clasificación de 93.3% (Figura 38B).

Figura 39. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 2 C2 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P80/20.

Entrenamiento/Prueba. 39A, RS24 M. 39B, RS12, M. 39C, RS24 -M. 39D, RS12 -M.

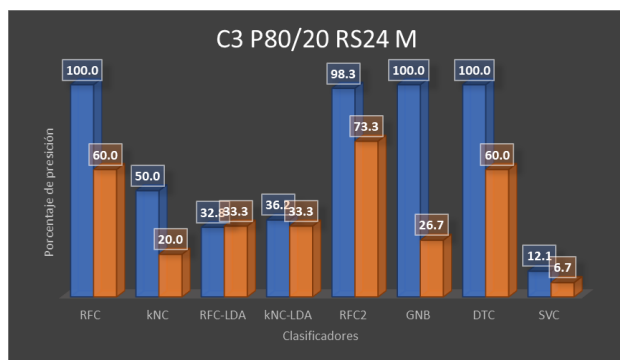


Fuente: Elaboración propia, 2021.

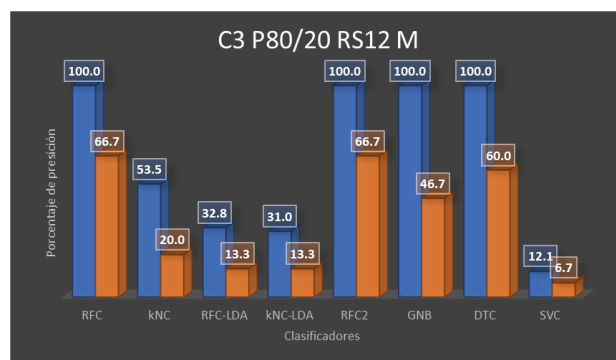
En el análisis de los algoritmos de clasificación, los que presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 2 (C2) cuando se utiliza una proporción 80/20 (Entrenamiento/Prueba), se obtienen cuando se incluye en el análisis los mecanismos de acción de los fármacos (Figura 39A, 39B) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 39C, 39D). Se observó que tanto para RS24, RS12 con los mecanismos de acción los mejores algoritmos son los Random Forest Classifier (RFC y RFC2), los cuales presentan las mayores precisiones (Figuras 32B). Seguido de Decision Tree Classifier (DTC). Los mejores algoritmos fueron RFC y RFC2 con un porcentaje de precisión de 73.3% para ambos clasificadores utilizando un random state de 12.

Figura 40. Comparación del porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para la clasificación de nivel 3 C3 de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, utilizando una proporción P80/20.

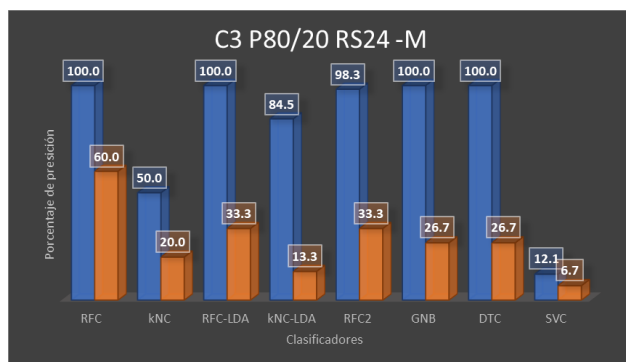
Entrenamiento/Prueba. 40A, RS24 M. 40B, RS12, M. 40C, RS24 -M. 40D, RS12 -M.



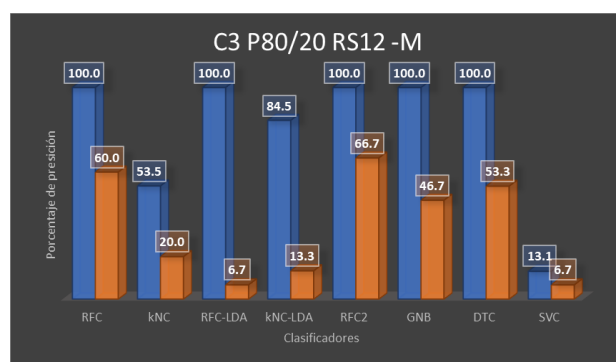
40A



40B



40C



40D

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Los algoritmos de clasificación presentan mejores porcentajes de precisión para la clasificación nivel 3 (C3) cuando se utiliza una proporción 80/20 (Entrenamiento/Prueba), cuando se incluye en el análisis los mecanismos de acción de los fármacos (Figura 40A, 40B) en comparación al análisis cuando no se utilizan los mecanismos de acción (Figuras 40C, 40D). Se observó que tanto para random state 24 y 12 (RS24, RS12) con los mecanismos de acción el mejor algoritmo es Random Forest Classifier 2 (RFC2), presenta la mayor precisión (Figura 32A). Seguido de Random Forest Classifier (RFC) y Decision Tree Classifier (DTC). El mejor algoritmo fue RFC2 con un porcentaje de clasificación de 73.3% (Figura 40A).

Al comparar los resultados obtenidos en los análisis utilizando una proporción 70/30 (Entrenamiento/Prueba), se logra apreciar que los algoritmos de clasificación presentan una mejor precisión en la clasificación de los datos de prueba con la clasificación de nivel 1 (Figura 32), la cual disminuye al avanzar por las clasificaciones hasta obtener resultados poco precisos en la clasificación de nivel 3 (Figura 34). Esto nos indica que entre más específico es el nivel de clasificación; ya que C1 son los grupos farmacológicos y C3 los sitios de acción de los fármacos; los clasificadores necesitan ser más precisos en sus análisis, para lograr una clasificación de nivel 3 (C3), lo cual los hace menos confiables conforme se avanza por los niveles de clasificación.

Igualmente, se observa un comportamiento similar al analizar los resultados obtenidos utilizando una proporción 75/25 (Entrenamiento/Prueba), y una proporción 80/20 (Entrenamiento/Prueba), en donde conforme se avanza por los distintos niveles de clasificación se obtienen resultados menos precisos de los algoritmos de clasificación. En la clasificación de nivel 1 (C1) para ambas proporciones (75/25 y 80/20) los resultados del análisis fueron más favorables (Figuras 35 y 38) en comparación a los resultados obtenidos en la clasificación de nivel 3 (Figuras 37 y 40).

Por lo tanto, los resultados de las clasificaciones de nivel 2 y 3 son menos confiables en comparación con los obtenidos en la clasificación de nivel 1, donde los porcentajes de precisión de los algoritmos de clasificación superaron con creces los obtenidos en los otros dos niveles de clasificación. Este comportamiento indica que los clasificadores logran una mejor clasificación al utilizar como objetivo la clasificación más general (C1, los grupos farmacológicos para las tres enfermedades crónicas en estudio), y perdían precisión entre más específicas eran las

clasificaciones (C2, acción farmacológica y C3, sitio de acción), lo cual era el comportamiento esperado para el análisis.

Tabla 20. Promedios de los resultados de las distintas proporciones (70/30, 75/25, 80/20) en relación a los niveles de clasificación de los principios activos (C1, C2, C3).

Proporción/ Nivel	C1	C2	C3
70/30	62.5 (11.0)	35.9 (26.6)	34.4 (24.0)
75/25	60.4 (13.6)	41.0 (23.2)	33.6 (22.3)
80/20	61.9 (15.8)	40.4 (20.7)	34.4 (22.1)

Fuente: Elaboración propia, 2021.

De acuerdo a los resultados obtenidos, las distintas proporciones presentaron resultados muy similares (Tabla 20) lo cual indica que, sin importar en que proporción se dividan los principios activos (entrenamiento/prueba), no habrá gran diferencia en los resultados proporcionados por los clasificadores al realizar los análisis.

