



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTILÁN  
CUAUTILÁN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

“DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA DE  
LOS COMPUESTOS DIMORFILÍNICOS EN EL MODELO DE RATA  
ANESTESIADA”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A :  
MYRIAM IRAN LARA OLGUIN

ASESORA:

M. EN C. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

COASESOR:

DR. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

Departamento de  
Exámenes Profesionales

“DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA DE  
LOS COMPUESTOS DIMORFILÍNICOS EN EL MODELO DE RATA  
ANESTESIADA”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

P R E S E N T A :

MYRIAM IRAN LARA OLGUIN

ASESORA: M. EN C. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen Garcia Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Determinación de la actividad antihipertensiva de los compuestos dimorfilínicos en el modelo de rata anestesiada".

que presenta la pasante: Myriam Iran Lara Olguin  
con número de cuenta: 09853301-9 para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

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

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de Agosto de 2003

PRESIDENTE	<u>Dr. Ricardo V. Santiago Díaz</u>	
VOCAL	<u>O.F.B. Maricela Noe Martínez</u>	
SECRETARIO	<u>M. en C. Luisa Martínez Aguilar</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en C. Francisco López Mejía</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en C. Lidia Bengel Trujano</u>	

## *AGRADECIMIENTOS*

A mi familia por haberme dado su apoyo, confianza y paciencia.

A mis profesores, compañeros y amigos de la F.E.S. Cuautitlàn.

A todos aquellos que influyeron de alguna manera para la  
realización y terminación de este trabajo.

“La ciencia no reside en las sensaciones sino en el razonamiento sobre las sensaciones, puesto que, según parece, sólo por el razonamiento se puede descubrir la ciencia y la verdad, y es imposible conseguirlo por otro rumbo”.

**Platón**

“Algunas cosas están bajo nuestro dominio mientras que otras no lo están. Bajo nuestro dominio están el concebir, el escoger, el desear y, en una palabra, todo lo que de nosotros depende; no está en cambio bajo nuestro dominio el cuerpo, la propiedad, la reputación, el oficio, en una palabra todo lo que no depende de nosotros”.

**Epicteto**

“Entra, pues, en ti mismo y observa que tu alma se ama ardentísimamente a sí misma, que no se amara si no se conociese; que no se conociera, si de sí misma no se recordase, pues nada entendemos por la inteligencia que no esté presente en nuestra memoria”.

**San Buenaventura**

## INDICE

	Página
<b>Resumen</b>	1
<b>1. Introducción</b>	3
<b>2. Objetivo General</b>	6
2.1 Objetivos Particulares	6
<b>3. Generalidades</b>	
3.1 Elementos que constituyen el sistema Cardiovascular	7
3.1.1 Sangre	7
3.1.2 Corazón	8
3.1.3 Arterias	11
3.1.4 Venas	12
3.1.5 Capilares	12
3.1.6 Linfáticos	12
<b>3.2 Hipertensión Arterial</b>	
3.2.1 Definición	13
3.2.2 Tipos de hipertensión arterial	13
3.2.3 Sintomatología	14
3.2.4 Tratamiento no Farmacológico	14
<b>3.3 Farmacología Vascular</b>	
3.3.1 Fármaco antihipertensivo (o hipotensores)	15
3.3.2 Definición	15
3.3.3 Características ideales que debe reunir un fármaco antihipertensivo	15
3.3.4 Clasificación de los hipotensores	
3.3.4.1 Diuréticos	16
3.3.4.2 Bloqueadores de los canales de calcio	17
3.3.4.3 Simpaticolíticos	
3.3.4.3.1 Antagonistas adrenérgicos $\beta$	18

3.3.4.3.2 Antagonistas adrenérgicos $\alpha$	19
3.3.4.3.3 Antagonistas adrenérgicos mixtos ( $\beta$ y $\alpha$ )	19
3.3.4.3.4 Inhibidores adrenérgicos centrales	20
3.3.4.4 Vasodilatadores directos	20
3.3.4.5 Inhibidores de la ECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina)	21
3.3.4.6 Bloqueadores del receptor angiotensina II ( $AT_1$ )	22
3.3.5 Modo y mecanismo de acción de los Inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor a Angiotensina II ( $AT_1$ )	22
<b>4.0 Características del captopril y el losartán</b>	28
<b>5.0 Compuestos dimorfilínicos</b>	30
<b>6.0 Desarrollo Experimental</b>	
6.1 Materiales, reactivos y fármacos	32
6.2 Métodos	
6.2.1 Fase I. Determinar las curvas de valoración potenciométricas para obtener la solubilidad de los compuestos dimorfilínicos	33
6.2.2 Fase II. Determinación de la actividad antihipertensiva de los compuestos Morfo 1, Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8, Morfo 10, Morfo 11, del captopril y del losartán en una dosis de 1 mg/kg en rata anestesiada	33
6.2.3 Fase III. Determinación de la Curva Dosis – Efecto de los compuestos dimorfilínicos con actividad antihipertensiva, del captopril y del losartán en rata anestesiada	34
<b>7.0 Resultados</b>	
7.1 Determinación de los $pK_a$ 's y $pK_b$ 's y solubilidad de los compuestos dimorfilínicos	35
7.2 Efecto antihipertensivo de los compuestos dimorfilínicos y fármacos controles	44
7.3 Curvas Dosis – Efecto (captopril, losartán, Morfo 5 y Morfo 10)	49

<b>8.0 Análisis de Resultados</b>	52
<b>9.0 Conclusiones</b>	54
<b>10.0 Anexo</b>	
10.1 Anexo 1 Tablas de resultados (curvas potenciométricas)	55
10.2 Anexo 2 Tablas de resultados (efecto antihipertensivo)	66
10.3 Anexo 3 Tablas de resultados (curvas Dosis – Efecto)	79
<b>11.0 Referencias</b>	92

## RESUMEN

Los pacientes hipertensos tienen siete veces más probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular, 7 veces más de sufrir una enfermedad cardíaca congestiva, 4 veces más de sufrir una enfermedad cardíaca coronaria y dos veces más de sufrir una enfermedad vascular periférica en comparación con los que no tienen hipertensión. La hipertensión se asocia con un mayor riesgo absoluto de complicaciones cardiovasculares en las personas mayores. El primer paso para el manejo de la hipertensión es la modificación del estilo de vida, con atención a la pérdida de peso en caso de obesidad, moderación en el consumo de alcohol, reducción de la ingesta de sal y aumento del ejercicio físico. Dejar de fumar no reduce la tensión arterial, pero reduce mucho el riesgo cardiovascular.

Con el fin de determinar las condiciones óptimas para que los compuestos a estudiar pudieran ser solubilizados se tuvo que emplear la valoración potenciométrica para obtener los respectivos  $pK_a$ 's y  $pK_b$ 's de los compuestos dimorfilínicos y así poder construir las curvas potenciométricas.

El modelo de presión arterial en rata anestesiada es un método el cual nos ayuda a medir la disminución de la presión arterial al administrar un fármaco o compuesto por vía intravenosa y el registro del cambio de estas presiones se realiza por medio del equipo DIGI-MED.

Se determinó la actividad biológica de los compuestos dimorfilínicos Morfo 1, Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8, Morfo 10 y Morfo 11 mediante el uso del modelo de presión arterial en rata anestesiada con el cual se evaluó su efecto antihipertensivo.

En este trabajo se demostró que los compuestos dimorfilínicos Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8 y Morfo 10 presentaron actividad antihipertensiva, mientras Morfo 1, Morfo 6 y Morfo 11 no presentaron esta actividad. Este efecto se comparó con la actividad antihipertensiva de los fármacos de referencia el captopril y el losartán. Posteriormente se obtuvieron las curvas dosis-efecto antihipertensivo de los compuestos: Morfo 5, Morfo 10, captopril y losartán. Mediante estas curvas se obtuvieron las dosis efectivas 50( $DE_{50}$ ) de cada

compuesto.  $DE_{50} = 0.1\text{mg/Kg}$  de Morfo 5, Morfo 10, captopril y  $DE_{50} = 0.01\text{ mg/kg}$  losartán.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son el problema de salud pública más importante en los países desarrollados. Actualmente, informes de la Organización Mundial de la Salud indican que una de las principales causas de muerte en el mundo se atribuye a las enfermedades cardiovasculares como: **hipertensión arterial**, isquemias del corazón, arritmias cardíacas, infarto miocárdico e insuficiencia cardíaca<sup>11,16</sup>. A pesar de los avances, en México las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de mortalidad<sup>16</sup>. La Secretaría de Salud ha publicado estadísticas de mortalidad general de los Estados Unidos Mexicanos de 1999 y en ella se reporta que las enfermedades del corazón ocupan la primera causa de mortalidad con 69,278 defunciones en ese año, las enfermedades isquémicas del corazón con 44,070 y las enfermedades cerebrovasculares son la sexta causa de mortalidad con 25,208 defunciones<sup>15</sup>. Por otro lado, la asociación entre hipertensión arterial y la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca fue demostrada en estudios epidemiológicos desde hace décadas. De hecho del 20 al 30% de los pacientes enrolados tienen antecedentes de hipertensión arterial y en el estudio MET-RIT-HF2 muestra que este porcentaje se aumentó<sup>8,27,29</sup>.

La presión arterial (o presión sanguínea) es la presión que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos, especialmente en las arterias principales y resulta de la acción de bombeo del corazón y la elasticidad de las paredes arteriales<sup>25</sup>. La presión arterial se puede medir de modo directo con un manómetro de mercurio o con un transductor de deformación calibrado de manera adecuada y un oscilógrafo preparado para escribir directamente sobre una tira móvil de papel. Cuando se ata una arteria más allá del punto en el cual se inserta la cánula se registra una presión terminal<sup>4,25</sup>. La presión arterial se escribe de manera convencional como presión sistólica sobre presión diastólica. La presión sistólica normal en el hombre y en la mayoría de los mamíferos oscila entre los 120 a 140 mmHg, mientras la diastólica es de 75 a 90 mmHg. Sin embargo, varían considerablemente de acuerdo con factores, tales como la edad, sexo, herencia, estado físico y emocional<sup>4</sup>.

La necesidad de controlar la hipertensión eficazmente nunca ha sido tan grande, pues la población de edad cada vez mayor de los países occidentales se enfrentará a una importante epidemia de enfermedad cardiovascular en las dos próximas décadas. La hipertensión arterial no tratada conduce invariablemente a cambios estructurales y funcionales en ciertos órganos vitales, llevando finalmente a una enfermedad manifiesta. Los cambios orgánicos más notables en la hipertensión son la hipertrofia arterial y la hipertrofia ventricular izquierda, la aterosclerosis y deterioro renal.

La hipertensión impone una exigencia sobre el músculo cardíaco y esto puede conducir a una dilatación compensatoria del corazón: hipertrofia ventricular izquierda. La hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo independiente en los accidentes cardiovasculares: incremento del riesgo de arritmias ventriculares, isquemia de miocardio y disfunción ventricular sistólica y diastólica. Aunque la hipertrofia ventricular izquierda es una respuesta a la sobre carga crónica de presión, la magnitud de la respuesta depende de muchos factores, incluyendo los precursores del crecimiento como la angiotensina II. La hipertensión interactúa con otros factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones. Por ejemplo los varones corren mayor riesgo que las mujeres, aunque éste se vuelve equivalente después de la menopausia, probablemente con consecuencia de la reducción de la producción de estrógenos. El riesgo aumenta con la edad en ambos sexos. El tabaco tiene un impacto significativo sobre el pronóstico de la hipertensión con un aumento del riesgo de ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, muerte súbita y derrame cerebral. Otros factores tales como la obesidad y la ingesta de sodio tienen una influencia importante en el pronóstico. La diabetes mellitus coexiste con la hipertensión y está ligada a una mortalidad mucho mayor por enfermedad coronaria y renal. La hipercolesterolemia es un factor importante para la enfermedad vascular y su coexistencia con la hipertensión se asocia a un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares<sup>23</sup>. Por otro lado, en el laboratorio de Química Medicinal (Unidad de Posgrado) de la FES-Cuautitlán, se está llevando a cabo el diseño asistido por computadora para la síntesis de los derivados morfólinicos de fenol (Martínez Trejo Ignacio, tesis de

maestría, en proceso), cálculos teóricos empleando métodos semiempíricos ab initio y funcionales de la densidad de los compuestos sintetizados, además de la caracterización fisicoquímica de dichos compuestos (Velázquez Sánchez Ana Ma, tesis de Doctorado en proceso), la síntesis de estos compuestos (Pecina Ramírez Adrián, tesis de licenciatura, en proceso). Por lo que se requiere de llevar a cabo las pruebas biológicas que demuestren que algunos de estos compuestos dimorfilínicos con clave Morfo 1, Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8, Morfo 10 y Morfo 11 presentarán una posible actividad antihipertensiva utilizando el método invasivo de presión arterial en el modelo de rata anestesiada.

## 2. Objetivo General

"Determinar la actividad biológica de los compuestos dimorfilínicos mediante el modelo de presión arterial en rata anestesiada para evaluar el efecto antihipertensivo".

### 2.1 Objetivos Particulares

- Determinar los pKa's y pKb's de los compuestos dimorfilínicos para solubilizarlos.
- Determinar la actividad biológica del captopril y el losartán a la dosis de 1 mg/kg de peso en el modelo invasivo de presión arterial.
- Determinar la actividad biológica de los compuestos dimorfilínicos en la dosis de 1 mg/kg de peso en este modelo experimental.
- Determinar la curva dosis-efecto del captopril y el losartán.
- Determinar la curva dosis-efecto de los compuestos dimorfilínicos que presentan actividad antihipertensiva.
- Comparar las dosis efectivas 50 (DE<sub>50</sub>) del captopril y losartán con los compuestos que tengan actividad antihipertensiva.

### 3. Generalidades

#### 3.1 Elementos que constituyen el Sistema Cardiovascular

##### 3.1.1 Sangre

Es el tejido que circula a través de los vasos sanguíneos y esta circulación se debe a que la impulsa una bomba que es el corazón. En este vasto complejo, el principal medio de transporte es la sangre, la cual está formada por plasma y células<sup>22,24</sup>.

El plasma en su mayor parte es agua en un 92% y el 8% restante está formado por: a) sustancias nutritivas como glucosa, grasas y aminoácidos; b) productos de desecho como la urea, creatinina, ácido úrico, etc., que son transportados a los órganos de excreción; c) hormonas que llevan mensajes a los distintos órganos del cuerpo y d) proteínas especiales como fibrinógeno y trombina, anticuerpos, albúmina y otras<sup>4,21</sup>.

Los eritrocitos son células encargadas de transportar el  $O_2$  a las células y el  $CO_2$  hacia los pulmones donde se elimina (Fig.1). Son de estructura redonda y cóncava por ambos lados. Se encuentran de 4.5 a 5 millones de eritrocitos en un milímetro cúbico de sangre. Su vida es agitada y breve después de unos tres a cuatro meses son eliminados en el hígado y en el bazo y además son reemplazados por los que produce el tejido hematopoyético de la médula de los huesos largos<sup>4,5,27</sup>. Su eficiencia como portadores de  $O_2$  y  $CO_2$  se debe a que contienen hemoglobina, compuesta de hierro y proteína que da a la sangre su color rojo.

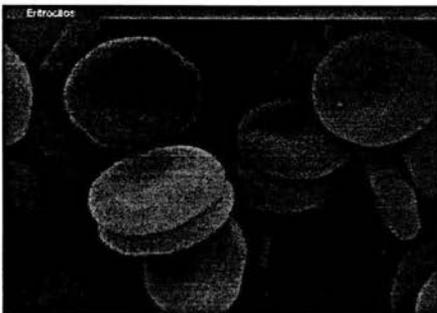


Fig 1 Imagen de los eritrocitos<sup>10</sup>.

Los leucocitos se encuentran de seis a diez mil en un milímetro cúbico de sangre que pueden ser de varios tipos como: neutrófilos, basófilos y eosinófilos, células que se producen en la médula ósea, y por último tenemos a los linfocitos y monocitos (Fig. 2 y 3), los cuales se producen en ganglios linfáticos.

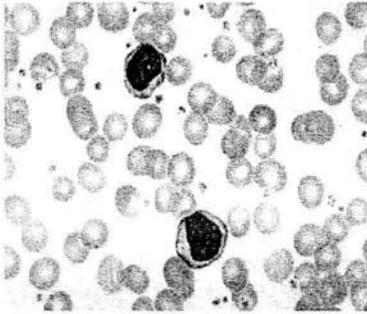


Fig. 2 Linfocito<sup>9</sup>

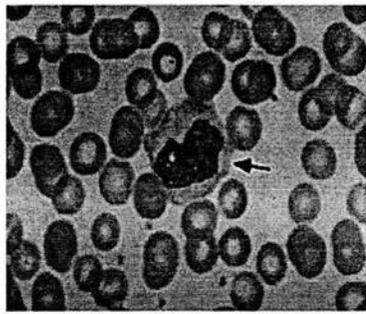


Fig. 3 Monocito<sup>9</sup>

De estas células su misión y a su placer consiste en combatir a todos los gérmenes no deseados que invaden el cuerpo. Son muy independientes y pueden resistirse a la corriente sanguínea. Son simplemente células del torrente sanguíneo, pero no tienen que seguir el camino de éste como los eritrocitos.