Tabla 21. Promedios de los resultados de los distintos *Random State* (24, 12) en relación a los niveles de clasificación de los principios activos (C1, C2, C3).

<i>Random State</i> / Nivel	C1	C2	C3
24	59.3 (11.3)	35.7 (23.4)	32.0 (21.2)
12	63.9 (15.1)	42.5 (23.3)	36.3 (23.9)

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Por otra parte, en los resultados obtenidos con los distintos *Random State* (12, 24) (Tabla 21) se logra apreciar que el RS12 presenta mejores promedios es sus resultados para los distintos niveles de clasificación de los fármacos, si bien no son diferencias muy grandes, es recomendable utilizar un RS de 12 en los análisis de precisión de los distintos algoritmos de clasificación.

Tabla 22. Promedios de los resultados obtenidos con y sin mecanismos de acción (M, -M) en relación a los distintos niveles de clasificación de los principios activos (C1, C2, C3).

Mecanismo acción/ Nivel	C1	C2	C3
M	66.4 (11.6)	41.7 (24.2)	37.9 (24.0)
-M	56.8 (13.6)	36.5 (22.7)	30.3 (20.6)

Fuente: Elaboración propia, 2021.

De acuerdo con los resultados obtenidos se logra apreciar que los clasificadores se desempeñaron mejor al realizar los análisis utilizando la base de datos completa (con los mecanismos de acción de los fármacos), que al excluir del análisis los mecanismos de acción (Tabla 22). Esto sucede que los mecanismos de acción son característicos de cada uno de los principios activos, por lo que, al excluirlos, los clasificadores tienen menos variables que analizar para cada molécula, por lo que, son más propensos a confundir las moléculas en otros grupos.

De los resultados obtenidos al realizar los distintos análisis con los algoritmos de clasificación, los dos *random state* (12 y 24), las tres proporciones (70/30, 75/25 y 80/20) y la utilización o no de los mecanismos de acción de los principios activos, se obtuvo que los clasificadores *Random Forest Classifier*, *Random Forest Classifier 2*, *Naive Bayes* y *Decision Tree Classifier* fueron los que proporcionaron los mejores porcentajes de precisión. Esto indica que estos algoritmos de clasificación son los más confiables para la clasificación de los principios activos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y las dislipidemias, en los distintos niveles de clasificación utilizados (Tabla 20).

Tabla 23. Promedios obtenidos de los clasificadores *Random Forest Classifier*, *Naive Bayes*, *Decision Tree Classifier*, *k Neighbors Classifier*, *Random Forest Classifier con Linear Discriminant Analysis*, *k Neighbors Classifier con Linear Discriminant Analysis* y el *Support Vector Classifier*, utilizando los mecanismos de acción (M).

ALGORITMOS PRECISOS				
M	RFC	RFC2	GNB	DTC
C1	74.2 (7.7)	74.7 (14.5)	78.7 (2.8)	65.8 (10.3)
C2	67.4 (8.0)	64.5 (14.3)	59.4 (3.9)	63.5 (3.6)
C3	68.2 (5.8)	62.2 (11.2)	38.9 (9.0)	65.4 (7.0)
ALGORITMOS POCO PRECISOS				
M	kNC	RFC-LDA	KNC-LDA	SVC
C1	59.1 (5.1)	61.3 (10.5)	62.0 (11.3)	55.5 (4.1)
C2	25.2 (9.9)	19.7 (8.5)	17.6 (11.7)	16.3 (10.5)
C3	17.6 (3.4)	23.4 (7.7)	21.0 (9.1)	7 (3.3)

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Por otra parte, los clasificadores *k Neighbors Classifier*, *Random Forest Classifier* con *Linear Discriminant Analysis*, *k Neighbors Classifier* con *Linear Discriminant Analysis* y el *Support Vector Classifier*, utilizando los mismos parámetros, fueron los que proporcionaron los peores porcentajes de precisión de los principios activos, lo que los convierte en los menos confiables para la predicción de fármacos antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipidémicos (Tabla 21).

Tabla 24. Promedios obtenidos de los clasificadores *Random Forest Classifier*, *Naive Bayes*, *Decision Tree Classifier*, *k Neighbors Classifier*, *Random Forest Classifier* con *Linear Discriminant Analysis*, *k Neighbors Classifier* con *Linear Discriminant Analysis* y el *Support Vector Classifier*, sin los mecanismos de acción (-M)

ALGORITMOS PRECISOS				
-M	RFC	RFC2	GNB	DTC
C1	72.5 (7.0)	62.0 (16.9)	47.5 (5.6)	54.5 (4.5)
C2	68.1 (4.6)	53.4 (9.1)	50.4 (6.4)	54.9 (7.0)
C3	61.4 (3.8)	51.1 (13.3)	36.5 (8.1)	43.2 (10.1)
ALGORITMOS POCO PRECISOS				
-M	kNC	RFC-LDA	KNC-LDA	SVC
C1	59.1 (5.01)	48 (15.0)	45.0 (17.9)	55.5 (4.0)
C2	25.2 (9.9)	12.9 (8.5)	10.7 (8.0)	16.3 (10.5)
C3	17.3 (3.4)	12.3 (10.5)	13.4 (1.7)	1.2 (3.2)

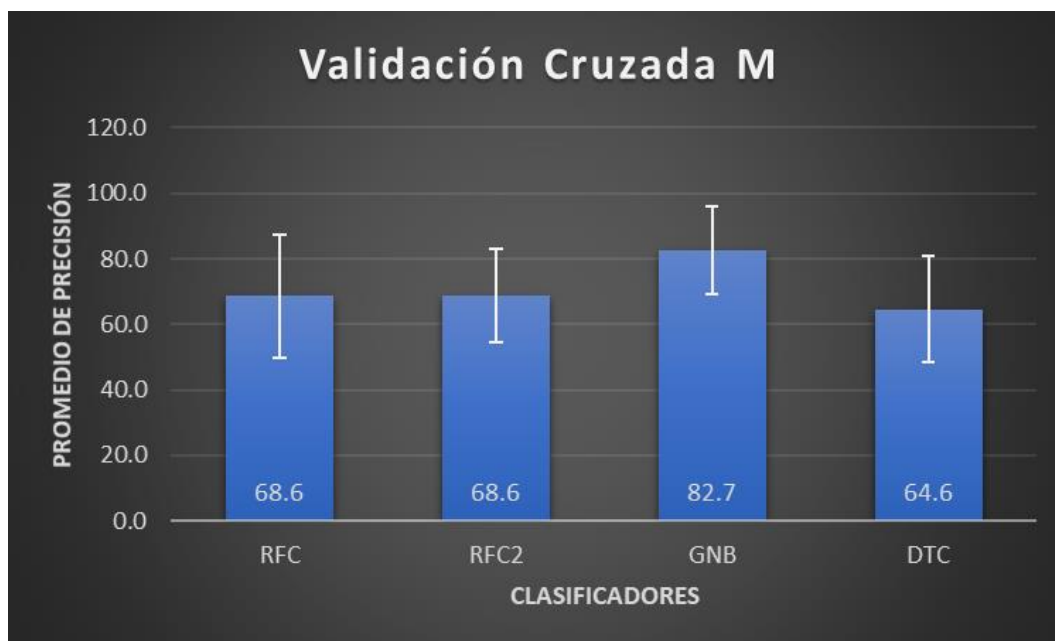
Fuente: Elaboración propia, 2021.

Gamboa (2020) menciona que la palabra ‘promedio’ se usa, en la mayoría de los casos, en el sentido matemático del término. La Real Academia Española (RAE) menciona que ‘promedio’, del latín *pro medio*, “por término medio”, es:

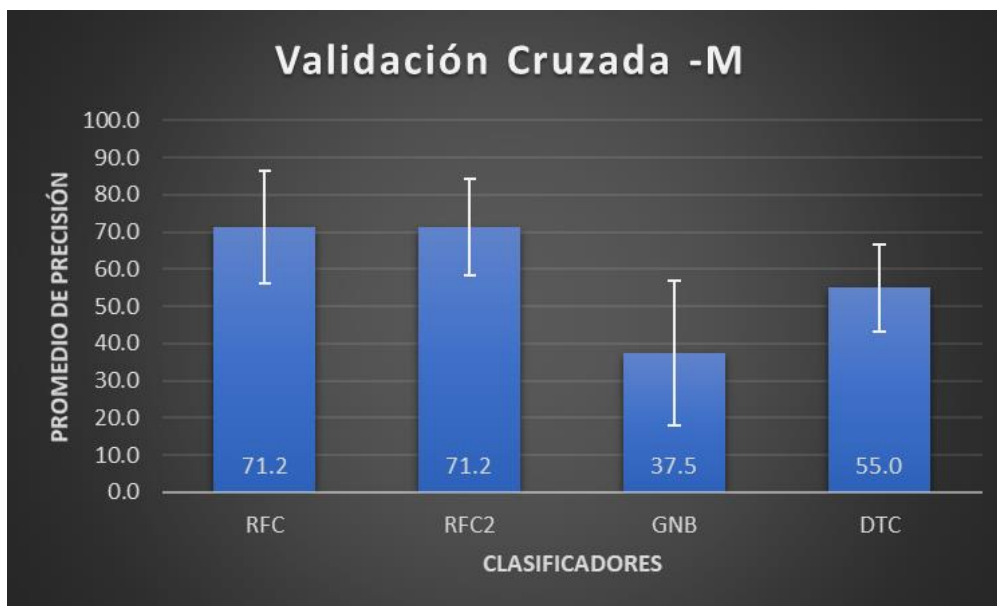
- Punto en el que algo se divide por la mitad.
- Término medio (cantidad igual o más próxima a la media aritmética).

Por otra parte, Gamboa menciona que la media 'aritmética' es el coeficiente de dividir la suma de varias cantidades por el número de ellas.

Figura 41. Promedios de precisión en la evaluación de los datos de prueba utilizando validación cruzada, y la desviación estándar de la base de datos utilizando los clasificadores *Naive Bayes*, *Decision Tree* y *Random Forest*.



A



B

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Para las validaciones cruzadas, los promedios de las precisiones y sus respectivas desviaciones estándar utilizando validaciones cruzadas con un  $N=10$ , se emplea la base de datos completa (M) y la base de datos sin los mecanismos de acción (-M).

Al comparar ambas imágenes, se observa que, en la figura A, *Naive Bayes* y *Decision Tree Classifier* presentan promedios superiores a los de la figura B; por el contrario, ambos *Random Forest Classifier* presentan promedios superiores a los de la imagen A. Respecto a las desviaciones estándar, se observa que *Naive Bayes* de la imagen B presenta una desviación bastante amplia, lo cual indica que los valores están muy alejados del promedio.

Con la metodología utilizada va a ser posible identificar el grupo farmacológico (C1) al cual pertenece cada principio activo (PA), con una precisión aceptable, utilizando los distintos algoritmos de clasificación, a pesar del buen rendimiento obtenido en la clasificación a nivel 1, el nivel 2 y 3 no proporcionaron un rendimiento aceptable al utilizar los algoritmos en la clasificación de los PA en estos niveles de clasificación.

Con los clasificadores Random Forest Classifier, Naive Bayes y Decision Tree Classifier y las propiedades fisicoquímicas y mecanismos de acción utilizados en la base de datos, se puede tener la confianza de que se puede predecir a que clase farmacológica (C1) pertenecen los PA de los fármacos antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipidémicos.

Es probable que con una mayor cantidad de propiedades fisicoquímicas el porcentaje de precisión de los distintos algoritmos de clasificación, adquieran una mayor precisión en la clasificación de los PA en los distintos niveles de clasificación de los fármacos. Así como balancear la cantidad de fármacos, ya que, para algunas patologías se encuentran más fármacos para su tratamiento.

Los valores obtenidos indican si un algoritmo es bueno o no. En este caso, se predice que el clasificador *Naive Bayes* de la figura B no posee buen rendimiento, ya que la precisión de los datos es baja y estos se alejan demasiado del promedio obtenido; por su parte, el clasificador *Naive Bayes* de la figura A posee un promedio 82.68 y una desviación estándar que indica que los valores se alejan poco del promedio, lo que indica que *Naive Bayes*, utilizando la base de datos con los mecanismos, presenta el mejor rendimiento de todos los algoritmos de clasificación utilizados para la predicciones de los porcentajes de precisión para los principios activos empleados en el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias.

Con base en los resultados obtenidos en el análisis de la base de datos para la clasificación de los principios activos de los fármacos para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y las dislipidemias, utilizando los distintos algoritmos de clasificación para que, al dividir los principios activos en entrenamiento y prueba, utilizando distintas proporciones (70/30, 75/25 y 80/20), clasificaran los principios activos en los distintos niveles de clasificación, se puede conocer cuáles algoritmos proporcionan una mejor precisión en la clasificación de los fármacos y en cuál nivel de clasificación se obtienen mejores resultados.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa que solo *Random Forest Classifier*, *Naive Bayes* y *Decision Tree Classifier* presentan resultados favorables en la clasificación de los datos de prueba en los distintos niveles de clasificación, siendo la clasificación de nivel 1 la que presentó los mejores resultados. Además, se observa que los clasificadores demostraron mejores resultados al utilizar la base de datos con los mecanismos de acción. Por consiguiente, se deduce que los algoritmos de clasificación *Random Forest Classifier*, *Naive Bayes* y *Decision Tree*

*Classifier* son los más adecuados para futuras clasificaciones de principios activos en los distintos niveles de clasificación.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Según los artículos consultados, la hipertensión, la diabetes y las dislipidemias presentan un gran número de complicaciones para la salud de toda persona que padezca una o más de estas enfermedades. Desgastan y limitan la calidad de vida de los pacientes, los cuales se ven obligados a utilizar medicamentos por largos periodos de tiempo.

El cambio en el estilo de vida es la principal recomendación para todo paciente que padezca una o más de estas enfermedades; asimismo, es importante el uso de los tratamientos farmacológicos para estas enfermedades y seguirlos de acuerdo con las indicaciones médicas envidas por el médico especialista.

Confeccionar la base de datos con las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de acción de los fármacos para el tratamiento de la hipertensión, diabetes y dislipidemias, permitió conocer más sobre el funcionamiento de los principios activos y proporcionó información valiosa sobre el comportamiento de los clasificadores.

El entrenamiento de un sistema de clasificación mediante el uso de *Sci-kit-learn* y *Google-Colabs* permitió identificar cuál de los clasificadores presenta una mayor precisión en la clasificación de los fármacos usados de prueba, para clasificarlos en sus respectivos grupos farmacológicos, en los distintos niveles de clasificación.

Utilizando las herramientas computacionales de *Sci-kit-learn* y *Google-Colabs*, se logró identificar cuál de los algoritmos de clasificación presentó los mejores resultados, así como cuáles fueron los algoritmos menos confiables para la predicción de los efectos antihipertensivos, hipoglicemiantes y antidislipidémicos.