En cuanto a plaquetas existen de 200 a 400 mil en un milímetro cúbico de sangre. Además son células que se forman en la médula ósea y son importantes en la coagulación de la sangre<sup>4,22</sup>.

### 3.1.2 Corazón

Es probable que el corazón evolucionara en los animales pluricelulares superiores a partir de porciones localizadas de vasos sanguíneos, cuyas paredes musculares experimentaron contracciones rítmicas o pulsaciones. Las contracciones rítmicas impulsaron la sangre a través de los vasos y por todas las partes del cuerpo. Todo indica que el corazón evolucionó diferente e independiente en varios grupos animales<sup>24</sup>.

El corazón humano, durante las primeras etapas embrionarias, es un simple tubo pulsátil que se origina por la fusión de dos tubos de paredes delgadas colocadas bajo la cabeza en desarrollo<sup>24</sup>.

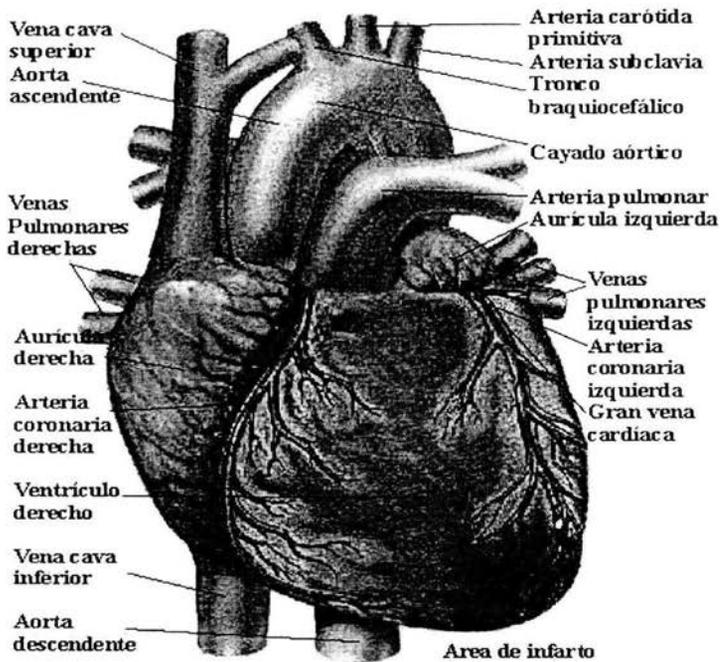


Fig.4 Esquema del corazón<sup>12</sup>

El corazón es el órgano encargado de impulsar la sangre por todo el cuerpo, es una bomba extraordinaria (Fig. 4). En un adulto el corazón expulsa 70 milímetros de sangre con cada contracción y como el corazón late 70 veces en un minuto, en este lapso de tiempo es capaz de bombear 4900 milímetros de sangre: es lo que se denomina como gasto cardíaco. El lugar que ocupa el corazón en el tórax se denomina mediastino. Está cubierto por fuera por una membrana llamada pericardio, que evita que el corazón se agrande demasiado cada vez que se llena de sangre. Por dentro está cubierto por una membrana llamada endocardio y la capa media del corazón recibe el nombre de miocardio, constituida de músculo estriado involuntario<sup>4</sup>.

El corazón presenta cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos. Las aurículas están separadas por el tabique interauricular y los ventrículos por el tabique interventricular. A la aurícula derecha llega la sangre no oxigenada que proviene de todo el organismo, a través de las venas cavas, superior e inferior. De esta aurícula pasa la sangre al ventrículo derecho por medio de la válvula

tricúspide. Sale del ventrículo derecho la sangre a través de la válvula sigmoidea pulmonar hacia la arteria pulmonar, que se dirige hacia los pulmones. La sangre, que es oxigenada en los pulmones regresa al corazón a través de cuatro venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda, de aquí la sangre pasa al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. Esta sangre sale del ventrículo durante la contracción del corazón a través de la válvula sigmoidea aórtica, hacia la arteria aorta que distribuye en todo el organismo<sup>4,22,27</sup>.

Mientras se lleva a cabo la contracción de los ventrículos (sístole), se cierran las válvulas mitral y tricúspide para que la sangre "no regrese" a las aurículas y además se abren las válvulas sigmoideas para que la sangre salga por las arterias. Por otro lado, en la relajación de los ventrículos (diástole) sucede lo contrario: se abren las válvulas mitral y tricúspide para llenar los ventrículos y se cierran las válvulas sigmoideas para que la sangre "no regrese" a los ventrículos. La sístole y la diástole constituyen el ciclo cardíaco.

El corazón recibe impulsos nerviosos provenientes de los sistemas simpático y parasimpático. El simpático lo acelera y el parasimpático lo retarda. Estos impulsos nerviosos llegan a un punto especial del corazón situado en la aurícula derecha: el marcapaso cardíaco o nódulo de Keith y Flack. Una vez que se ha estimulado el marcapaso, los impulsos nerviosos viajan hacia abajo a través de una franja de tejido muscular especial y se detienen en el nódulo de Aschoff-Tawara que se encuentra localizado en la parte inferior del tabique interauricular. En este punto se retrasa el impulso nervioso para que se relajen y llenen los ventrículos. Posteriormente viaja el impulso nervioso a través del haz de His situado en el tabique interventricular. Finalmente el haz de His transmite los impulsos hacia las paredes de los ventrículos por medio de la red de Purkinje. Este sistema cardionector conecta las aurículas con los ventrículos y permite que los ventrículos se contraigan después de las aurículas en un ritmo perfecto<sup>22</sup>.

La sangre fluye por todo el cuerpo describiendo dos circuitos; el cual uno de ellos se le denomina circulación mayor que inicia en el ventrículo izquierdo y termina en la aurícula derecha. Tiene la función de transportar oxígeno, sustancias nutritivas a todo el organismo y recoger las sustancias de desecho. Al otro circuito se le

conoce como circulación menor e inicia en el ventrículo derecho y termina en la aurícula izquierda y se encarga de conducir la sangre a los pulmones, donde pierde el CO<sub>2</sub> y toma el oxígeno.

### **3.1.3 Arterias**

Una vez que sale la arteria aorta del ventrículo izquierdo origina las arterias coronarias, las cuales se distribuyen en el corazón. La oclusión de estas pequeñas arterias significa la muerte para el ser humano, ya que lo privaría de O<sub>2</sub> y nutrientes y las células cardíacas mueren, esto es lo que se denomina infarto al corazón<sup>4,27</sup>.

Posteriormente la aorta se encorva y forma el cayado de la aorta; de aquí se originan las siguientes arterias: carótida primitiva izquierda, subclavia izquierda y tronco braquiocefálico derecho, del cual se originan la carótida primitiva derecha y la subclavia derecha. A su vez, cada arteria carótida primitiva se divide en dos: la carótida interna que penetra a la cavidad craneal e irriga al encéfalo y la carótida externa que se distribuye en la cara y cuello<sup>4,5,22,27</sup>.

Luego la aorta se dirige hacia abajo y desciende por el tórax, donde origina las arterias bronquiales, intercostales, esofágicas medias y diafragmáticas superiores. Las primeras llevan O<sub>2</sub> y nutrientes a los pulmones. La aorta torácica atraviesa el diafragma y llega al abdomen<sup>4,22</sup>.

Cuando la aorta abdominal llega a nivel de la cuarta vértebra lumbar origina las arterias ilíacas primitivas que pronto se subdividen en dos una es la ilíaca interna o hipogástrica que se distribuye en las vísceras de la pelvis y la otra es la ilíaca externa que sale de la cavidad abdominal, y en el muslo recibe el nombre de arteria femoral que se distribuye en el miembro inferior<sup>22</sup>.

La arteria femoral corre por la región posterior e interna del muslo, y a nivel del hueco poplíteo cambia su nombre por el de arteria poplíteo, de la cual se originan dos arterias: la tibial anterior, que corre por la cara antero interna de la pierna y el tronco tibioperoneo. Posteriormente sigue un trayecto corto antes de dividirse en tibial posterior y arteria peronea que corren por la cara posterior de la pierna<sup>22</sup>.

### 3.1.4 Venas

La sangre se distribuye por las arterias y regresa al corazón a través de las venas. Así, tenemos que las venas comienzan de las partes más distantes del cuerpo y se dirigen hacia el corazón. De la cabeza, la sangre es recogida a través de las venas yugulares. Del miembro superior la sangre regresa a través de las venas que se originan en la mano. Estas venas son superficiales y profundas, y acompañan a las arterias en su recorrido como la radial, cubital, humeral, etc. Pero aparte hay venas superficiales como la mediana, la cefálica y la basilica que desembocan en la vena axilar; está, al llegar a la clavícula recibe el nombre de subclavía<sup>3,4,22,24</sup>. La vena porta conduce la sangre hacia el hígado y de este órgano salen las venas suprahepáticas que desembocan en la vena cava inferior. Todas las venas presentan en su interior pequeñas válvulas que facilitan el retorno de la sangre al corazón<sup>4,22,27</sup>.

### 3.1.5 Capilares

Las arterias no se convierten de inmediato en finos vasos capilares. Se dividen gradualmente en conductos cada vez más angostos denominados arteriolas, las cuales se hacen más pequeñas aún hasta formar finalmente los capilares. Es en los capilares donde se realiza el intercambio de O<sub>2</sub> y nutrientes de la sangre a las células y de CO<sub>2</sub> y desechos de las células a la sangre. Los vasos capilares no constituyen inmediatamente las venas; forman "vénulas", es decir, "pequeñas venas". Las vénulas van reuniéndose entre sí formando canales cada vez mayores, hasta construir las venas.

Los capilares tienen un diámetro aproximado de 5 μm en el lado arterial y de 9 μm en el lado venoso. El área total de todas las paredes capilares en el cuerpo excede 6300 m<sup>2</sup> en el adulto. Las paredes tienen un espesor aproximado de 1 μm y están constituidas por una simple capa simple de células epiteliales. La estructura de las paredes varía de un órgano a otro<sup>4,22,24</sup>.

### 3.1.6 Linfáticos

Son conductos membranosos de paredes muy delgadas por donde circula la linfa y el quilo, antes de que éstos pasen nuevamente a la circulación venosa. Los vasos que recogen la linfa de los intestinos se denominan vasos quilíferos. A lo

largo de los vasos linfáticos se encuentran unos órganos de forma de globo que se llaman ganglios linfáticos. Por lo tanto existen entonces los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos<sup>4</sup>.

La función más importante de los ganglios linfáticos es la producción de un tipo de glóbulo blanco denominado linfocito, es decir, forman una barrera contra las infecciones. Ya que los vasos linfáticos son tan numerosos como los ganglios, mencionaremos que son muy abundantes en cuello, axila, ingle, debido a que en estas zonas se juntan de la cabeza, del miembro superior y miembro inferior profundos que acompañan a cada viscera. Posteriormente los ganglios y los vasos linfáticos se reúnen para formar al conducto torácico que desemboca en el tronco venoso branquiocefálico<sup>4</sup>.

### **3.2 Hipertensión Arterial**

La presión arterial alta genera cambios patológicos en la vasculatura e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Una consecuencia de la hipertensión constituye la principal causa de parálisis cerebral, conduce a la enfermedad coronaria con infarto de miocardio y muerte repentina de origen cardiaco, y cabe mencionar que es un contribuyente importante de insuficiencias cardiaca y renal, así como de aneurisma disecante de la aorta<sup>17,18,25,29</sup>.

#### **3.2.1 Definición**

La hipertensión arterial es un estado patológico caracterizado por un aumento de la tensión arterial que esta por encima de los valores normales. Sin embargo, la hipertensión se define como la presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg; esto nos ayuda para identificar aun grupo de pacientes que tienen riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular relacionada con la hipertensión, que es demasiado alta como para recibir atención medica<sup>7,8,19</sup>.

#### **3.2.2 Tipos de hipertensión arterial**

La hipertensión arterial más frecuente se le conoce como "hipertensión esencial", "primaria" o "idiopática" y aun se desconoce el mecanismo que la origina. Sin embargo, existen otros tipos de hipertensiones en las que se puede identificar claramente la causa que las desencadena y reciben el nombre de hipertensiones secundarias. Así algunas enfermedades renales se acompañan de hipertensión

renal; el exceso de función de algunas glándulas endocrinas, originan elevación de la tensión arterial por aumento de la producción de mineralcorticoides o catecolaminas.

La hipertensión arterial leve es mayor de 140/90 mmHg, sin alcanzar los valores de hipertensión arterial moderada. Sin embargo, la hipertensión arterial moderada es a partir de más de 160/100 mmHg y la hipertensión arterial severa es da a cifras superiores de 180/110 mmHg<sup>17,18,19</sup>.

### **3.2.3 Sintomatología**

Al inicio la hipertensión muchas veces no da síntomas marcados, sin embargo puede producir diversas molestias, que deberían alertarnos de que algo anda mal. En general los síntomas que se presentan en la hipertensión son la ansiedad, mareos al levantarse o al cambiar de posición, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, confusión, visión borrosa, zumbido de oídos, adormecimiento de la mitad del cuerpo, dolor de pecho, respiración entrecortada, hemorragia nasal y sudor excesivo.

La presión puede cambiar de un momento a otro dependiendo de la actividad, estados de animo, con cambios de posición, con ejercicio o durante el sueño. La gente con presión alta no tiene que ser exageradamente ansiosa, compulsiva o nerviosa. Un hecho muy importante es que se puede tener la presión arterial alta y no saberlo ya que, usualmente, no presenta síntomas y se le conoce como la muerte silenciosa<sup>3,7,26</sup>.

### **3.2.4 Tratamiento no Farmacológico**

Las técnicas no farmacológicas para la reducción de la presión arterial hacen que el enfermo participe activamente en la terapéutica, por lo general son recomendadas como un procedimiento inicial para tratar a pacientes que tienen presiones diastólicas de 90 a 95 mmHg. La pérdida de peso, restricción de sal y el consumo moderado de alcohol producen descenso de la presión arterial mejorando la eficacia de la farmacoterapia. Por otro lado, se ha observado que el etanol en volúmenes pequeños protegen contra la aparición de arteriopatía coronaria. Se recomienda que enfermos hipertensos disminuyan su consumo de etanol hasta 30 mL/día. Además se ha comprobado en la actualidad que el

ejercicio isotónico regular también disminuye la presión sistólica como la diastólica alrededor de 10 mmHg en personas que sufren de hipertensión<sup>1,6,18</sup>. Estrechamente relacionadas se encuentran la hipertensión y la obesidad. Las personas obesas que presentan hipertensión pueden reducir su presión arterial con la pérdida de peso, independientemente de un cambio en el consumo de sal<sup>3,7,29</sup>.

Con el tiempo se ha comprobado que la restricción moderada de la ingesta de sal alrededor de 5g/día (2g del Na<sup>+</sup>) reduce en promedio hasta 12 mmHg la presión sistólica y en 6 mmHg la diastólica. Un alto contenido en la dieta de K<sup>+</sup> más una restricción controlada de Na<sup>+</sup> reduce la presión sistólica como la diastólica para el tratamiento no farmacológico de hipertensión<sup>7,26</sup>.

### **3.3 Farmacología Vascular**

#### **3.3.1 Fármaco antihipertensivo (o hipotensores)**

Se han ido introduciendo en la actualidad una gran variedad de fármacos antihipertensivos eficaces que son uno de los mayores adelantos de la farmacología moderna. Actualmente puede asegurarse que del 85 al 90% de los enfermos con hipertensión se hace posible la reducción de la presión arterial a valores normales mediante el uso de estos fármacos, los cuales provocan un beneficio para esta enfermedad<sup>19</sup>.

#### **3.3.2 Definición**

Los antihipertensivos (o hipotensores) se definen como aquellos fármacos que provocan el descenso de la presión arterial, nombre que se les asigna cuando son utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial<sup>1,7,19</sup>.

#### **3.3.3 Características ideales que debe reunir un fármaco antihipertensivo**

- a) Ser activo por vía oral y parenteral.
- b) Deben generar disminución de la presión arterial en forma progresiva hasta obtenerse los valores normales.
- c) Los valores anteriores se deben obtener tanto en la posición de pie como acostada.

- d) Debe ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante su administración prolongada.
- e) Deben generar alivio de los síntomas subjetivos.
- f) Manifestación de una mejoría del estado cardíaco anormal por la evidencia de signos radiológicos y electrocardiográficos.
- g) Restablecimiento de la función renal si esta alterada.
- h) No debe originar reacciones adversas ni hipotensión ortostática.
- i) No debe generar tolerancia.
- j) El fármaco debe ser de bajo costo, ya que es utilizado para terapias prolongadas<sup>1,19</sup>.

### **3.3.4 Clasificación de los hipotensores**

#### **3.3.4.1 Diuréticos**

En la actualidad, los fármacos diuréticos han sido un supuesto clave para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los diuréticos junto con los bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos han demostrado en estudios de seguimiento a largo plazo reducciones significativas en la hipertensión arterial en los aspectos cardiovascular y sobre todo cerebrovascular. En el aspecto protector sobre las complicaciones de la hipertensión arterial está ligado fundamentalmente a la reducción de los valores de presión arterial.

En general existen básicamente tres familias de diuréticos que difieren por sus mecanismos de acción, los cuales son las tiacidas, los diuréticos de asa y los diuréticos ahorradores de potasio<sup>26</sup>.

Todas las tiacidas tienen un mecanismo semejante y una potencia similar difieren únicamente en la duración del efecto y por tanto en los efectos secundarios. Este grupo de fármacos se encarga de bloquear la reabsorción de sodio en la porción inicial del túbulo distal en el segmento de dilución cortical. En una primera fase su efecto antihipertensivo está ligado a una reducción de volumen, que sin embargo activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por lo que acaba reestableciéndose el volumen plasmático previo. Su efecto fundamental del uso crónico está mediado por una relajación de las resistencias periféricas<sup>7</sup>.

Los diuréticos de asa bloquean la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle. Su efecto antihipertensivo nos indica que son más potentes que las tiacidas y que además son dependientes del nivel de volemia previo, de modo que en un estado de depleción son necesarias dosis más elevadas. En cuanto a su administración debe ser entre tres y cuatro veces al día para descender las cifras tensionales, ya que la duración de su acción suele ser corta<sup>7</sup>.

Los ahorradores de potasio tienen una capacidad natriurética baja y por ello su efecto antihipertensivo es limitado. En cuanto a su mecanismo de acción tenemos que la espironolactona produce un bloqueo competitivo de la aldosterona en el túbulo contorneado distal y el triamtereno y la amilorida inhiben la secreción tubular de potasio<sup>7,19,25</sup>.

### **3.3.4.2 Bloqueadores de los canales de calcio**

Los antagonistas del calcio (BCC) tienen un buen efecto hipotensor, en comparación con otros fármacos de primera elección (diuréticos o bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos). Los antagonistas de calcio cuya acción es la de reducir la resistencia vascular periférica y ejercen un menor efecto diurético; además promueven la disminución de la presión arterial al relajar el músculo liso arteriolar. La consecuencia de la vasodilatación periférica de los bloqueadores de los canales de  $Ca^{+2}$  es la de aumentar la circulación venosa, en la cual se incrementa el gasto cardíaco salvo en el caso de los que ejercen efectos inotrópicos negativos. Pero también activan mecanismos de contrarregulación, dependiendo de la estimulación de renina y la formación de angiotensina, así como de la liberación refleja de noradrenalina. Esta estimulación adrenérgica aguda con la nifedipina de acción corta puede desencadenar isquemia del miocardio en caso de coronariopatía. Actualmente sólo se utilizan los fármacos (BCC) de acción prolongada para el tratamiento de la hipertensión. La inhibición de la liberación de aldosterona evita la retención de líquidos. Pueden ser en especial eficaces en hipertensión contra cifras bajas de renina. La eficacia de estos bloqueadores aumenta por medio de la utilización simultánea de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, metildopa o antagonistas de los receptores

adrenérgicos  $\beta$ . Son efectivos en ancianos y tienen una eficacia equivalente en individuos de raza negra u otra<sup>7,29,26</sup>.

### **3.3.4.3 Simpaticolíticos**

#### **3.3.4.3.1 Antagonistas adrenérgicos $\beta$**

Es importante mencionar que del bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\beta$  se produce por una disminución de la excreción de renina dando como resultado un reducción de angiotensina II.

Todos los fármacos antagonistas adrenérgicos  $\beta$  son antihipertensivos eficaces y su efecto terapéutico antihipertensivo de tales fármacos se relaciona con el bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\beta$ . Al existir una disminución inicial de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y del volumen del latido no genera un decremento equivalente de la presión arterial debido al aumento regulado por barorreflejo de la vasoconstricción adrenérgica  $\alpha$  a nivel periférico, que aumenta la resistencia vascular sistémica. Los receptores anteriores se ven afectados por los bloqueadores  $\beta$  en la unión de las terminaciones neuronales al inhibir la liberación de noradrenalina, la cual hace posible que la resistencia vascular sistémica vuelva más adelante a un nivel normal y es entonces cuando se genera la reducción de la presión arterial. En el caso de fármacos antagonistas  $\beta$  con efecto vasodilatador y con acción bloqueadora adrenérgica  $\alpha$  se provoca una reducción temprana de la resistencia vascular sistémica y la caída rápida de la presión arterial<sup>7,19,26</sup>.

Las diferencias que existen en estos tipos de fármacos radica en su liposolubilidad, selectividad por el receptor adrenérgico  $\beta_1$ , además existe la presencia de actividad simpaticomimética agonista parcial o intrínseca y propiedades estabilizadoras de membrana. Sin embargo, tienen la misma eficacia en su efecto antihipertensor.

Cuando se genera una disminución al inicio del gasto cardíaco y un aumento en la resistencia periférica sin la presencia de un cambio en la presión arterial decimos que están actuando fármacos sin actividad simpaticomimética. A diferencia de este tipo de fármacos, los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca manifiestan menores consecuencias en la frecuencia y el gasto cardíaco en reposo y entonces el decremento de la presión arterial se relaciona con la

disminución de la resistencia vascular periférica que puede ser originada tal vez por la estimulación de receptores adrenérgicos  $\beta_2$  que regulan la vasodilatación. Son fármacos que deben evitarse cuando hay enfermedad de las vías respiratorias o disfunción del nodo sinoauricular o auriculoventricular<sup>7,19,26</sup>.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$  casi nunca causan retención de sal y agua, y no se requiere de un diurético para evitar edema o tolerancia. Los diuréticos tienen efectos antihipertensivos aditivos cuando se combinan con los antagonistas  $\beta$ . En la actualidad existen pacientes que necesitan de la combinación de un antagonista adrenérgicos  $\beta$  con un diurético y un vasodilatador para hacer eficaz su tratamiento antihipertensivo<sup>5,22</sup>. No debe iniciarse un tratamiento con estos fármacos en hipertensos que presentan insuficiencia cardíaca debido a la existencia de una combinación nociva de la disminución de la contractilidad miocárdica junto con aumento de la resistencia vascular periférica<sup>26</sup>.

#### **3.3.4.3.2 Antagonistas adrenérgicos $\alpha_1$**

Los fármacos con acción antagonistas adrenérgica  $\alpha_1$  reducen la resistencia arterolar y la capacitancia venosa, esto es causa de un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca y de la actividad de renina plasmática. En un tratamiento a largo plazo persiste la vasodilatación, pero el gasto y la frecuencia cardíaca así como la actividad de renina plasmática vuelven al estado normal. Sin embargo, cambia el flujo sanguíneo renal durante el tratamiento con antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ <sup>19</sup>. La principal medida de precaución con respecto a este tipo de fármacos contra la hipertensión es el denominado fenómeno de primera dosis: hipotensión ortostática sintomática que ocurre en un lapso de 90 minutos, después de la dosis inicial del fármaco, o por la dosificación que se incrementa con rapidez<sup>19,26</sup>.

#### **3.3.4.3.3 Antagonistas adrenérgicos mixtos ( $\beta$ y $\alpha$ )**

Un ejemplo de fármaco antihipertensivo con actividad antagonista  $\beta$  y  $\alpha$  es el labetalol cuya administración es el bloquea los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y con estímulo de los receptores adrenérgicos  $\beta$ , ocasionando un descenso de la presión arterial al aminorar la resistencia vascular. Sin disminución del gasto cardíaco en reposo<sup>26</sup>.

El labetalol tanto por vía intravenosa como oral funciona con rapidez en hipertensiones graves. Una administración a largo plazo promueve la eficacia antihipertensiva, pero también provoca efectos colaterales de la combinación de los receptores adrenérgicos  $\beta$  y  $\alpha$ <sup>19</sup>.

#### **3.3.4.3.4 Inhibidores adrenérgicos centrales**

Los grupos neuronales abarcan desde la corteza cerebral hasta el bulbo, atravesando el sistema límbico, el hipotálamo y la protuberancia, estos intervienen en la regulación de la función circulatoria, tanto en tono muscular como la actividad cardíaca<sup>19,26</sup>.

El fármaco que destaca en el grupo de los inhibidores adrenérgicos centrales es la  $\alpha$ -metildopa junto con otros fármacos (clonidina, guanfacina, guanabenz, azepexol) encargados de la estimulación de los adrenérgicos  $\alpha_2$ . Estos fármacos hipotensores de acción central tienen la función de activar los receptores adrenérgicos  $\alpha$  a nivel bulbar con la inhibición de la actividad eferente simpática originando como consecuencia la reducción y el mantenimiento de la presión arterial<sup>19,26</sup>. Los fármacos que presentan esta actividad tienen ciertas reacciones adversas en las que destacan la sedación y la somnolencia en el inicio del tratamiento y ceden parcialmente con el tiempo. En algunas ocasiones puede existir dificultad en la concentración mental, hipotensión ortostática y bradicardia moderada, pérdida de eyaculación con o sin impotencia, hiperprolactinemia, alteraciones menstruales, pesadillas nocturnas, signos extrapiramidales, etc.

#### **3.3.4.4 Vasodilatadores directos**

Los vasodilatadores directos son los que deprimen en forma inespecífica la musculatura arteriolar y al disminuir la resistencia vascular periférica estos fármacos provocan descenso de la presión arterial y no por intervención de los mecanismos relacionados con el tono adrenérgico, el calcio, o la angiotensina. Están integrados por las hidrazinoftalazinas; vasodilatadores arteriulares, las piperidinopirimidinas; los ferricianuros y en emergencias hipertensivas se utilizan las benzotiadiazinas y se administran todos ellos por vía intravenosa<sup>7,19,26</sup>.

### **3.3.4.5 Inhibidores de la ECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina).**

Los fármacos inhibidores de la ECA son los que tienen la capacidad de bloquear el sitio activo de la enzima y así inhibir su actividad. En los inicios de la aplicación de estos fármacos se obtuvo el bloqueo con la presencia de un grupo sulfhidrilo capaz de unirse al ligando zinc de la enzima. Sin embargo, más adelante con los avances científicos y tecnológicos se sintetizaron nuevos inhibidores que disminuían algunos de los efectos secundarios, los cuales provocaba este grupo sulfhidrilo<sup>7,19,26</sup>.

El papel importante que juega la Angiotensina II en el organismo es que actúa como un regulador de la función cardiovascular. Los inhibidores de la ECA reducen la presión arterial hasta cierto grado en la mayoría de los hipertensos, esta disminución puede ser originada después de la dosis inicial y está en función de la actividad de la renina plasmática previa al tratamiento<sup>6,23</sup>.

Al emplear este tipo de inhibidores es necesario tener ciertas precauciones más cuando se presenta el angioedema que es de alto riesgo y en potencia es mortal, por ello a los enfermos en quienes se inicia el tratamiento con estos fármacos, deben recibir advertencias específicas con respecto a la suspensión del uso ante la presencia de cualquier signo de angioedema. Además de que no deben emplearse durante el embarazo<sup>26</sup>.

Los inhibidores de la ECA se combinan a menudo con los diuréticos tiacídicos para acentuar su acción hipotensora y disminuir sus efectos adversos metabólicos. La dosis ideal de tiacida no debe exceder los 12.5 mg de hidrocortiacida; es recomendable administrar la mitad. Una dosis mayor no presenta ningún efecto adicional antihipertensivo. La combinación de una tiacida con un diurético ahorrador de potasio promueve en un riesgo mayor a la hiperpotasemia. Cuando existe la combinación de un inhibidor con un bloqueador beta no quiere decir que sea la combinación de elección debido a que los dos promueven al efecto antirrenina. La combinación de inhibidores de la ECA con Bloqueadores de canales de  $Ca^{+2}$  es frecuente en la terapéutica de la hipertensión actúan a nivel del sistema renina-angiotensina y existe un incremento de la resistencia vascular

periférica. Ambos fármacos carecen de efectos adversos metabólicos y del sistema nervioso central (SNC)<sup>23,26</sup>.

#### **3.3.4.6 Bloqueadores del receptor Angiotensina II (AT<sub>1</sub>)**

Son fármacos que actúan en el bloqueo selectivo de los receptores AT, estos ocasionan una vasodilatación, un incremento de renina y de angiotensina II, manifestando la reducción de la resistencia vascular periférica de los niveles de aldosterona y de la presión arterial, sin modificación de la frecuencia cardíaca<sup>23</sup>. Fármacos que tienen la capacidad de relajar el músculo liso y de favorecer la vasodilatación, el aumento de la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático y disminuyen la hipertrofia celular<sup>6,23</sup>.

Los receptores para angiotensina II se pueden identificar por medio de antagonistas selectivos, pero los más importantes en el hombre al parecer son los designados como AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. Tiene alta afinidad el antagonista losartán por el receptor AT<sub>1</sub>, siendo lo contrario para el receptor AT<sub>2</sub>. Por otro lado, ambos receptores han sido clonados y son el producto de los genes at<sub>1</sub> y at<sub>2</sub>, respectivamente<sup>5,16,22</sup>. El receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina II se encuentra localizado en el tejido vascular y miocárdico, cerebro, riñones y células glomerulares suprarrenales que excretan aldosterona. La función que desempeña este receptor es la de dar las principales respuestas de los efectos farmacológicos de angiotensina II y a su vez se divide en los subtipos AT<sub>1a</sub> y AT<sub>1b</sub>, de los cuales el subtipo AT<sub>1a</sub> es muy importante en el corazón de los roedores. En la microcirculación, el receptor AT<sub>1</sub> parece mediar la angiogénesis y la vasoconstricción, mientras que el receptor AT<sub>2</sub> cumple efectos opuestos. La activación del receptor AT<sub>2</sub> puede antagonizar los efectos del receptor AT<sub>1</sub> activado, atenuando la acción fisiológica de la angiotensina II en lo relativo al crecimiento y/o proliferación celular. El receptor AT<sub>1</sub> está integrado por 359 aminoácidos y pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteína G y el receptor AT<sub>2</sub> consta de 363 aminoácidos<sup>7,19,26</sup>.

#### **3.3.5 Modo y mecanismo de acción de los Inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor a Angiotensina II (AT<sub>1</sub>)**

El sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña una función importante en los mecanismos interrelacionados con la regulación de la presión arterial a plazos cortos y largos (Fig 5). Los factores que reducen el volumen sanguíneo, la presión de perfusión renal o la concentración plasmática de sodio tienden a activar el sistema, mientras que el aumento de estas variables lo suprime.

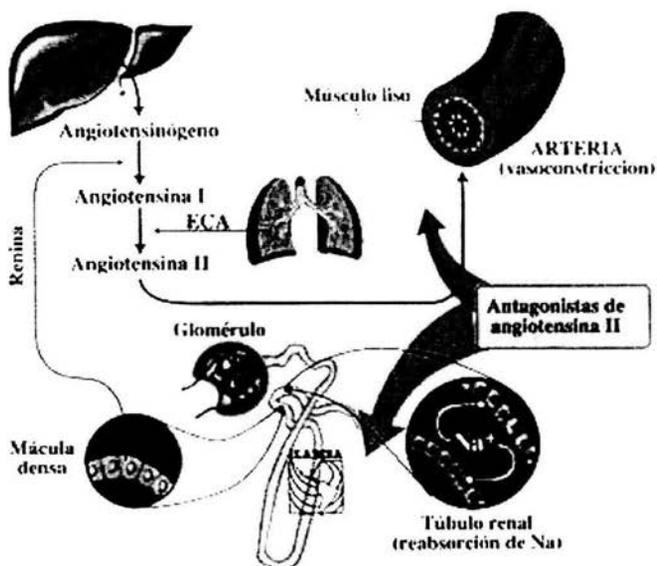


Fig. 5. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y sitios principales en los cuales intervienen los antagonistas de la angiotensina II<sup>13</sup>.

La renina es una enzima que se genera en las células yuxtaglomerulares del riñón, de donde se segrega a la circulación y el sustrato natural de la renina es una  $\alpha_2$ -globulina llamada angiotensinógeno. Además es la enzima que se encarga de mediar la separación del decapeptido angiotensina I a partir de la proteína angiotensinógeno. Este decapeptido se desdobla mediante la enzima convertidora de angiotensina y da como resultado el octapéptido angiotensina II. La renina rompe el enlace entre los residuos 10 y 11 en el amino terminal de esta proteína para generar angiotensina I y constituye un aspartil proteasa que ataca un número restringido de sustratos<sup>7</sup>.

La producción local de angiotensina II es consecuencia de la liberación de renina, con lo cual, se explica la vasoconstricción de las arteriolas eferentes en el glomérulo renal. La inhibición de retroalimentación de la renina por la angiotensina II significa que la liberación de renina se anula por los efectos directos de la angiotensina II e indirectos a través de la retención de sodio, consecuencia del mayor nivel de aldosterona. La estimulación de la aldosterona por la angiotensina II libera la hormona aldosterona y se caracteriza por la retención de sodio a partir de la corteza suprarrenal<sup>6,23,26</sup>.