## Recomendaciones

Los factores de riesgo modificables se deben considerar desde la juventud. Mantener un estilo de vida saludable, realizar ejercicio constantemente, mantener una dieta balanceada, consumir agua diariamente, y evitar el consumo de alcohol y tabaco, ayudarán a disminuir la probabilidad de padecer enfermedades crónicas en el futuro. Es importante tomar en cuenta los factores genéticos, ya que, si se presenta alguno de los factores no modificables, se debe tener mayor cuidado con los factores modificables. Por lo tanto, es recomendable mejorar programas de educación para ayudar a disminuir comportamientos que aumenten el riesgo, e incentivar el cambio en el estilo de vida.

Es importante una adecuada concientización acerca de las enfermedades crónicas y sus complicaciones para la salud en general, las limitaciones que estas enfermedades generan en el organismo, el deterioro de la calidad de vida y el riesgo de una muerte temprana.

Se incentiva a otros investigadores, para que indaguen y comprueben otros clasificadores, así como la adición de nuevas variables a la base de datos aparte de las propiedades fisicoquímicas, mecanismos de acción, drogabilidad y metabolismo, para la identificación de fármacos con propiedades antihipertensivas, hipoglicemiantes y antidislipidémicas.

Se propone la actualización de la base de datos con nuevos grupos farmacológicos para el tratamiento de otras patologías y analizarlos con las herramientas computacionales de *Sci-kit-learn* y *Google-Colabs* para la actualización de la base de datos y obtener una más completa, e identificar los porcentajes de precisión en la clasificación de los fármacos.

## ANEXOS

### **Anexo 1. Enlace a la Base de Datos Realizada para el Estudio de la Tesis**

Enlace a la base de datos

[https://drive.google.com/drive/folders/1gEed7u17\\_1ACjutPcJg7xalUwDJ8UiML?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1gEed7u17_1ACjutPcJg7xalUwDJ8UiML?usp=sharing)

## Anexo 2. Principios Activos y su Acción Frente a Distintas Propiedades Físicoquímicas de los Fármacos Antihipertensivos

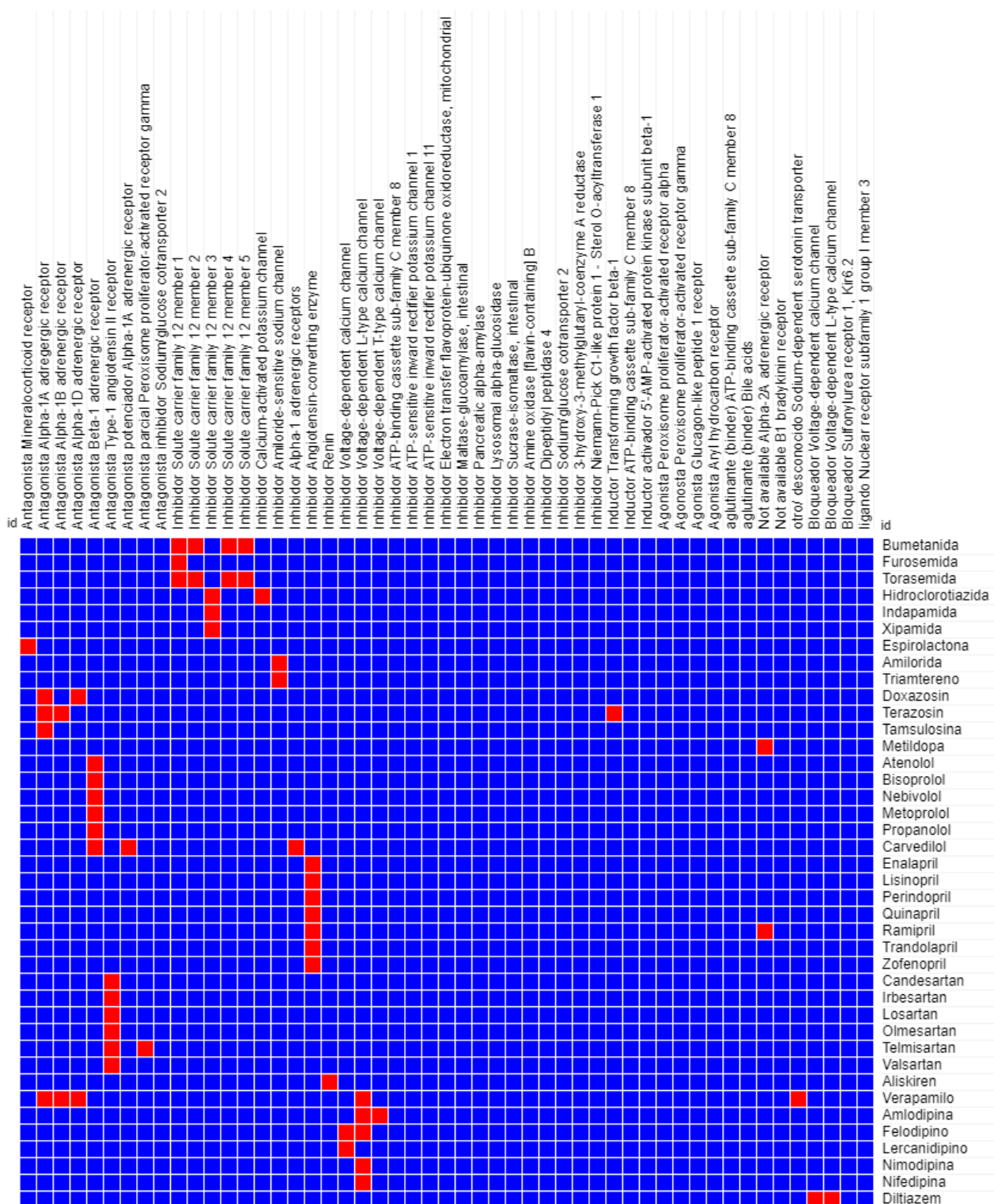
id	BBB permeant	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibito	CYP3A4 inhibitor	Lipinski	Ghose	Veber	id
											Bumetanida
											Furosemida
											Torasemida
											Hidroclorotiazida
											Indapamida
											Xipamida
											Espiro lactona
											Amilorida
											Triamtereno
											Doxazosin
											Terazosin
											Tamsulosina
											Metildopa
											Atenolol
											Bisoprolol
											Nebivolol
											Metoprolol
											Propranolol
											Carvedilol
											Enalapril
											Lisinopril
											Perindopril
											Quinapril
											Ramipril
											Trandolapril
											Zofenopril
											Candesartan
											Irbesartan
											Losartan
											Olmesartan
											Telmisartan
											Valsartan
											Aliskiren
											Verapamilo
											Amlodipina
											Felodipino
											Lercanidipino
											Nimodipina
											Nifedipina
											Diltiazem

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Nota: los cuadros rojos significan que tienen acción, y los azules, que no presentan acción.



### Anexo 4. Principios Activos y los Mecanismos de Acción de los Fármacos Antihipertensivos



Fuente: Elaboración propia, 2021.

Nota: Las destinas tonalidades significan la cantidad de grupos funcionales por fármaco.

## Anexo 5. Principios Activos y su Acción Frente a Distintas Propiedades Físicoquímicas de los Fármacos Hipoglicemiantes

id	BBB permeant	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibito	CYP3A4 inhibitor	Lipinski	Ghose	Veber	id
											Tolbutamida
											Clorpropamida
											Tolazamida
											Acetohexamida
											Glibenclamida
											Glipizida
											Gliclazida
											Glimepirida
											Metformina
											Acarbosa
											Rosiglitazona
											Pioglitazona
											Nateglinida
											Sitagliptina
											Vildagliptina
											Exenatida
											Linagliptina
											Saxagliptina
											Canaglifozina
											Dapaglifozina
											Empaglifozina

Fuente: Elaboración propia, 2021.