La ECA es la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II mediante la separación de dos aminoácidos del decapeptido. Es la enzima responsable de la degradación de la bradisinina (potente vasodilatador) y de otros neuropéptidos. La ECA está presente en casi todos los tejidos humanos y fluidos corporales, en mayor cantidad en el endotelio vascular de los pulmones y en la circulación periférica. La inhibición de la ECA se relaciona con la disminución de la concentración de aldosterona y se tiene un posible efecto indirecto natriurético y de retención de potasio. Sin embargo, la formación de aldosterona no es absoluta después del tratamiento prolongado con inhibidores de la ECA. Este efecto de liberación tardía no afecta al parecer la reacción antihipertensiva lograda con los inhibidores de la ECA, aunque quizá sí sea un efecto que va en contra de su beneficio a largo plazo en la insuficiencia cardíaca<sup>7,26</sup>. La aldosterona liberada en respuesta a la angiotensina II o a la estimulación de la hormona adrenocorticotrópica, tiene efectos notorios sobre el equilibrio de electrolitos.

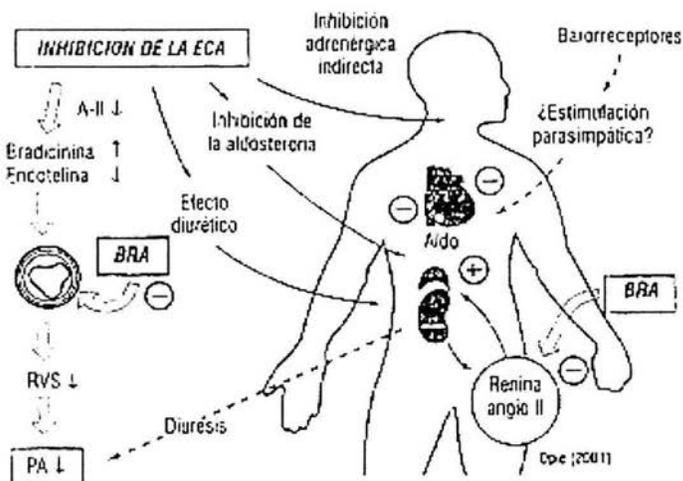


Fig. 6 Posibles modos de acción por los cuales los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina podrían ejercer su efecto antihipertensivo<sup>26</sup>.

El principal efecto de los inhibidores de la ECA tiene lugar sobre las arteriolas periféricas, lo que produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) o llamada también resistencia vascular periférica. La inhibición indirecta de la actividad adrenérgica favorece la vasodilatación arteriolar. La reducción del nivel de angiotensina II produce un incremento de la formación de bradicinina y disminución de la formación de endotelina, así como inhibición de los efectos centrales de la angiotensina II y de la supresión indirecta de la actividad adrenérgica. Además existe estimulación de la actividad parasimpática (Fig. 6)<sup>26</sup>.

La estimulación de los receptores  $AT_1$  da lugar al acoplamiento con las proteínas G y estas activan la isoforma  $\beta$  de la fosfolipasa C ( $PLC\beta$ ) disparando así la secuencia inositol-trifosfato, calcio intracelular, unión calcio-calmodulina y activación de ATPasas y cinasas que median la respuesta celular. Así mismo, la activación de  $PLC\beta$  y fosfolipasa D da lugar a la formación de diacilglicerol y activación de proteína-cinasa C. En ciertos casos, la angiotensina II produce despolarización y entrada de  $Ca^{2+}$  a través de canales de  $Ca^{2+}$  dependientes del voltaje<sup>12,13</sup>.

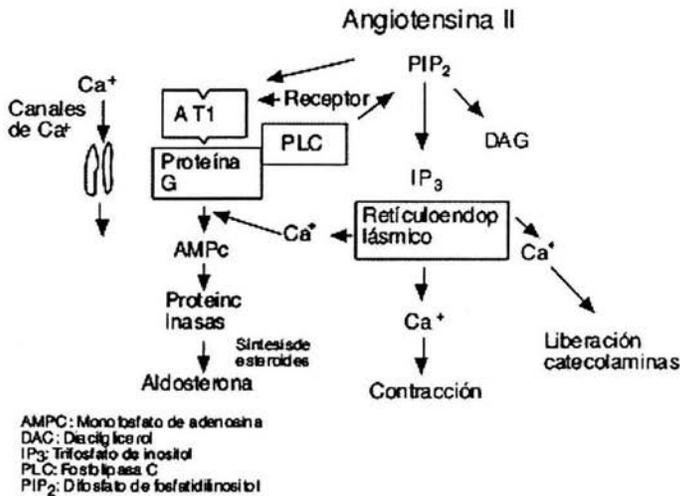


Fig. 7. Mecanismos de acción de angiotensina II (Respuesta celular a los receptores de angiotensina II)<sup>12</sup>.

La activación de receptores  $AT_1$  también puede estimular la fosfolipasa  $A_2$  y liberar eicosanoides. En algunos tejidos, el receptor de angiotensina II se encuentra acoplado negativamente a la adenililciclase mediante una proteína G inhibitoria ( $G_i$ ) reduciendo, por lo tanto, la actividad de proteincinasa A. Además de las respuestas inmediatas, los receptores  $AT_1$  están implicados en respuestas a largo plazo, por ejemplo, hipertrofia e hiperplasia de músculo liso vascular y miocardio<sup>6,7,12,23</sup>.

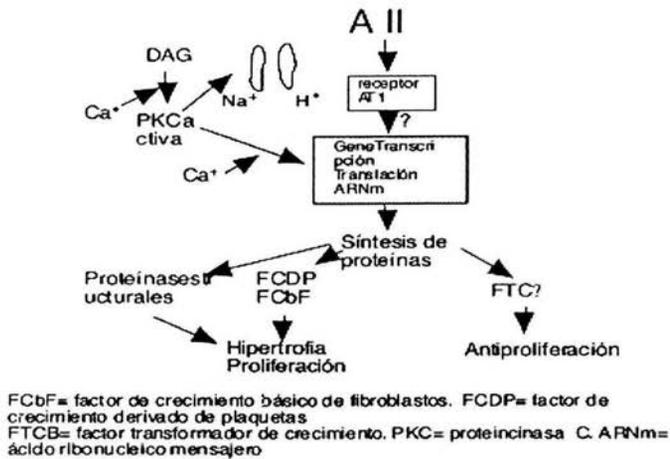


Fig. 8. Mecanismos de acción de angiotensina II<sup>12</sup>.

La activación de AT<sub>1</sub> incrementa la fosforilación de residuos de tirosina en varias proteínas al activar una tirosín-cinasa soluble. En músculo liso vascular la estimulación de los receptores AT<sub>1</sub> da lugar al acoplamiento con las proteínas G, lo que activa a la fosfolipasa C, que lleva a el incremento de trifosfato de inositol y sus metabolitos; los efectos de estas sustancias se traducen en incrementos del influjo de Ca<sup>+2</sup> y generación de diacilglicerol, que activa a la proteincinasa C. En el Hígado el receptor AII se une a proteínas Gi, lo que conduciona inhibición de adenilato ciclasa y disminución de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); en la figura 7 y 8 se esquematiza el mecanismo de acción de la angiotensina II<sup>12</sup>.

#### 4.0 Características del captopril y el losartán

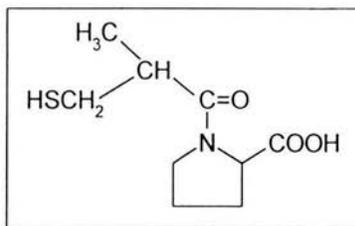


Fig. 9. Estructura química del captopril<sup>2,7,19</sup>

Es el primer fármaco inhibidor de la ECA de mayor distribución para el tratamiento de la hipertensión. Después de su absorción en el estómago, el captopril se elimina por los riñones en una proporción cercana a la mitad, la otra mitad se biotransforma en metabolitos activos a través del hígado y en los riñones. El  $t_{1/2}$  de eliminación es de aproximadamente 4 a 6 horas. La administración de una dosis de 20 mg por vía oral a voluntarios sanos es capaz de bloquear la respuesta hipertensiva a la administración exógena de angiotensina I al cabo de 15 minutos y durante más de dos horas. Para la hipertensión, se administra una dosis diaria promedio de 25 a 50 mg dos o tres veces al día. Para alcanzar una máxima biodisponibilidad este fármaco debe ser recibido con el estómago vacío, ya que los alimentos modifican un poco sus efectos antihipertensivos. En caso de una hipertensión grave, el captopril debe administrarse por vía sublingual ya que reduce con rapidez la presión arterial<sup>7,26</sup>. El captopril está autorizado para prevenir la insuficiencia cardíaca sintomática, reducir la frecuencia de procedimientos de revascularización coronaria y recurrencia del infarto del miocardio. Es un fármaco que se contraindica en casos de estenosis bilateral de la arterial renal, la estenosis de la arteria renal en un solo riñón, enfermedades renales de tipo inmunitario, en especial enfermedades vasculares de la colágena, la insuficiencia renal grave, antecedente de neutropenia y la hipotensión sistémica. El embarazo es una contraindicación muy importante para todos los inhibidores de la ECA<sup>7,26</sup>. El efecto adverso más frecuente es la tos, pero también podemos encontrar otro tipo de efectos que son los colaterales (la insuficiencia renal transitoria, angioedema e

hiperpotasemia), inmunitarios (erupciones cutáneas y la neutropenia) y otros (hipotensión y alteraciones del sentido del gusto). El riesgo de daño por captopril puede originarse manteniendo una dosis diaria por abajo de 150 mg/día. El captopril tiene la propiedad de ser soluble en agua, cloroformo, alcohol y cloruro de metileno. Además tiene un  $pK_{a1} = 3$  y  $pK_{a2} = 9.8^{2,7,19}$ .

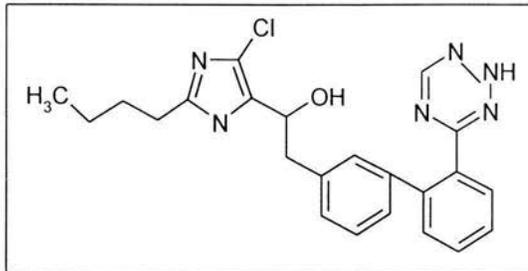
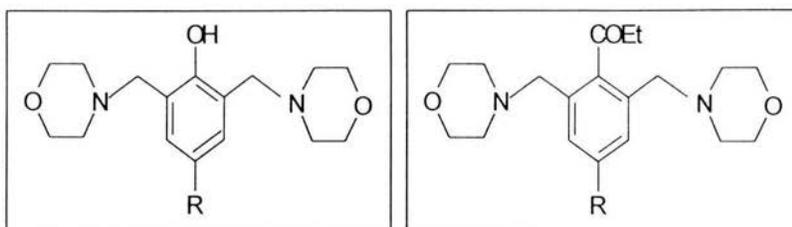


Fig. 10. Estructura química del losartán<sup>2,7,19</sup>.

Fue el primer fármaco bloqueador del receptor angiotensina ( $AT_1$ ) y es recomendado en caso de intolerancia al captopril. Cabe mencionar que numerosos estudios clínicos avalan su eficiencia para abatir la presión arterial. La dosis de inicial es de 50 mg una vez al día con incrementos hasta de 100 mg en caso necesario. El principal efecto antihipertensivo se presenta en un lapso de una semana, el máximo efecto tarda en alcanzarse en tres y seis semanas y lo favorece la acción de los diuréticos más que el aumento de la dosis. Las recomendaciones comunes para el losartán son reducción de la dosis en caso de volemia disminuida, vigilar la presencia de complicaciones renales, descartar hiperpotasemia y no utilizarlo durante el embarazo o en caso de estenosis bilateral de la arteria renal. Además se debe tener cuidado si existe insuficiencia renal o hepática<sup>7,26</sup>. El losartán tiene la propiedad de ser soluble en agua y además presenta  $pK_a = 5-6^{2,7,19}$

## 5.0 Compuestos dimorfilínicos



R = Terbutil, H, Cl, OH, OMe, CN, Dicarbaetoxipiridil.

Fig. 11. Estructura química básica de los Compuestos Dimorfilínicos.

**Historia.** El origen de este tipo de compuestos comienza con el empleo del término arritmia que comprende una variedad de desórdenes cardíacos incluyendo irregularidades en el ritmo, incremento o decremento de la frecuencia de los latidos, y anomalías en la propagación de estos latidos. Por lo tanto, no es sorprendente que los fármacos disponibles para tratar arritmias cubran un amplio espectro, tanto en mecanismo de acción como en estructura. Desafortunadamente, todos los fármacos antiarrítmicos también presentan efectos no deseados, los más notables son: la cardiotoxicidad, las complicaciones gastrointestinales y los efectos adversos en el SNC. Por la naturaleza compleja de las arritmias y en parte de los efectos perjudiciales de los conocidos agentes antiarrítmicos, se trabaja en la búsqueda de nuevas estructuras químicas. Las modificaciones que presenta la molécula dan como resultado un antiarrítmico potente (derivados de amidas de changrolina) con pocos efectos adversos, por ello a partir de estos compuestos se pretende crear moléculas que presente en gran medida actividad antihipertensiva eficaz para la dolencia del enfermo hipertenso<sup>20,21</sup>.

Basándose en los conocimientos previos que se tienen de este tipo de compuestos, en el laboratorio de Química Medicinal de FES-Cuautitlán Campo 1 ubicado en el edificio de Posgrado se lleva a cabo el diseño asistido por computadora la síntesis de los derivados morfólinicos de fenol, este diseño consiste en: realizar cálculos teóricos empleando métodos semiempíricos ab initio y funcionales de la densidad de los compuestos sintetizados, los cuales se caracterizan empleando métodos espectroscópicos y espectrométricos como

Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas y Espectroscopia de Infrarojo. Esto ha permitido obtener nuevas moléculas a las cuales se les pretende probar su posible actividad biológica (antihipertensiva).

## 6.0 Desarrollo Experimental

### 6.1 Materiales, reactivos y fármacos

Material Biológico:

- ◆ Ratas Wistar (macho)

Equipo:

- ◆ Analizador de Presión Sanguínea Digi-Med
- ◆ Computadora
- ◆ Balanza para animales
- ◆ Balanza analítica
- ◆ Potenciómetro (HANNA modelo pH209)
- ◆ Bureta (75 ml)
- ◆ Soporte Universal
- ◆ pinzas de 3 dedos
- ◆ vasos de precipitados (250 ml)
- ◆ Barra magnética
- ◆ Parrilla con agitador

Compuestos:

- ◆ Morfo 1
- ◆ Morfo 3
- ◆ Morfo 5
- ◆ Morfo 6
- ◆ Morfo 6 Acetilado
- ◆ Morfo 8
- ◆ Morfo 10
- ◆ Morfo 11

Fármacos:

- ◆ Captopril
- ◆ Losartán

Soluciones:

- ◆ Pentobarbital sódico 63 mg/ ml

- ◆ Solución de Heparina 2.5mg/ml
- ◆ Solución Salina Fisiológica 0.9%
- ◆ NaOH 0.001 N
- ◆ HCl 0.001 N

## **6.2 Métodos**

### **6.2.1 Fase I. Determinar las curvas de valoración potenciométricas para obtener la solubilidad de los compuestos dimorfilínicos.**

Se montó el equipo para la realización de una valoración potenciométrica en la cual se empleó un potenciómetro para obtener los pH's y con ello se determinan los pKa's y pKb's, los cuales nos permiten saber que medio emplear para solubilizar los compuestos dimorfilínicos. Los reactivos valorantes que se utilizaron son NaOH 0.001 N y HCl 0.001 N. Se emplearon 13 mg de los compuestos.

### **6.2.2 Fase II. Determinación de la actividad antihipertensiva de los compuestos Morfo1, Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8, Morfo 10, Morfo 11, del captopril y del losartán en una dosis de 1 mg/Kg en rata anestesiada.**

Se utilizaron ratas Wistar macho con un peso de 280-320g. Las cuales fueron anestesiadas con pentobarbital sódico en una dosis de 35 mg/Kg vía i.p. Posteriormente se les realizó una traqueotomía y se procedió a realizar la disección de la arteria carótida con la finalidad de ser canulada mediante un catéter de PE50, el cual se acoplo a un transductor de presión y éste a su vez con el DIGI-MED para obtener las lecturas de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC). Para su registro se utilizó el programa DMSI-200\_1.

Los compuestos Morfo 1, Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8, Morfo 10, Morfo 11, del captopril y del losartán se administraron mediante la canulación de la vena femoral en una dosis de 1mg/Kg en un volumen de 0.1 ml.

### 6.2.3 Fase III. Determinación de la Curva Dosis - Efecto de los compuestos dimorfilínicos con actividad antihipertensiva, del captopril y del losartán en rata anestesiada.

Sé canuló la vena femoral por medio de un catéter el cual estuvo conectado a un dispositivo para la administración del fármaco. Los compuestos Morfo 5, Morfo 10, el captopril se administraron por vía i.v. en una dosis de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1 mg/kg de peso y el losartán fue administrado por vía i.v. en una dosis de 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg de peso, los cuales fueron previamente disueltos en solución salina fisiológica. La administración de los compuestos se llevo a cabo sucesivamente en intervalos de 10 minutos. Con los resultados obtenidos se realizaron las Curvas Dosis – Efecto. Estos datos se analizaron mediante el uso del programa EXCEL y se reportan como valores promedio +/- error estándar. De esto se obtuvo la dosis efectiva 50 ( $DE_{50}$ ) de cada compuesto.

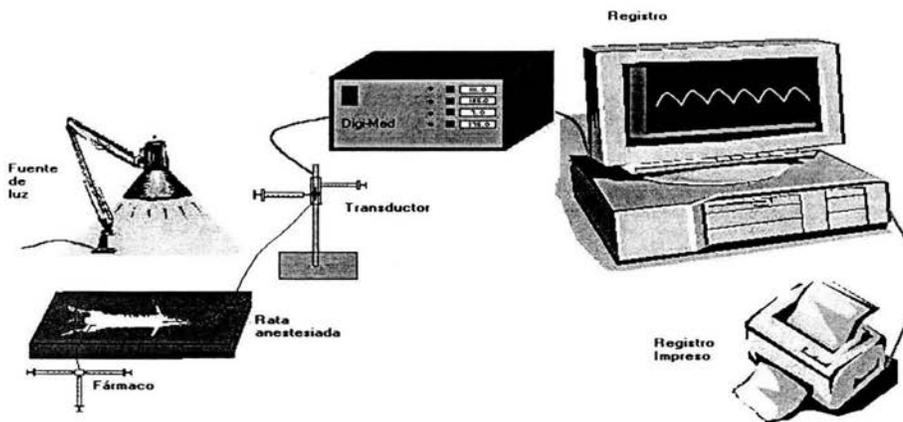


Fig. 12 Mecanismo y equipo de trabajo que se utilizó para la parte experimental.

## 7.0 Resultados

### 7.1 Determinación de los pKa's y pKb's y solubilidad de los compuestos dimorfilínicos

Se obtuvieron los pKa's y pKb's de los compuestos dimorfilínicos; los cuales son para Morfo 1 pKa = 2.36 y pKb = 10.08 con ello se determinó que era soluble bajo condiciones ácidas y no básicas. Mientras que para Morfo 3 se obtuvo un pKa = 1.97 y un pKb = 10.22 y se observó que es soluble en medio ácido, para Morfo 5 su solubilidad se encuentra en un medio ácido y tiene un pKa = 1.88 y pKb = 9.78, en Morfo 6 se determinó que es soluble en medio ácido obteniendo un pKa = 2.09 y con respecto a su pKb = 10.39 y para Morfo 6 Acetilado y Morfo 11 tenemos que son solubles en medio ácido en donde Morfo 6 acetilado tiene un pKa = 2.13 y pKb = 9.24 y Morfo 11 presenta un pKa = 1.99 con un pKb = 8.88. Por otro lado, con respecto a Morfo 8 y Morfo 10 estos dos son solubles tanto en medio ácido como básico obteniendo para Morfo 8 un pKa = 1.67y pKb = 9.44 y Morfo 10 consta de un pKa = 2.25 y pKb = 9.94 para la determinación de estos parámetros sólo se obtuvo un ala de la curva potenciométrica y donde se observa un primer cambio en la curva seguida de una continuidad se dice que el pH=pKa y pH=pKb (Ver figuras 13 - 20). Debido a que solo se tiene un ala de la curva potenciométrica los pKa's y pKb's son hipotéticos; por lo tanto, el método no es confiable.

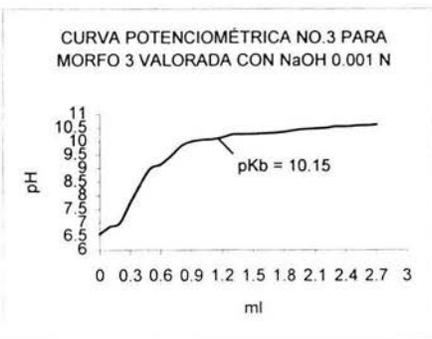
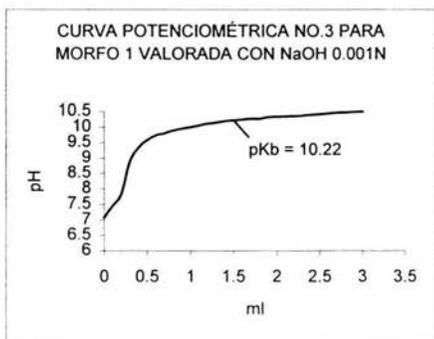
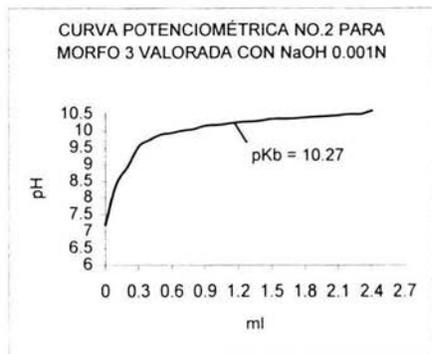
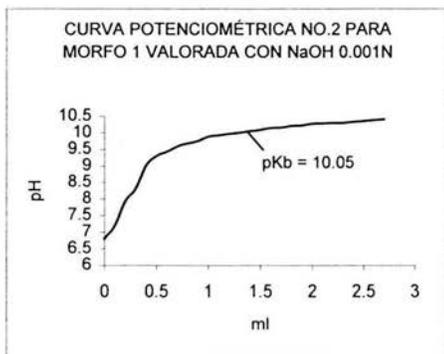
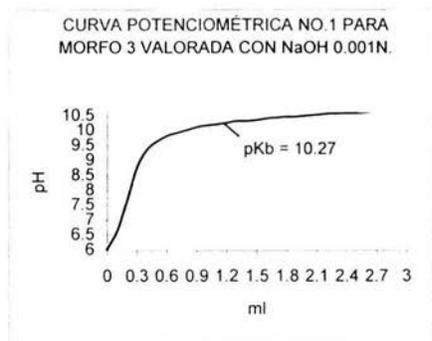
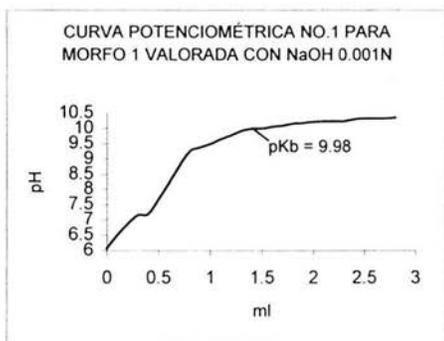


Fig. 13. Registro de la obtención del  $pK_b$  para los compuestos dimorfilinicos Morfo 1 y Morfo 3.

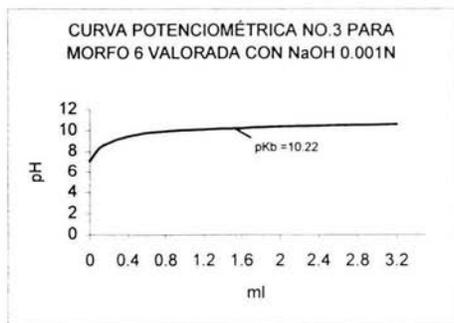
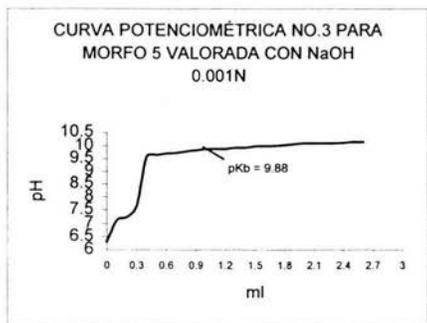
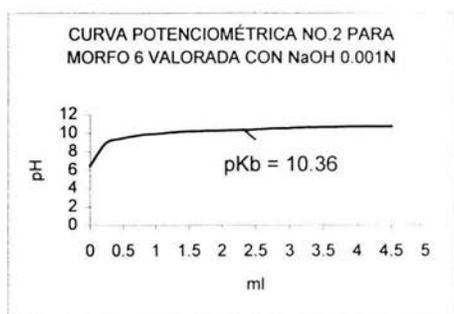
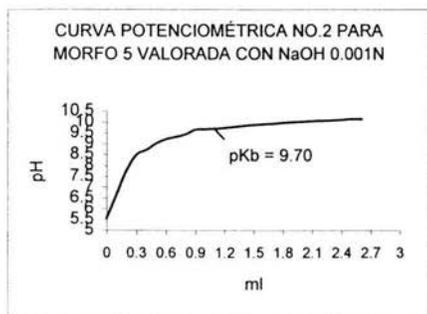
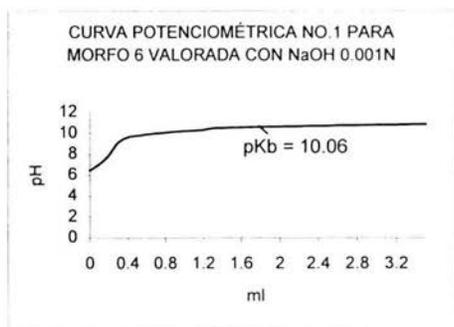
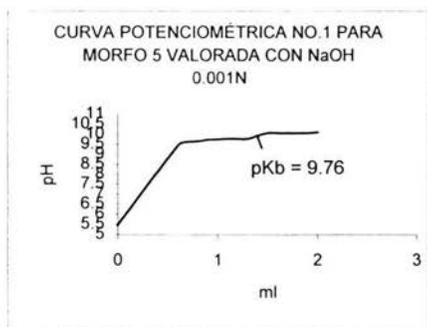


Fig. 14. Registro de la obtención del  $pK_b$  para los compuestos dimorfilínicos Morfo 5 y Morfo 6.

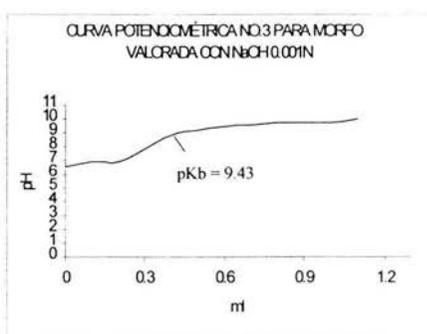
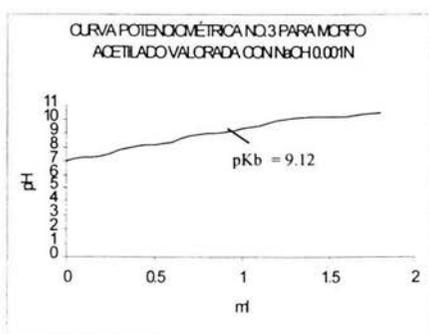
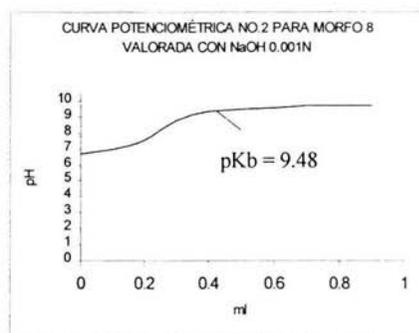
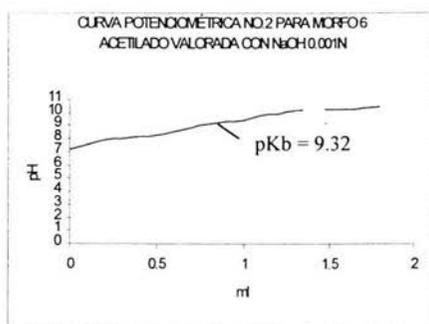
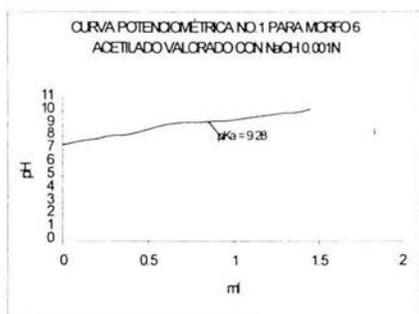


Fig. 15. Registro de la obtención del  $pK_b$  para los compuestos dimorfínicos Morfo 6 Acetilado y Morfo 8.

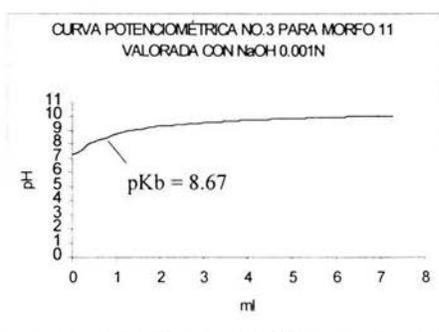
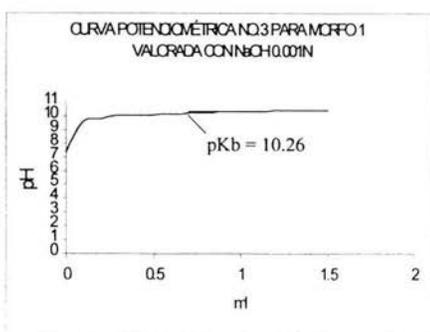
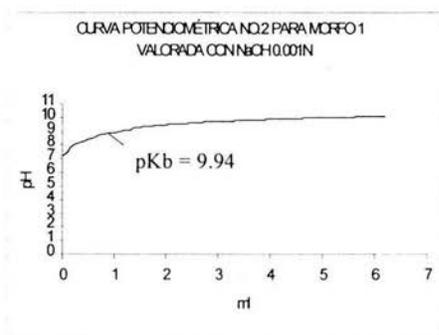
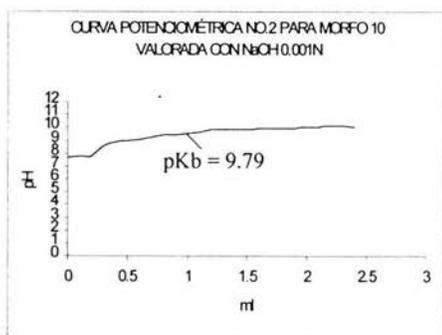
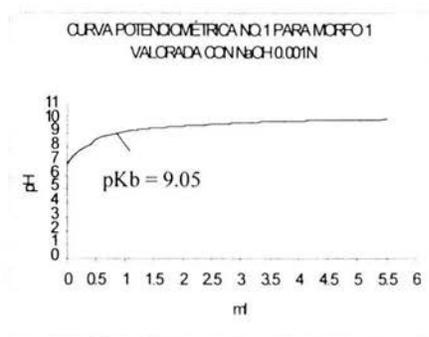
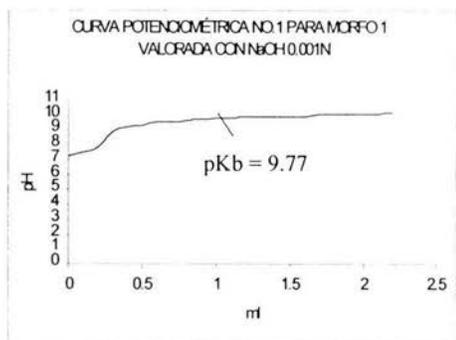


Fig. 16. Registro de la obtención del pKb para los compuestos dimorfilinicos Morfo10 y Morfo 11.

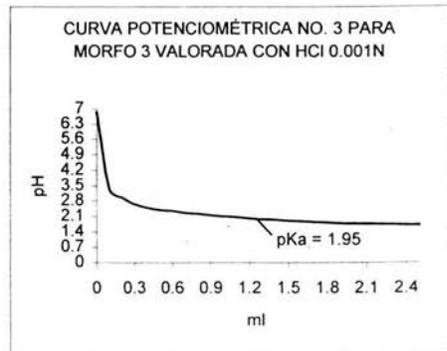
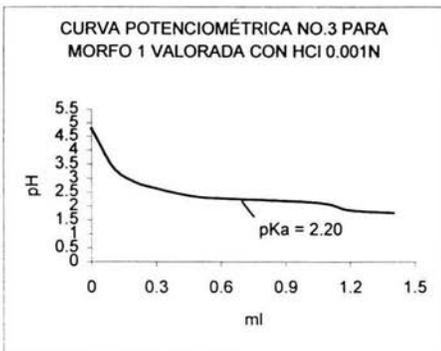
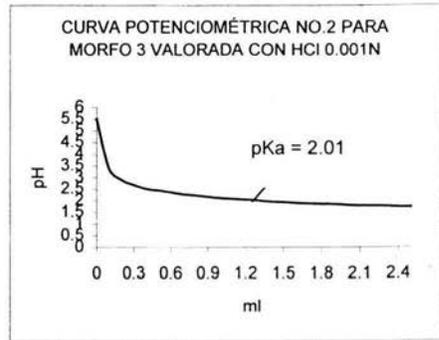
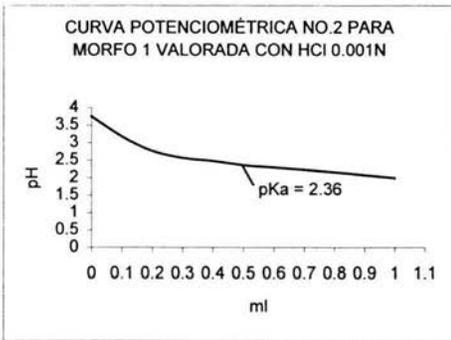
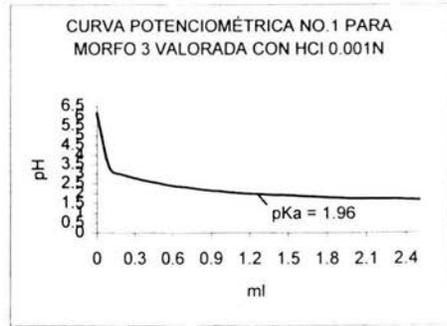
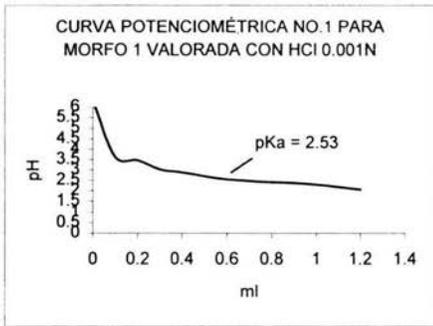


Fig. 17. Registro de la obtención del pKa para los compuestos dimorfilínicos Morfo 1 y Morfo 3.