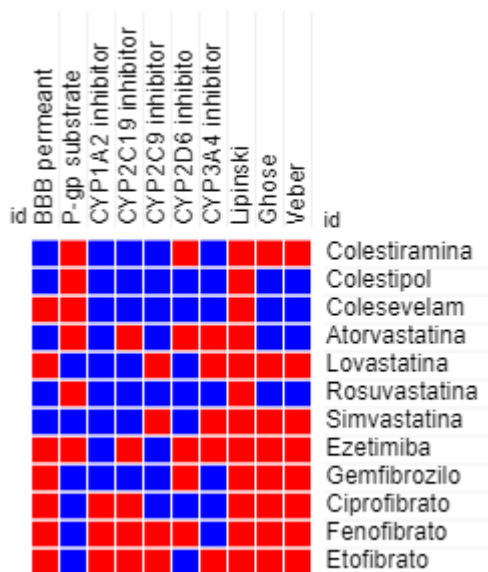


## Anexo 7. Mecanismos de Acción de los Principios Activos de los Fármacos Hipoglucemiantes

id	Mecanismo de Acción	Tolbutamida	Clorpropamida	Tolazamida	Acetohexamida	Glibenclamida	Glipizida	Gliclazida	Glimepirida	Metformina	Acarbosa	Rosiglitazona	Pioglitazona	Nateglinida	Sitagliptina	Vildagliptina	Exenatida	Linagliptina	Saxagliptina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	
	Antagonista Mineralocorticoid receptor																						
	Antagonista Alpha-1A adrenergic receptor																						
	Antagonista Alpha-1B adrenergic receptor																						
	Antagonista Alpha-1D adrenergic receptor																						
	Antagonista Beta-1 adrenergic receptor																						
	Antagonista Type-1 angiotensin II receptor																						
	Antagonista parcial Peroxisome proliferator-activated receptor gamma																						
	Antagonista inhibidor Sodium/glucose cotransporter 2																						
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 1																						
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 2																						
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 3																						
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 4																						
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 5																						
	Inhibidor Calcium-activated potassium channel																						
	Inhibidor Amiloride-sensitive sodium channel																						
	Inhibidor Alpha-1 adrenergic receptors																						
	Inhibidor Angiotensin-converting enzyme																						
	Inhibidor Renin																						
	Inhibidor Voltage-dependent calcium channel																						
	Inhibidor Voltage-dependent L-type calcium channel																						
	Inhibidor Voltage-dependent T-type calcium channel																						
	Inhibidor ATP-binding cassette sub-family C member 8																						
	Inhibidor ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 1																						
	Inhibidor ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11																						
	Inhibidor Electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase, mitochondrial																						
	Inhibidor Maltase-glucoamylase, intestinal																						
	Inhibidor Pancreatic alpha-amylase																						
	Inhibidor Lysosomal alpha-glucosidase																						
	Inhibidor Sucrase-isomaltase, intestinal																						
	Inhibidor Amine oxidase (flavin-containing) B																						
	Inhibidor Dipeptidyl peptidase 4																						
	Inhibidor Sodium/glucose cotransporter 2																						
	Inhibidor 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase																						
	Inhibidor Niemann-Pick C1-like protein 1 - Sterol O-acyltransferase 1																						
	Inductor Transforming growth factor beta-1																						
	Inductor ATP-binding cassette sub-family C member 8																						
	Inductor activador 5'-AMP-activated protein kinase subunit beta-1																						
	Agonista Peroxisome proliferator-activated receptor alpha																						
	Agonista Peroxisome proliferator-activated receptor gamma																						
	Agonista Glucagon-like peptide 1 receptor																						
	Agonista Aryl hydrocarbon receptor																						
	aglutinante (binder) ATP-binding cassette sub-family C member 8																						
	aglutinante (binder) Bile acids																						
	Not available Alpha-2A adrenergic receptor																						
	Not available B1 bradykinin receptor																						
	otro/ desconocido Sodium-dependent serotonin transporter																						
	Bloqueador Voltage-dependent calcium channel																						
	Bloqueador Voltage-dependent L-type calcium channel																						
	Bloqueador Sulfonilurea receptor 1, Kir6.2																						
	ligando Nuclear receptor subfamily 1 group I member 3																						
id																							
	Tolbutamida																						
	Clorpropamida																						
	Tolazamida																						
	Acetohexamida																						
	Glibenclamida																						
	Glipizida																						
	Gliclazida																						
	Glimepirida																						
	Metformina																						
	Acarbosa																						
	Rosiglitazona																						
	Pioglitazona																						
	Nateglinida																						
	Sitagliptina																						
	Vildagliptina																						
	Exenatida																						
	Linagliptina																						
	Saxagliptina																						
	Canagliflozina																						
	Dapagliflozina																						
	Empagliflozina																						

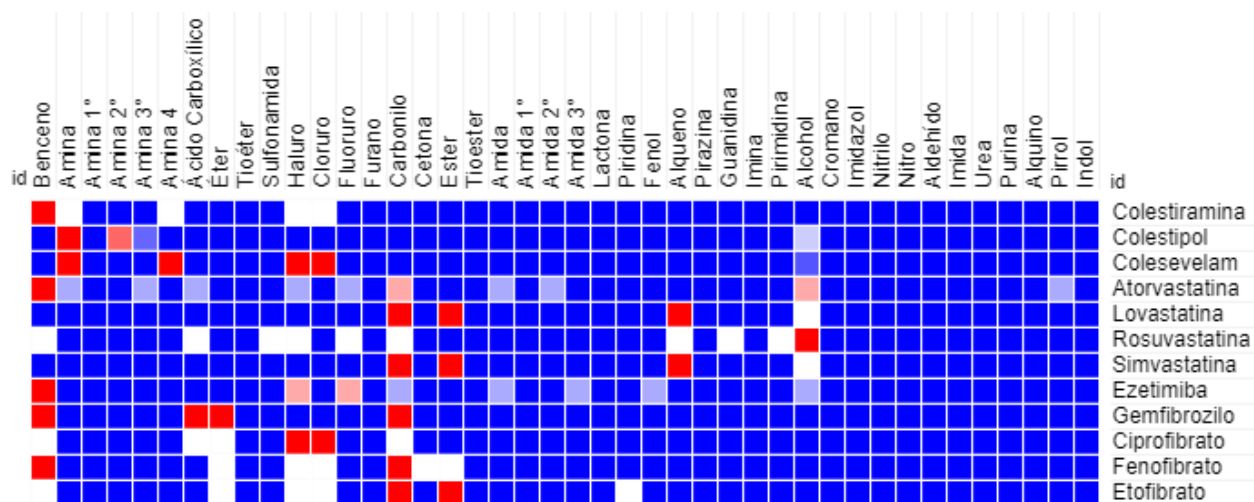
Fuente: Elaboración propia, 2021.

## Anexo 8. Principios Activos y su Acción Frente a Distintas Propiedades Físicoquímicas de los Fármacos Antidislipídemicos



Fuente: Elaboración propia, 2021.

## Anexo 9. Cantidad de Grupos Funcionales Presentes en las Moléculas de los Fármacos Antidislipídemicos



Fuente: Elaboración propia, 2021.