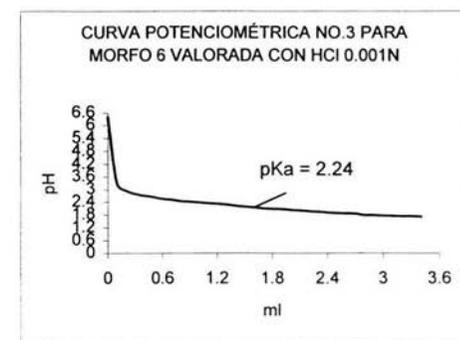
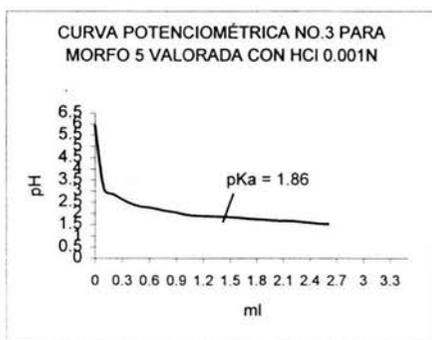
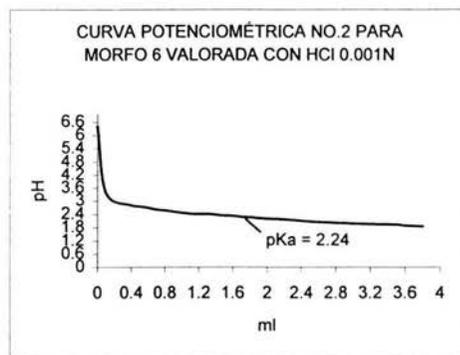
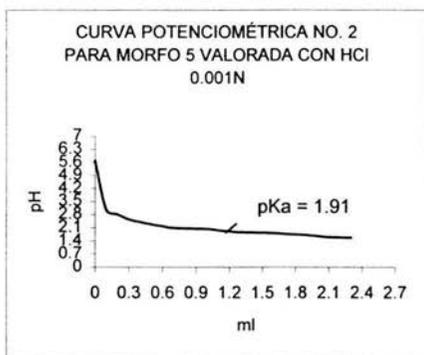
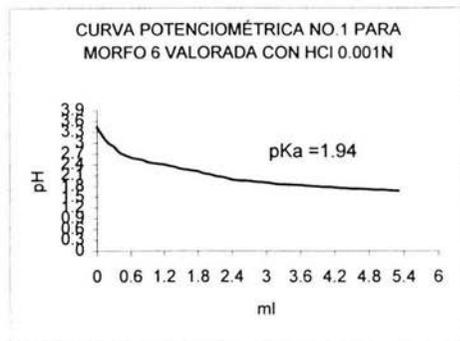
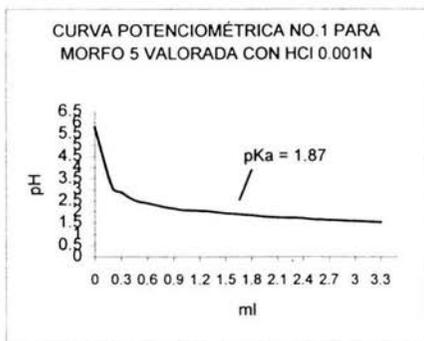


Fig. 18. Registro de la obtención del pKa para los compuestos dimorfilinicos Morfo 5 y Morfo 6.

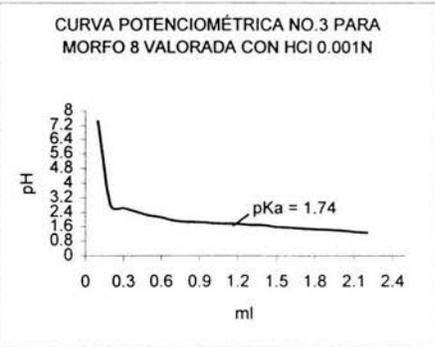
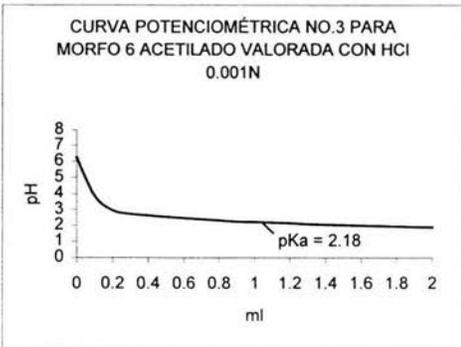
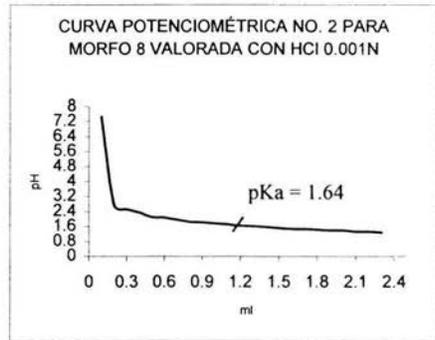
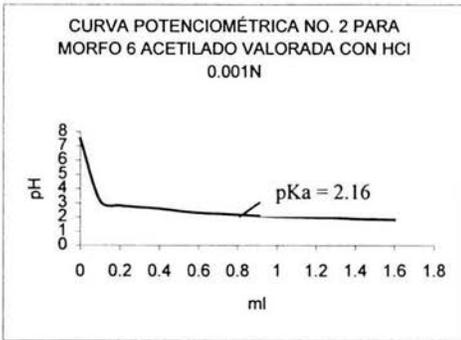
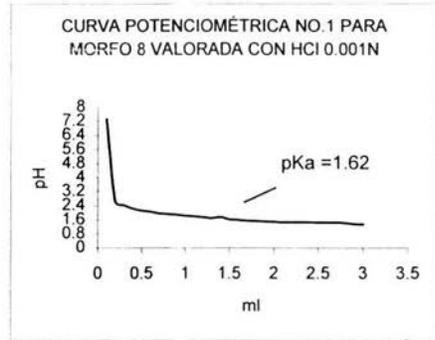
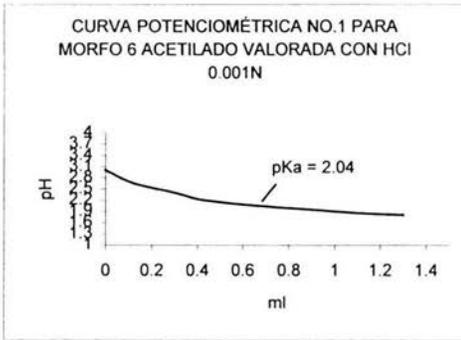


Fig. 19. Registro de la obtención del pKa para los compuestos dimorfilínicos Morfo 6 Acetilado y Morfo 8.

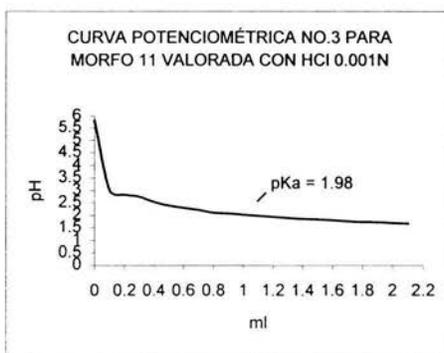
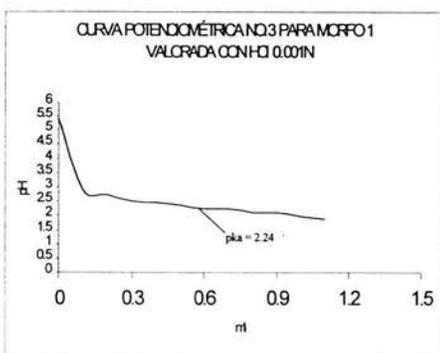
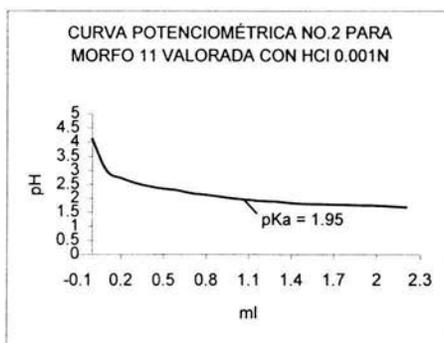
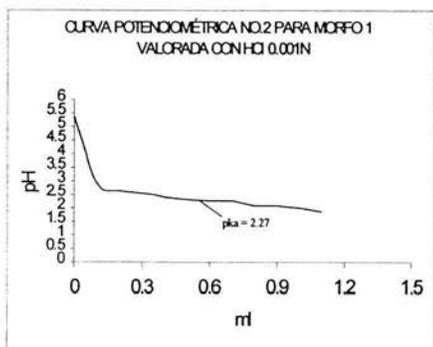
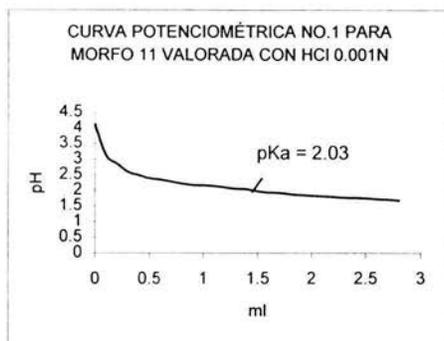
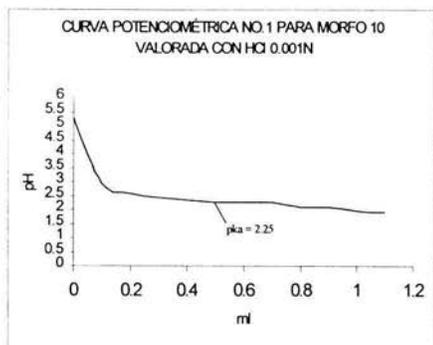
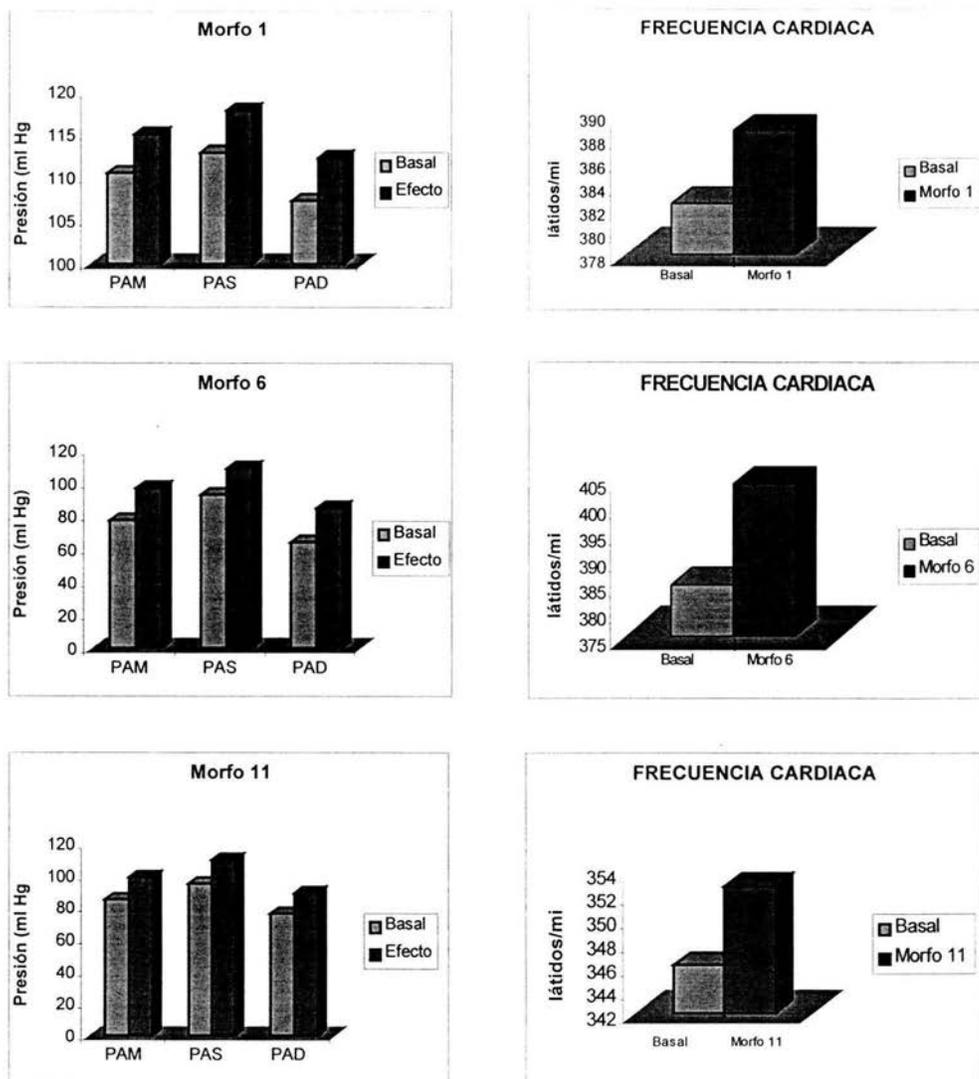


Fig. 20. Registro de la obtención del pKa para los compuestos dimorfilínicos Morfo 10 y Morfo 11.