## Anexo 10. Mecanismo de Acción de los Principios Activos de los Fármacos

### Antidislipidémicos

id	Mecanismo de Acción	Colestiramina	Colestipol	Colesevelam	Atorvastatina	Lovastatina	Rosuvastatina	Simvastatina	Ezetimiba	Gemfibrozilo	Ciprofibrato	Fenofibrato	Etofibrato
	Antagonista Mineralocorticoid receptor												
	Antagonista Alpha-1A adrenergic receptor												
	Antagonista Alpha-1B adrenergic receptor												
	Antagonista Alpha-1D adrenergic receptor												
	Antagonista Beta-1 adrenergic receptor												
	Antagonista Type-1 angiotensin II receptor												
	Antagonista potenciador Alpha-1A adrenergic receptor												
	Antagonista parcial Peroxisome proliferator-activated receptor gamma												
	Antagonista inhibidor Sodium/glucose cotransporter 2												
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 1												
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 2												
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 3												
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 4												
	Inhibidor Solute carrier family 12 member 5												
	Inhibidor Calcium-activated potassium channel												
	Inhibidor Amiloride-sensitive sodium channel												
	Inhibidor Alpha-1 adrenergic receptors												
	Inhibidor Angiotensin-converting enzyme												
	Inhibidor Renin												
	Inhibidor Voltage-dependent calcium channel												
	Inhibidor Voltage-dependent L-type calcium channel												
	Inhibidor Voltage-dependent T-type calcium channel												
	Inhibidor ATP-binding cassette sub-family C member 8												
	Inhibidor ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 1												
	Inhibidor ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11												
	Inhibidor Electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase, mitochondrial												
	Inhibidor Maltase-glucoamylase, intestinal												
	Inhibidor Pancreatic alpha-amylase												
	Inhibidor Lysosomal alpha-glucosidase												
	Inhibidor Sucrase-isomaltase, intestinal												
	Inhibidor Amine oxidase (flavin-containing) B												
	Inhibidor Dipeptidyl peptidase 4												
	Inhibidor Sodium/glucose cotransporter 2												
	Inhibidor 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase												
	Inhibidor Niemann-Pick C1-like protein 1 - Sterol O-acyltransferase 1												
	Inductor Transforming growth factor beta-1												
	Inductor ATP-binding cassette sub-family C member 8												
	Inductor activador 5'-AMP-activated protein kinase subunit beta-1												
	Agonista Peroxisome proliferator-activated receptor alpha												
	Agonista Peroxisome proliferator-activated receptor gamma												
	Agonista Glucagon-like peptide 1 receptor												
	Agonista Aryl hydrocarbon receptor												
	aglutinante (binder) ATP-binding cassette sub-family C member 8												
	aglutinante (binder) Bile acids												
	Not available B1 bradykinin receptor												
	otro/ desconocido Sodium-dependent serotonin transporter												
	Bloqueador Voltage-dependent calcium channel												
	Bloqueador Voltage-dependent L-type calcium channel												
	Bloqueador Sulfonilurea receptor 1, Kir6.2												
	ligando Nuclear receptor subfamily 1 group I member 3												

Fuente: Elaboración propia, 2021.

## Bibliografía

- Abreu, J. (2012). Hipótesis, método y diseño de investigación. *Daena: International Journal of Good Conscience*, 7(2), 187-197. [http://www.spentamexico.org/v7-n2/7\(2\)187-197.pdf](http://www.spentamexico.org/v7-n2/7(2)187-197.pdf)
- Almaguer, A., Miguel, P., Reynaldo, C., Mariño, A., Oliveros, R. (2012). Actualización sobre diabetes mellitus. *Correo Científico Médico*, 16(2). <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/507>
- Andrade, C. (2015). Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia. *Med Int Méx*, 31, 191-195.
- Aprahamian, M. (2019). *Studies in computational Biochemistry: Applications to Computer Aided Drug Discovery and Protein Tertiary Structure Prediction*. Ohio State University, Ohio. [https://etd.ohiolink.edu/pg\\_10?0::NO:10:P10\\_ACCESSION\\_NUM:osu1554977217363556#abstract-files](https://etd.ohiolink.edu/pg_10?0::NO:10:P10_ACCESSION_NUM:osu1554977217363556#abstract-files)
- Arellano, A. (2016). Dislipidemia e hipertensión arterial ¿Patologías independientes o correlacionadas? *Acta Académica*, 58, 243-266. <http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/133>
- Aylwin, C. (2016). Nuevos fármacos en diabetes mellitus. *REV. MED. CLIN. CONDES*, 27(2), 235-256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.013>
- Bayona, A. y Fajardo, N. (2012). Desarrollo de nuevos medicamentos: oportunidades y beneficios para el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 29(4). <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n4/a16v29n4#:~:text=La%20investigaci%C3%B3n%20y%20el%20desarrollo,6%25%20con%20respecto%20al%202011.>
- Beam, A. y Kohane, I. (2018). Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA*. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2675024>
- Beratarrechea, A. (2010). Actualización: Las enfermedades crónicas (Primera parte). *EVIDENCIA*. <https://www.fundacionmf.org.ar/files/enfermedades%20cronicas%20parte%20I.pdf>

- Berenguer, L. (2016). Algunas consideraciones sobre la hipertensión arterial. *MEDISAN*, 20(11), 2434-2438. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1029-30192016001100015&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192016001100015&lng=es&nrm=iso)
- Bisong, E. (2019). *Building Machine Learning and Deep Learning Models on Google Cloud Platform: A Comprehensive Guide for Beginners*. Apress.
- Bragulat, E. y Antonio, M. T. (2001). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Medicina Integral*, 37(5). <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-tratamiento-farmacologico-hipertension-arterial-farmacos-10022764>
- Brown, A. (2019). *BOC Sciences Introduces Computer-Aided Drug Discovery for the Science Community.docx*. University of California, San Francisco.
- Campos, I., Hernández, L., Pedroza, A., Medina, C. y Barquero, S. (2018). Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. Ensanut MC2016. *Salud Pública de México*, 60(3). <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/8813>
- Cárdenas, M., López, O., Silva, F. y Monar, M. (2019). Factores de riesgo que incide en la hipertensión arterial en los habitantes de la ciudadela la pradera de la ciudad de milagro 2017-2018. *Revista multidisciplinaria de investigación*, 3(24). DOI: 10.31876/er.v3i24.648
- Carramiñana, F. (2014). Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. *SEMERGEN*. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-papel-hipoglucemiantes-orales-clasicos-el-S1138359314743850>
- Castañeda, O., Segura, O. y Parra, A. (2018). Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, Trinidad-Casanare. *Revista médica Risaralda*, 24(1), 38-42. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0122-06672018000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0122-06672018000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
- Cedillo, M. (16 de diciembre, 2017). Mecanismo de acción de los fármacos. <https://es.slideshare.net/ocram1690/mecanismo-de-accin-de-los-frmacos>

- Cervantes, R. y Presno, J. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de endocrinología y nutrición*, 21(3). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=49222>
- Chang, R. y Goldsby, K. (2013). *Química*. México: McGraw-Hill.
- Chen, L., Rensi, S., Torng, W. y Altman, R. (2018). Machine learning in chemoinformatics and drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23(8). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.010>
- Cho, N., Shaw, J., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha, J., Ohlrogge, A. y Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822718302031>
- Condori, F. (2018). *Factores de riesgo modificables y no modificables que predisponen a hipertensión arterial en adultos que acuden al centro de salud Simón Bolívar I-3 Puno, 2017*. (Tesis). Universidad Nacional del Altiplano, Perú. <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/8366>
- Cubero, C. y Rojas, L. (2017). Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. *Horizonte sanitario*, 16(3). DOI: 10.19136/hs.a16n3.1871
- Daina, A., Michielin, O. y Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. DOI: 10.1038/srep42717
- Davis, J. y Oparil, S. (2018). Novel medical treatments for hypertension and related comorbidities. *Springer*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0890-y>
- Dimitri, G. y Lió, P. (2017). DrugClust: a machine learning approach for drugs side effects prediction. *Computational Biology and Chemistry*, 68, 204-210. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1476927116302195?via%3Dihub>
- Encalda, L., Álvarez, K., Barbecho, P. y Wong, S. (2018). Hipertensión arterial en adultos mayores de la zona urbana de Cuenca. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 13(3). [http://www.revhipertension.com/rlh\\_3\\_2018/4\\_hipertension\\_arterial\\_en\\_adultos\\_mayores.pdf](http://www.revhipertension.com/rlh_3_2018/4_hipertension_arterial_en_adultos_mayores.pdf)

- Flores, O., Ramírez, K., Meza, J., Nava, J. (2014). Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37(S2), 382-386. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54265&id2=>
- Gallego, A., Sande, M., Marín, A., Blanco, S. y González, M. (2011). *Aspectos fundamentales del Citocromo P450*. AEMAS Comunicación Gráfica, S.L.
- Gamboa, B. (2020). El uso de la palabra promedio y su significado matemático. *Ciencia y desarrollo*. <https://www.cyd.conacyt.gob.mx/?p=articulo&id=127>
- García, I., Novelo, A., López, M., Ceballos, A. y Góngora, R. (2015). Prevalencia de dislipidemias en población urbana aparentemente sana de Yucatán. *Revista Latinoamericana Patología Clínica y Medicina De Laboratorio*, 62(3), 150-156. <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt153c.pdf>
- Georges, C., Aldous, D., Raboisson, P. y Rognan, D. (2015). *The Practice of Medicinal Chemistry*. Elsevier.
- Ghose, A., Viswanadhan, V. y Wendoloski, J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1, 55-68. DOI: <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
- González, E., Santolaria, F., Martín, M., Fernández, C. & Quintero, G. (2014). Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World Journal of Gastroenterology*. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14660
- Gotera, J., Valero, N., Ávila, A., Mosquera, J., Linares, J., de Díaz, A., González, M. y Bermúdez, V. (2019). Comportamiento epidemiológico de las dislipidemias en pacientes del Instituto de Investigación Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 14(5). [http://www.revhipertension.com/rlh\\_5\\_2019/14\\_comportamiento\\_epidemiologico.pdf](http://www.revhipertension.com/rlh_5_2019/14_comportamiento_epidemiologico.pdf)
- Guadalajara, J. (2010). *Aterosclerosis y sus complicaciones. Progresión y regresión*. México: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. [http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/05\\_may\\_doc\\_2k10.pdf](http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/05_may_doc_2k10.pdf)

- Hernández, H., Díaz, E., Meaney, E., Meaney, A., Hernández, M., Lezana, M., Barriguete, J., Mancha, C., Ortiz, G., León, A., Lara, A., Barquera, S., González, A., Díaz, L., Ceballos, G., Hernández, H., Hernández, I., Navarro, J., Rodríguez, C., Rubio, A., Solache, G. y Verdejo, J. (2011). Guía de tratamiento farmacológico y control de la hipertensión arterial sistémica. *Revista Mexicana de Cardiología*, 22, 1A-21A. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2011/hs111a.pdf>
- Hernández, R., Fernández, C., Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill.
- Hevia, P. (2016). Educación en diabetes. *Rev Med Clin Condes*, 27(2), 271-276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.016>
- Holzinger, A. (2016). Machine Learnig for Health Informatics. *Springer International Publishing AG*. <https://www.springer.com/gp/book/9783319504773>
- Kholod, Y., Hoag, E., Muratore, K. y Kosenkov, D. (2018). Computer-Aider Drug Discovery: Molecular Docking and Diminazene Ligands to DNA Minor Groove. *Journal of Chemical Education*. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jchemed.7b00989>
- Kramer, O. (2016). Machine Learning for Evolution Strategies [Aprendizaje automático para estrategias de evolución]. *Springer*. DOI 10.1007/978-3-319-33383-0
- Kuri, P., Juan, M., Durán, L., Velasco, M., Ruiz, G., Arriola, M., O´shea, G., González, J. (2013). Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el Primer Nivel de Atención. *Revista Mexicana de Cardiología*. Vol. 24 No. 3. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=25&IDARTICULO=45292&IDPUBLICACION=4678>
- Lanzrini, L., Hasperué, W., Villa Monte, A., Basgall, M., Molina, R., Rojas, L., Corvi, J., Jimbo, P., Fernández, A., Puente, C. y Olivas, A. (2018). *Minería de Datos y Big Data. Aplicaciones en riesgo crediticio, salud y análisis de mercado*. Universidad Nacional de la Plata, Argentina. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/67411>
- Lima, M., Nuccio, J., Villalobos, M., Torres, C. y Balladares, N. (2010). Sistema Renina Angiotensina y Riesgo Cardio-Metabólico. *Revista Venezolana de Endocrinología y*

*Metabolismo*, 8(8). [http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1690-31102010000100002&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1690-31102010000100002&script=sci_arttext&tlng=en)

Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B. y Freeney, P. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)

Lipinski, C., Maltarollo, V., Oliveira, P., da Silva, A. y Honorio, K. (2019). Advances and Perspectives in Applying Deep Learning for Drug Design and Discovery. *Frontiers in Robotics and AI*. DOI: 10.3389/frobt.2019.00108

Madden, M. (2017). *Evaluación de la calidad metodológica de la guía para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia en Costa Rica, la guía Europea y Norteamericana*. (Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía). Universidad Hispanoamericana, Costa Rica.

Magos, G. y Lorenzana, M. (2009). Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52(6). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=22714>

Maldonado, O., Ramírez, I., García, J., Ceballos, G. y Méndez, E. (2012). Colesterol. Función biológica e implicaciones médicas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(2). [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000200002](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000200002)

Masmiquel, L. (2013). Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: situación actual. *SEMERGEN*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2012.12.001>

Medina, J., de Gortari, E. y Naveja, J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002>

Méndez, D. (2020). *Evaluación in silico de la acción antimicrobiana de análogos de clorhexidina sobre cepas de escherichia coli y pseudomonas aeruginosa*. (Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Menéndez, E., Lafita, F., Artola, S., Núñez, J., García, A., Puig, M., García, J., Álvarez, F., García, J., Mediavilla, J., Fernández, C., Romero, R. (2011). Recomendaciones para el

tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Atención Primaria. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024946/>

Merchán, A., Ruiz, Á., Campo, R., Prada, C., Toro, J., Sánchez, R., Gómez, J., Jaramillos, N., Molina, D., Vargas, H., Sixto, S., Castro, J., Quintero, A., Coll, M., Slotkus, S., Ramírez, A., Pachajoa, H., y Ávila, F. (2016). Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Revista Colombiana de Cardiología*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002>

Miguel, P., Sarmiento, Y., Mariño, A., Llorente, Y., Rodríguez, T. y Peña, M. (2017). Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo en adultos mayores de Hoguín. *Revista Finlay*, 7(3). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342017000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000300002)

Morón, F. y Levy, M. (2002). *Farmacología General*. Editorial Ciencias Médicas.