## 7.2 Efecto antihipertensivo de los compuestos dimorfilinicos y fármacos controles

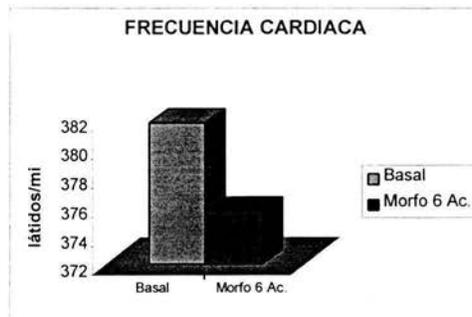
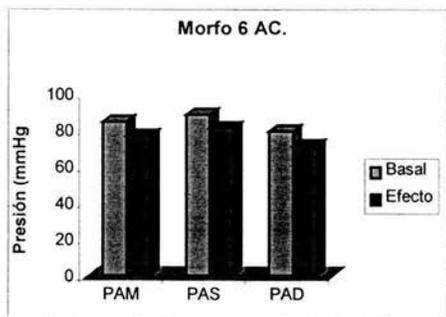
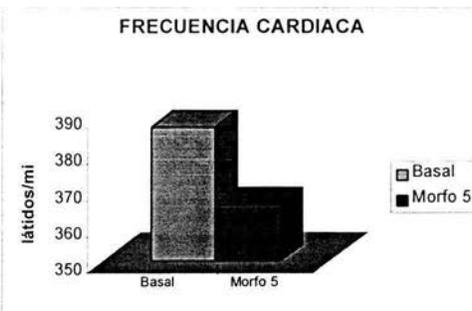
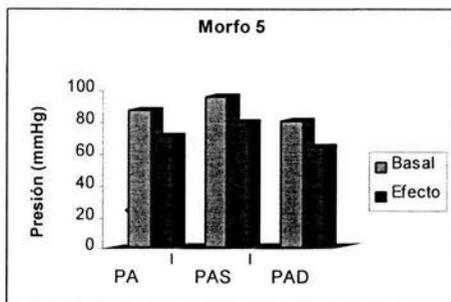
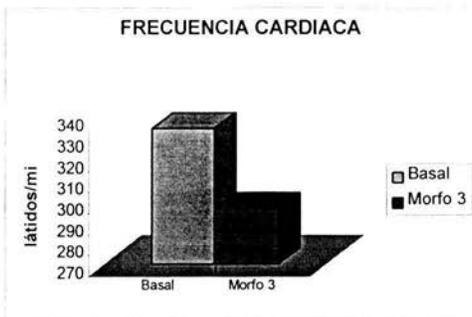
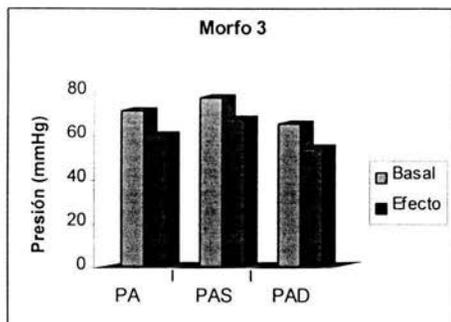
Para demostrar el efecto antihipertensivo de los compuestos dimorfilinicos se realizaron pruebas de ensayo-error en donde primero se tomaba una presión basal de la presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca y se comparaba con la del efecto obtenido de los compuestos (ver anexo 2). Los datos experimentales obtenidos fueron los siguientes; los cuales demuestran el efecto antihipertensivo de los compuestos para Morfo 3 se obtuvieron datos basales de la PAM  $71.13 \pm 11.5$  mmHg, PAS  $77.37 \pm 8.7$  mmHg y PAD  $65.2 \pm 13.06$  mmHg cuyos datos del efecto antihipertensivo son PAM  $60.23 \pm 10.5$  mmHg, PAS  $67.1 \pm 8.5$  mmHg y PAD  $53.77 \pm 11.4$  mmHg; Morfo 5 se obtuvo los siguientes datos basales PAM  $86.90 \pm 9.05$  mmHg, PAS  $95.05 \pm 13.25$  mmHg y PAD  $79.85 \pm 6.04$  mmHg y con sus respectivos datos del efecto antihipertensivo son PAM  $70.10 \pm 14.99$  mmHg, PAS  $78.80 \pm 19.2$  mmHg y PAD  $63.50 \pm 11.8$  mmHg; Morfo 8 se obtuvo una presión basal de PAM  $86.37 \pm 3.09$  mmHg, PAS  $101.0 \pm 5.8$  mmHg y PAD  $75.36 \pm 11.4$  mmHg y los datos del efecto antihipertensivo obtenido son PAM  $70.07 \pm 6.0$  mmHg, PAS  $79.40 \pm 6.7$  mmHg y PAD  $59.80 \pm 5.3$  mmHg; para Morfo 10 se obtuvieron estos datos basales PAM  $68.93 \pm 9.98$  mmHg, PAS  $82.8 \pm 8.1$  mmHg y PAD  $58.96 \pm 11.4$  mmHg y su efecto antihipertensivo es PAM  $56.13 \pm 8.4$  mmHg, PAS  $72.40 \pm 4.8$  mmHg y PAD  $45.86 \pm 11.4$  mmHg y para Morfo 6 Acetilado se lograron obtener las siguientes presiones basales PAM  $84.55 \pm 10.7$  mmHg, PAS  $88.1 \pm 8.5$  mmHg y PAD  $79.35 \pm 11.6$  mmHg cuyos datos del efecto antihipertensivo son PAM  $76.75 \pm 6.9$  mmHg, PAS  $81.2 \pm 6.3$  mmHg y PAD  $71.45 \pm 7.5$  mmHg y como controles se utilizaron los fármacos captopril y losartán. Del captopril se tuvieron los siguientes datos basales PAM  $99.87 \pm 5.2$  mmHg, PAS  $109.5 \pm 4.7$  mmHg y PAD  $90.35 \pm 5.9$  mmHg y sus datos del efecto antihipertensivo PAM  $61.43 \pm 3.5$  mmHg, PAS  $76.85 \pm 3.79$  mmHg y PAD  $50.08 \pm 3.79$  mmHg; mientras que para losartán se obtuvieron los siguientes datos basales PAM  $111.04 \pm 4.7$  mmHg, PAS  $121.49 \pm 4.79$  mmHg y PAD  $101.08 \pm 4.12$  mmHg con sus respectivos datos del efecto antihipertensivo PAM  $75.19 \pm 3.7$  mmHg, PAS  $88.90 \pm 4.25$  mmHg y PAD  $62.56 \pm 4.25$  mmHg haciendo la comparación de estos compuestos. Cabe

mencionar que la frecuencia cardiaca disminuye conforme disminuyen las presiones esto sucede para todos los casos en donde se emplearon tanto compuestos como fármacos.



**Fig. 21.** En la figura se muestra el efecto no antihipertensivo de los compuestos dimorfolínicos Morfo 1, Morfo 6 y Morfo 11 en una dosis de 1 mg/kg de peso en rata anestesiada. Además del efecto sobre el ritmo cardiaco de los compuestos. Obsérvese que Morfo 1, Morfo 6 y Morfo 11 aumentan la frecuencia cardiaca.

\*PAM = Presión Arterial Media, PAD = Presión Arterial Diastólica, Presión Arterial Sistólica.



**Fig. 22.** En esta figura se muestra el efecto antihipertensivo de los compuestos dimorfilínicos Morfo 3, Morfo 5 y Morfo 6 acetilado en una dosis de 1 mg/kg de peso en rata anestesiada. Además del efecto sobre el ritmo cardiaco de los compuestos. Obsérvese que Morfo 3, Morfo 5 y Morfo 6 Acetilado disminuyen la frecuencia cardiaca.

\*PAM = Presión Arterial Media, PAD = Presión Arterial Diastólica, Presión Arterial Sistólica.

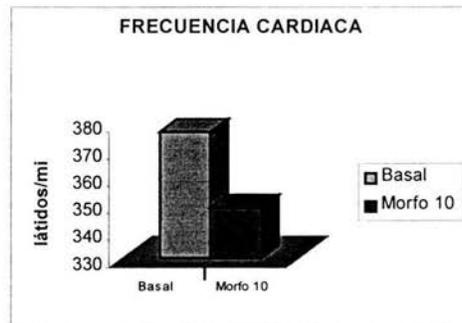
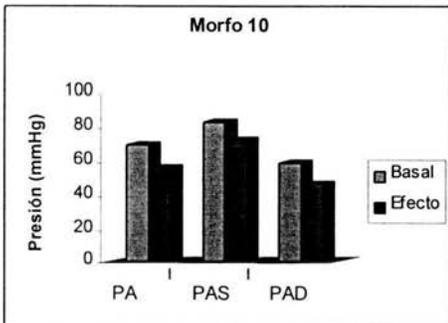
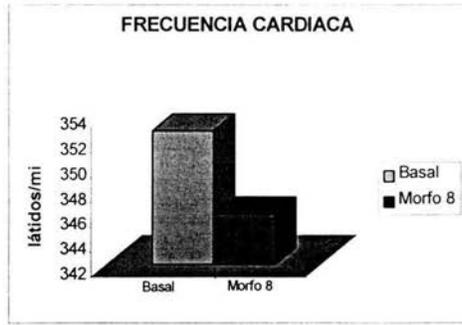
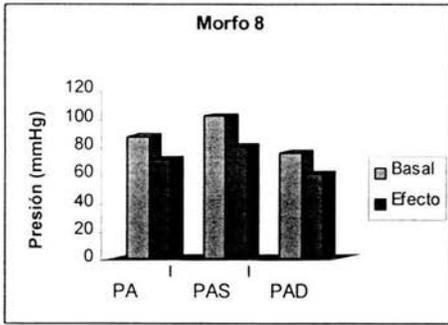
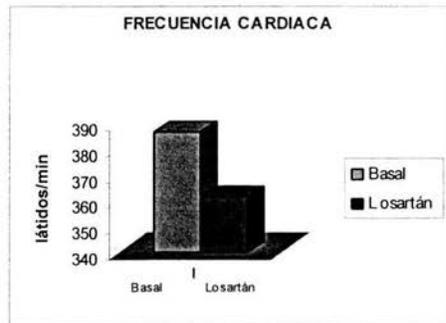
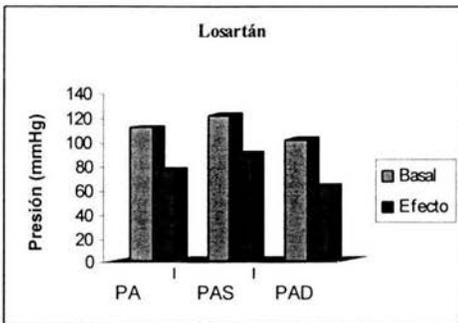
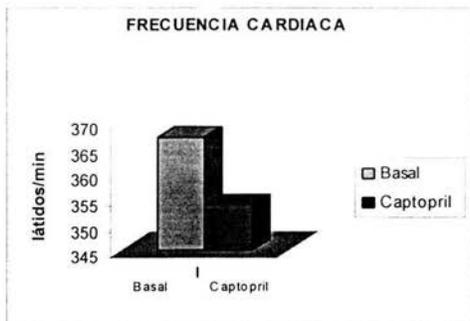
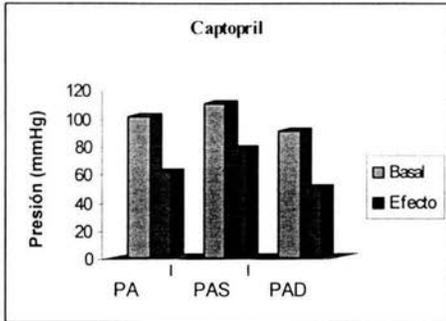


Fig. 23. En la figura se muestra el efecto antihipertensivo de los compuestos dimorfilínicos Morfo 8 y Morfo 10 en una dosis de 1 mg/kg de peso en rata anestesiada. Además del efecto sobre el ritmo cardiaco del compuesto. Obsérvese que Morfo 8 y Morfo 10 disminuyen la frecuencia cardiaca.

\*PAM = Presión Arterial Media, PAD = Presión Arterial Diastólica, Presión Arterial Sistólica.



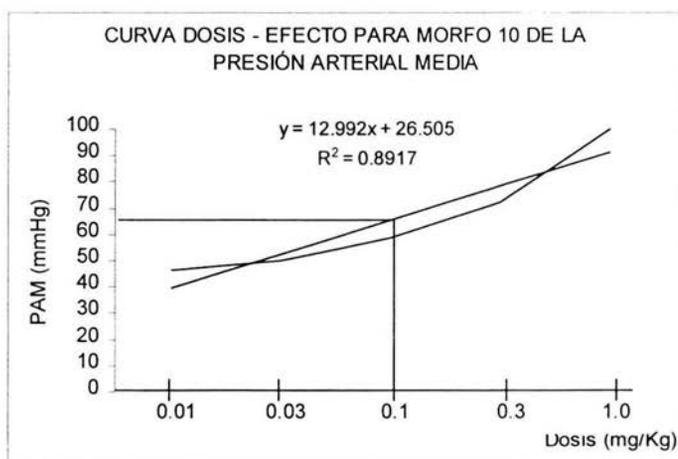
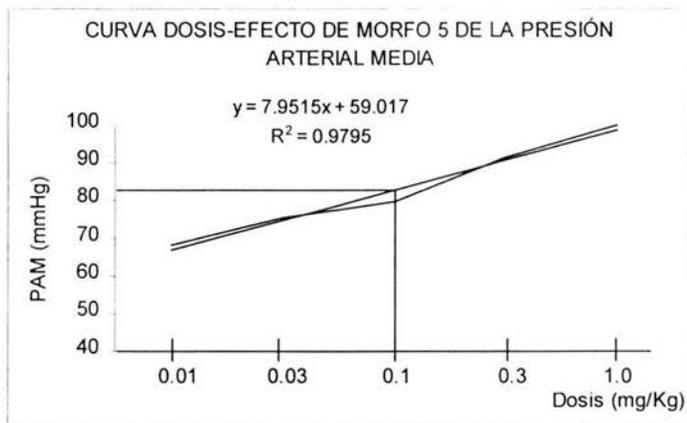
**Fig. 24.** En esta figura se muestra el efecto antihipertensivo de los fármacos captopril (inhibidor de la ECA) y losartán (antagonista AT<sub>1</sub>) en una dosis de 1 mg/kg de peso en rata anestesiada. Además del efecto sobre el ritmo cardiaco que presentan estos fármacos. Obsérvese que el captopril y losartán disminuyen la frecuencia cardiaca.

\*PAM = Presión Arterial Media, PAD = Presión Arterial Diastólica, Presión Arterial Sistólica.

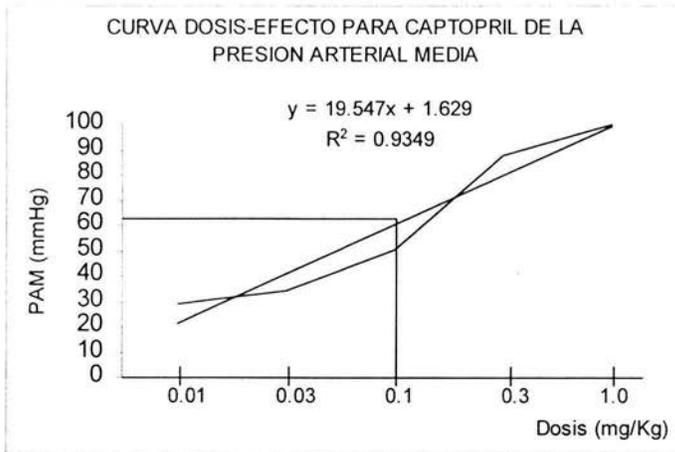
### 7.3 Curvas Dosis – Efecto (captopril, losartán, Morfo 5 y Morfo 10)

Haciendo referencia de los compuestos Morfo 1, Morfo 6 y Morfo 11 estos presentaron un efecto no antihipertensivo.

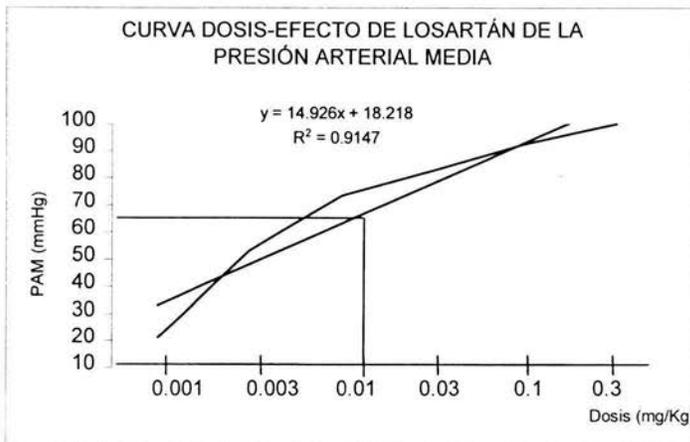
Estas fueron los experimentos preliminares; a una sola dosis, con la finalidad de determinar que los compuestos presentaban efecto hipotensor. La dosis única que se empleó fue de 1 mg/kg. Así mismo para el captopril, el losartán, Morfo 5 y Morfo 10. Posteriormente se llevaron acabo las curvas dosis-efecto (0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1mg/kg) del captopril, el losartán, Morfo 5 y Morfo 10 y mediante la regresión de los puntos y por extrapolación se obtuvieron las respectivas  $DE_{50}$ : losartán  $0.01 \pm 0.04$  mg/kg; captopril  $0.1 \pm 0.05$  mg/kg; Morfo 5  $0.1 \pm 0.05$  y Morfo 10  $0.1 \pm 0.05$  mg/kg.



**Fig. 25.** En esta figura se muestran las Curvas Dosis-Efecto de los compuestos dimorfilinicos Morfo 5 y Morfo 10. Las dosis efectivas 50 (DE<sub>50</sub>) Morfo 5 y Morfo 10:  $0.1 \pm 0.05$  mg/kg en rata anestesiada (n = 5). La comparación de la DE<sub>50</sub> se llevó a cabo mediante la prueba de t de Student losartán vs Morfo 5 y losartán vs Morfo 10, resultando No Significativo. PAM = Presión Arterial Media



**Fig. 26.** En esta figura se muestra la Curva Dosis-Efecto del fármaco captopril. La dosis efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) del captopril  $0.1 \pm 0.05$  mg/kg en rata anestesiada (n=5). La comparación de la DE<sub>50</sub> se llevó a cabo mediante la prueba de t de Student losartán vs captopril, resultando No Significativo. PAM = Presión Arterial Media



**Fig. 27.** En esta figura se muestra la Curva Dosis-Efecto del fármaco losartán. La dosis efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) del losartán  $0.01 \pm 0.04$  mg/kg en rata anestesiada (n= 5). La comparación de la DE<sub>50</sub> se llevó a cabo mediante la prueba de t de Student losartán vs captopril; losartán vs Morfo 10; losartán vs Morfo 5, resultando No Significativo. PAM = Presión Arterial Media

## 8.0 Análisis de Resultados

La hipertensión es una enfermedad que afecta a una proporción de la población. Ésta se encuentra asociada con el incremento del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, disfunción renal y aumento de la mortalidad cardiovascular. La reducción de la presión arterial diastólica en 5-6 mmHg a lo largo de unos años se asocia un 40% de reducción de los casos de derrame cerebral y un 16% de reducción de los casos de enfermedad cardíaca coronaria. Otras complicaciones de la hipertensión como la insuficiencia cardíaca se reduce también mucho y la mortalidad por todas las causas disminuye significativamente. Globalmente, 300-640 millones de personas tienen una presión arterial por encima de 160/95 mmHg. La presión arterial tiende a aumentar con la edad. A pesar de que su diagnóstico es fácil y con la existencia de tratamientos efectivos, sigue siendo la principal causa de muerte, sobre todo en países desarrollados<sup>6,23</sup>.