Navarrete, P., Loayza, M., Velasco, J., Huatuco, Z. y Abregú, R. (2016). Índice de masa corporal y niveles séricos de lípidos. *Horizonte Médico*, 16(2). [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2016000200003&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2016000200003&script=sci_arttext&tlng=pt)

Niño, M. y Illarramendi, A. (2015). Entendiendo el Big Data: Antecedentes, Origen y Desarrollo Posterior. *DYRA New Technologies*. DOI: <http://dx.doi.org/10.6036/NT7835>

Núñez, A., Armengol, M. y Sánchez, M. (2018). Big data analysis y machine learning en medicina intensiva. *Med Intensiva*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.10.007>

Ochoa, N., Yasno, P., Medina, A. Díaz, W., Zúñiga, L. y Guzmán, A. (2016). El sedentarismo es un gran factor de riesgo para la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles. *Morfología*, 8(2). <http://bdigital.unal.edu.co/68147/1/60115-305954-1-PB.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe mundial sobre la diabetes. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?sequence=1)

Organización Mundial de la Salud. (2020a). Enfermedades crónicas. [https://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/es/](https://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/)

- Organización Mundial de la Salud. (2020b). Factores de riesgo. [https://www.who.int/topics/risk\\_factors/es/](https://www.who.int/topics/risk_factors/es/)
- Ortega, C. (2014). Las otras complicaciones de la diabetes mellitus. *Diabetes práctica*. [http://www.diabetespractica.com/files/docs/publicaciones/141872889002\\_Editorial\\_5-3.pdf](http://www.diabetespractica.com/files/docs/publicaciones/141872889002_Editorial_5-3.pdf)
- Ovalle, A., Martínez, M., Fuentes, A., Marques, X., Vargas, F., Vergara, P., Staig, P., Marín, M., Oda, F. y Kakarieka, E. (2016). Obesidad, factor de riesgo de infección bacteriana ascendente durante el embarazo. *Revista Médica Chile*, 144(4). <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n4/art08.pdf>
- Paixão, L., de Macêdo, T., Fehlberg, I. y da Silva, V. (2017). Aspectos fisiopatológicos da dislipidemia aterogênica e impactos na homeostasia. *RBAC*. DOI: 10.21877/2448-3877.201600462
- Peláez, F. (2011). Paradigmas actuales en las etapas tempranas del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, (1), 36-45. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3433979>
- Pérez, M., León, J., Dueñas, A., Alfonzo, J., Navarro, D., de la Noval, R., Pozo, H., Pérez, R., Llapur, J., González, R., Betancourt, I., Vladés, Y., Armas, N., Zayas, E., Pintos, J., Revueltas, M., Rivas, E., Deschappelles, E., Landrove, O., Gámez, A., Cuesta, L., González, E., Morales, A. (2017). Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Cubana de Medicina*. Obtenido de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0034-75232017000400001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75232017000400001)
- Prieto, F. y Medina, J. (2018). Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *Revista especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(2). DOI: 10.22201/fesz.23958723e.2018.2.6
- Rodríguez, J. y Rodeiro, I. (2014). El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(3). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=57059>

- Rodríguez, N., Cuautle, P. y Molina, J. (2017). Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. *Revista del Hospital Juárez de México*. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76314>
- Ros, M. y Medina, G. (2011). Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición*. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.05.008
- Rukhshan, K., Irsa, A. y Uzma, J. (2018). Frequency of Dyslipidemia in non-obese Adolescence and its Association with family history of Diabetes. *PJMHS*, 12(1). [https://www.researchgate.net/publication/325290944\\_Frequency\\_of\\_dyslipidemia\\_in\\_non-obese\\_adolescence\\_and\\_its\\_association\\_with\\_family\\_history\\_of\\_diabetes](https://www.researchgate.net/publication/325290944_Frequency_of_dyslipidemia_in_non-obese_adolescence_and_its_association_with_family_history_of_diabetes)
- Sáenz, S., González, F. y Díaz, S. (2011). Hábitos y trastornos alimenticios asociados a factores socio-demográficos, físicos y conductuales en universitarios de Cartagena, Colombia. *Revista clínica de medicina de familia*, 4(3). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2011000300003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2011000300003)
- Saladin, K. (2013). *Anatomía y fisiología la unidad entre forma y función*. México: McGraw-Hill.
- Saldívar, F., Prieto, F. y Medina, J. (2016). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química*, 28(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
- Santamaría, S., Vázquez, M. y Bonaiuto, V. (2017). Protocolo de tratamiento de la dislipidemia. *Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Regional de Málaga, España*, 12(42). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217302536>
- Soares, D., Aparecido, A., Ferreira, A. y Vannucci, D. (2018). Treatments for diabetes mellitus type II: new perspectives regarding the possible role of calcium and cAMP interaction. *European journal of pharmacology*, 830. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.04.002>
- Suárez, W., Sánchez, A. y González, J. (2017). Fisiología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista Chilena de Nutrición*, 44(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182017000300226>

- Sucasaire, L., Ortega, N. y Jenson, M. (2020). *Análisis de sistemas para registros médicos electrónicos en clínicas y su enfoque al Machine Learning*. (Tesis de bachillerato en Ingeniería Industrial). Universidad Católica San Pablo, Perú.
- Tagle, R. (2018). Diagnóstico de hipertensión arterial. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 9(1). <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-diagnostico-de-hipertension-arterial-S0716864018300099>
- Ting, S., Ip, W. y Tsang, A. (2011). Is Naïve Bayes a Good Classifier for Document Classification? *International Journal of Software Engineering and its Applications*, 5(3).
- Traversa, M. y Elbert, A. (2009). Dislipidemia, Diabetes tipo 2 y Enfermedad Renal, Aspectos fisiopatológicos y terapéuticos. *Separata Línea Montellier*, 17(2). <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/sepDislipidemiaDiabetoD.pdf>
- Urina, M. (2015). *Complicaciones de a hipertensión arterial sistémica*. [Versión digital]. [https://www.researchgate.net/publication/277005312\\_COMPLICACIONES\\_DE\\_LA\\_HIPTENSION\\_ARTERIAL\\_SISTEMICA\\_DEL\\_LIBRO\\_DE\\_CARDIOLOGIA\\_DE\\_LA\\_SOCIEDAD\\_COLOMBIANA\\_DE\\_CARDIOLOGIA](https://www.researchgate.net/publication/277005312_COMPLICACIONES_DE_LA_HIPTENSION_ARTERIAL_SISTEMICA_DEL_LIBRO_DE_CARDIOLOGIA_DE_LA_SOCIEDAD_COLOMBIANA_DE_CARDIOLOGIA)
- Vásquez, E., Calderón, Z., Arias, J., Ruvalcaba, J., Rivera, L. y Ramírez, E. (2019). Sedentarismo, alimentación. Obesidad, consumo de alcohol y tabaco como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. *Journal of negative and non positive results*, 4(10). DOI: 10.19230/jonnpr.3068
- Veber, D., Johnson, S., Cheng, H., Smith, B., Ward, K. y Kopple, K. (2002). Molecular properties that influence the oral bioestability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2615-2623. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Wagner, P. (2018). Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>.
- Wishart, D., Feunang, Y., Guo, A., Lo, E., Marcu, A., Grant, J., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., Pon, A., Knox, C. y Wilson, M. (2017). DrugBank 5.0: a major update to the DrgBank database for 2018. *Nucleic Acids Reseach*, 46. DOI: doi: 10.1093/nar/gkx1037

- Yong Lu, D., Yu Che, J., Sastry, N., Ying Wu, H., Ren Lu, T., Xu, B., Yun Wu, S., Ding, J., Lu, Y. y Zhu, H. (2018). Type 2 Diabetes Treatment and Drug Development Study. *CrossMark*. <https://benthamopen.com/FULLTEXT/TODIAJ-8-22>
- Zapata, J. (2016). *La dislipidemia en adultos y su tratamiento farmacológico*. Universidad Remington. Colombia. DOI: 10.22209/ia.n1a04
- Zhang, L., Tan, J., Han, D. y Zhu, H. (2017). From machine learning to Deep learning: progress in machine intelligence for rational drug discovery. *Drug Discovery Today*, 22(11). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644616304366?via%3Dihub>
- Zurita, J., Barbosa, L. y Villasís, M. (2019). De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. *Revista Alergia México*, 66(2). [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902019000200246&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902019000200246&script=sci_arttext)