Actualmente se han logrado desarrollar por medio de la investigación experimental fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial de los cuales encontramos por ejemplo: Candesartán, Irbesartán, Tasosartán, Eprosartán, Telmisartán, Valsartán (bloqueadores de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II), Enalapril, Lisinopril, Ramipril, Trandolapril (Inhibidores de la ECA), Omapatrilac (Inhibidores de la endopeptidasa neutra y ECA), entre otros<sup>7,23,26</sup>.

No significa que el emplear fármacos de referencia como el captopril y el losartán dentro de este trabajo de investigación quiera decir que los compuestos dimorfilínicos Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8 y Morfo 10 actúan bajo los mismos mecanismos de acción. Esto solo se demostrará con estudios posteriores en donde se determinará si estos compuestos de síntesis actúan como un primer grupo de fármacos antihipertensivos diuréticos del tipo de las tiacidas que siguen siendo útiles y que, junto con los antagonistas  $\beta$  que llegaron después, han demostrado disminuir el riesgo de enfermedad cardíaca. En un segundo grupo encontramos los antagonistas  $\alpha$ , los Inhibidores de la ECA, vasodilatadores directos y los antagonistas de calcio. Todos los fármacos mencionados anteriormente, unos más que otros de acuerdo con el perfil del paciente, son eficaces para controlar la presión arterial ya sea solos o combinados.

De acuerdo a las dosis efectivas teóricas para el captoprill y el losartán están entre los valores de 10-50 mg/Kg de peso, lo que nos permite comparar las  $DE_{50}$  de estos mismos compuestos con lo que se reporta, observando que las dosis experimentales obtenidas en este modelo experimental son 1000 y 100 veces menores a las obtenidas por otros autores, lo que sugiere que el tratamiento de la hipertensión debe ser determinado en forma más precisa<sup>1,4,2</sup>.

El desarrollo de nuevos antihipertensivos, se justifica porque debe buscarse fármacos que consigan un mayor descenso de la presión en monoterapia para lograr una buena protección en la mayoría de los hipertensos.

Debido al alto costo de la investigación desde el estudio químico de la sustancia hasta su introducción comercial en México se desarrolla de manera escasa. Afortunadamente, especialistas de alta preparación y reconocimiento como el Doctor Enrique Angeles Anguiano a promovido el desarrollo de este trabajo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

El desarrollo de un fármaco tiene un costo de entre 400 y 500 millones de dólares, desde su investigación en el laboratorio hasta su venta en farmacia los medicamentos que se fabrican en México, corresponde a investigación en otros países. Aquí la importancia de cultivar esta área de nuevos investigadores y mayores recursos para promover este tipo de conocimiento. Lo anterior, es importante no solo continuar con el estudio sobre los mecanismos de acción de los fármacos existentes, sino fomentar e incrementar el diseño asistido por computadora y síntesis de nuevos compuestos desarrollados en nuestra facultad y compara sus efectos con los ya existentes.

## 9.0 Conclusiones

- ◆ Mediante las curvas potenciométricas se obtuvieron los pKa's y pKb's de los diferentes compuestos para determinar la solubilidad de los mismos. De aquí que los compuestos Morfo 1, Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8, Morfo 10 y Morfo 11 se disolvieron en medio ácido a un pH de una solución  $10^{-3}$  N de HCl; Morfo 8 y Morfo 10 en medio básico a un pH de la solución  $10^{-3}$  N de NaOH.
- ◆ Los compuestos dimorfilínicos Morfo 3, Morfo 5, Morfo 6 Acetilado, Morfo 8 y Morfo 10 presentaron efecto antihipertensivo y disminuyeron el ritmo cardiaco. Sin embargo, los compuestos dimorfilínicos Morfo 1, Morfo 6 y Morfo 11 no redujeron la presión arterial sino que la incrementaron.
- ◆ El efecto antihipertensivo tanto del captopril como del losartán y de los compuestos dimorfilínicos se muestra mediante la dosis efectiva 50 ( $DE_{50}$ ) encontrando que el captopril, Morfo 5 y Morfo 10 tienen una  $DE_{50} = 0.1 \pm 0.05$  mg/kg de peso, 10 veces mayor que losartán cuya  $DE_{50}$  es de  $0.01 \pm 0.04$  mg/kg de peso.

## 10.0 Anexo

### 10.1 Anexo 1 Tablas de resultados (curvas potenciométricas)

Tabla 1. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfínico Morfo 1 con NaOH 0.001N.

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
6.08	0	6.80	0	7.07	0
6.49	0.1	7.20	0.1	7.46	0.1
6.86	0.2	7.92	0.2	7.81	0.2
7.15	0.3	8.30	0.3	8.88	0.3
7.18	0.4	9.02	0.4	9.34	0.4
7.67	0.5	9.30	0.5	9.58	0.5
8.20	0.6	9.43	0.6	9.74	0.6
8.78	0.7	9.59	0.7	9.80	0.7
9.24	0.8	9.68	0.8	9.89	0.8
9.37	0.9	9.75	0.9	9.95	0.9
9.48	1.0	9.88	1.0	10.00	1.0
9.63	1.1	9.92	1.1	10.05	1.1
9.76	1.2	9.97	1.2	10.11	1.2
9.91	1.3	10.00	1.3	10.14	1.3
9.98	1.4	10.05	1.4	10.19	1.4
9.99	1.5	10.09	1.5	10.22	1.5
10.05	1.6	10.14	1.6	10.24	1.6
10.08	1.7	10.16	1.7	10.27	1.7
10.15	1.8	10.20	1.8	10.27	1.8
10.17	1.9	10.22	1.9	10.32	1.9
10.21	2.0	10.27	2.0	10.32	2.0
10.23	2.1	10.28	2.1	10.35	2.2
10.23	2.2	10.30	2.2	10.37	2.3
10.23	2.3	10.30	2.3	10.39	2.4
10.30	2.4	10.33	2.4	10.41	2.5
10.32	2.5	10.35	2.5	10.43	2.6
10.32	2.6	10.38	2.6	10.46	2.7
10.32	2.7	10.41	2.7	10.47	2.8
10.35	2.8			10.48	2.9
				10.49	3.0

Tabla 2. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 3 con NaOH 0.001N.

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
6.04	0	7.20	0	6.59	0
6.63	0.1	8.41	0.1	6.85	0.1
7.65	0.2	8.94	0.2	6.99	0.2
8.77	0.3	9.53	0.3	7.75	0.3
9.36	0.4	9.73	0.4	8.41	0.4
9.64	0.5	9.88	0.5	8.99	0.5
9.83	0.6	9.94	0.6	9.14	0.6
9.93	0.7	10.01	0.7	9.46	0.7
10.03	0.8	10.05	0.8	9.84	0.8
10.13	0.9	10.15	0.9	10.00	0.9
10.18	1.0	10.17	1.0	10.06	1.0
10.22	1.1	10.21	1.1	10.08	1.1
10.27	1.2	10.25	1.2	10.15	1.2
10.33	1.3	10.28	1.3	10.26	1.3
10.33	1.4	10.30	1.4	10.27	1.4
10.37	1.5	10.35	1.5	10.28	1.5
10.42	1.6	10.36	1.6	10.30	1.6
10.44	1.7	10.37	1.7	10.32	1.7
10.47	1.8	10.40	1.8	10.36	1.8
10.48	1.9	10.42	1.9	10.41	1.9
10.51	2.0	10.44	2.0	10.46	2.0
10.54	2.1	10.46	2.1	10.48	2.1
10.57	2.2	10.50	2.2	10.50	2.2
10.58	2.3	10.50	2.3	10.56	2.3

Tabla 3. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 5 con NaOH 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
5.47	0	5.58	0	6.31	0
9.45	0.6	6.67	0.1	7.12	0.1
9.63	0.7	7.80	0.2	7.24	0.2
9.66	0.8	8.50	0.3	7.64	0.3
9.73	0.9	8.72	0.4	9.56	0.4
9.76	1.0	9.03	0.5	9.64	0.5
9.78	1.1	9.22	0.6	9.70	0.6
9.78	1.2	9.33	0.7	9.72	0.7
9.78	1.3	9.45	0.8	9.78	0.8
9.93	1.4	9.66	0.9	9.83	0.9
10.06	1.5	9.67	1.0	9.87	1.0
10.06	1.6	9.70	1.1	9.88	1.1
10.06	1.7	9.74	1.2	9.88	1.2
10.06	1.8	9.78	1.3	9.93	1.3
10.07	1.9	9.83	1.4	9.93	1.4
10.10	2.0	9.87	1.5	9.98	1.5
		9.90	1.6	9.99	1.6
		9.93	1.7	10.00	1.7
		9.97	1.8	10.03	1.8
		10.00	1.9	10.06	1.9
		10.02	2.0	10.09	2.0
		10.04	2.1	10.09	2.1
		10.06	2.2	10.09	2.2

Tabla 4. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilinico Morfo 6 con NaOH 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
6.44	0	6.49	0	7.1	0
7.05	0.1	8.67	0.2	8.31	0.1
7.88	0.2	9.20	0.3	8.81	0.2
9.10	0.3	9.33	0.4	9.17	0.3
9.60	0.4	9.47	0.5	9.43	0.4
9.74	0.5	9.73	0.7	9.59	0.5
9.87	0.6	9.84	0.8	9.77	0.6
9.96	0.7	9.90	0.9	9.85	0.7
10.03	0.8	9.94	1.0	9.98	0.9
10.13	0.9	10.00	1.1	10.04	1.0
10.18	1.0	10.08	1.2	10.07	1.1
10.23	1.1	10.12	1.3	10.13	1.3
10.29	1.2	10.20	1.5	10.18	1.4
10.47	1.3	10.22	1.6	10.22	1.6
10.50	1.4	10.25	1.7	10.28	1.7
10.52	1.5	10.26	1.8	10.31	1.8
10.52	1.6	10.27	1.9	10.36	1.9
10.58	1.7	10.29	2.0	10.38	2.0
10.60	1.8	10.33	2.2	10.40	2.1
10.62	1.9	10.36	2.3	10.42	2.2
10.63	2.0	10.36	2.4	10.44	2.3
10.64	2.1	10.40	2.5	10.46	2.4
10.65	2.2	10.42	2.6	10.48	2.5
10.69	2.3	10.48	2.7	10.50	2.6
10.69	2.4	10.52	2.8	10.51	2.7
10.69	2.5	10.52	2.9	10.53	2.8
10.74	2.6	10.55	3.0	10.53	2.9
10.74	2.7	10.60	3.1	10.55	3.0
10.76	2.8	10.60	3.2	10.57	3.1
10.78	2.9	10.62	3.3	10.60	3.2
10.79	3.0	10.64	3.4		
10.80	3.1	10.65	3.5		
10.82	3.3	10.67	3.6		
10.84	3.4	10.68	3.8		
10.85	3.5	10.70	3.9		
10.86	3.6	10.71	4.5		

Tabla 5. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado con NaOH 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
7.35	0	7.15	0	6.96	0
7.64	0.1	7.54	0.1	7.21	0.1
7.89	0.2	7.91	0.2	7.34	0.2
8.09	0.3	8.05	0.3	7.78	0.3
8.22	0.4	8.19	0.4	8.07	0.4
8.56	0.5	8.32	0.5	8.19	0.5
8.93	0.6	8.55	0.6	8.32	0.6
9.12	0.7	8.89	0.7	8.78	0.7
9.18	0.8	9.15	0.8	8.95	0.8
9.28	0.9	9.32	0.9	9.12	0.9
9.34	1.0	9.45	1.0	9.36	1.0
9.56	1.1	9.75	1.1	9.56	1.1
9.75	1.2	9.87	1.2	9.89	1.2
9.89	1.3	10.13	1.3	10.06	1.3
9.95	1.4	10.24	1.4	10.19	1.4
10.25	1.5	10.24	1.5	10.22	1.5
10.25	1.6	10.24	1.6	10.22	1.6
10.29	1.7	10.32	1.7	10.32	1.7
10.33	1.8	10.44	1.8	10.45	1.8

Tabla 6. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 8 con NaOH 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
6.62	0	6.7	0	6.56	0
6.80	0.1	6.95	0.1	6.89	0.1
7.66	0.2	7.56	0.2	6.90	0.2
8.95	0.3	8.75	0.3	7.83	0.3
9.42	0.4	9.36	0.4	8.85	0.4
9.74	0.5	9.48	0.5	9.22	0.5
9.74	0.6	9.56	0.6	9.43	0.6
10.05	0.7	9.72	0.7	9.56	0.7
10.16	0.8	9.72	0.8	9.76	0.8
		9.73	0.9	9.76	0.9
				9.76	1.0
				10.01	1.1

Tabla 7. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilinico Morfo 10 con NaOH 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
7.22	0	7.63	0	7.37	0
7.51	0.1	7.74	0.1	9.66	0.1
7.84	0.2	7.76	0.2	9.77	0.2
8.83	0.3	8.57	0.3	10.06	0.3
9.21	0.4	8.84	0.4	10.11	0.4
9.32	0.5	8.92	0.5	10.26	0.8
9.52	0.6	9.04	0.6	10.34	0.9
9.56	0.7	9.24	0.7	10.35	0.7
9.60	0.8	9.44	0.8	10.38	1.0
9.74	0.9	9.47	0.9	10.40	1.1
9.77	1.1	9.57	1.0	10.45	1.3
9.89	1.2	9.67	1.1	10.45	1.4
9.89	1.3	9.79	1.2	10.47	1.5
9.92	1.4	9.80	1.3		
9.92	1.5	9.85	1.4		
9.92	1.6	9.95	1.8		
10.02	1.7	9.97	1.9		
10.02	1.8	10.02	2.0		
10.08	1.9	10.02	2.1		
10.10	2.0	10.09	2.2		
10.17	2.2	10.09	2.3		
		10.00	2.4		

Tabla 8. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilinico Morfo 11 con NaOH 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
6.82	0	7.17	0	7.22	0
7.32	0.1	7.51	0.1	7.36	0.1
7.77	0.2	7.98	0.2	7.50	0.2
8.01	0.3	8.13	0.3	7.81	0.3
8.22	0.4	8.27	0.4	7.99	0.4
8.59	0.5	8.42	0.5	8.13	0.5
8.72	0.6	8.53	0.6	8.27	0.6
8.90	0.7	8.70	0.7	8.39	0.7
8.97	0.8	8.79	0.8	8.49	0.8
9.05	0.9	8.85	0.9	8.67	0.9
9.15	1.0	8.92	1.0	8.74	1.0
9.20	1.1	8.99	1.1	8.80	1.1
9.27	1.2	9.05	1.2	8.87	1.2
9.31	1.3	9.10	1.3	8.97	1.3
9.31	1.4	9.20	1.4	9.03	1.4
9.38	1.5	9.26	1.5	9.08	1.5
9.42	1.6	9.30	1.6	9.12	1.6
9.45	1.7	9.33	1.7	9.19	1.7
9.47	1.8	9.44	1.9	9.23	1.8

9.51	1.9	9.47	2.0	9.26	1.9
9.55	2.0	9.49	2.1	9.30	2.0
9.57	2.1	9.52	2.2	9.32	2.1
9.59	2.3	9.53	2.3	9.36	2.2
9.71	2.7	9.56	2.4	9.38	2.3
9.74	2.8	9.59	2.5	9.41	2.4
9.76	2.9	9.62	2.6	9.44	2.5
9.78	3.0	9.64	2.7	9.47	2.6
9.80	3.1	9.68	2.8	9.50	2.7
9.80	3.2	9.68	2.9	9.54	2.8
9.83	3.3	9.68	3.0	9.62	3.3
9.84	3.4	9.70	3.1	9.64	3.4
9.85	3.5	9.71	3.2	9.66	3.5
9.86	3.6	9.71	3.3	9.67	3.6
9.89	3.7	9.76	3.4	9.70	3.7
9.89	3.8	9.77	3.5	9.71	3.8
9.90	3.9	9.78	3.6	9.74	3.9
9.91	4.0	9.81	3.7	9.77	4.1
9.92	4.1	9.83	3.8	9.79	4.2
9.94	4.2	9.84	3.9	9.79	4.3
9.94	4.3	9.86	4.0	9.80	4.4
9.95	4.4	9.87	4.1	9.82	4.5
9.97	4.5	9.88	4.2	9.84	4.6
9.97	4.6	9.89	4.3	9.85	4.7
9.98	4.7	9.90	4.4	9.86	4.8
9.99	4.8	9.93	4.5	9.88	4.9
10.00	4.9	9.93	4.6	9.89	5.0
10.00	5.0	9.94	4.7	9.89	5.1
10.01	5.1	9.94	4.8	9.90	5.2
10.02	5.2	9.95	4.9	9.90	5.3
10.02	5.3	9.98	5.0	9.91	5.4
10.02	5.4	9.98	5.1	9.92	5.5
10.03	5.5	9.99	5.2	9.92	5.6
		10.00	5.3	9.94	5.7
		10.01	5.4	9.95	5.8
		10.01	5.5	9.97	5.9
		10.02	5.6	9.98	6.0
		10.03	5.7	9.99	6.1
		10.03	5.8	9.99	6.2
		10.05	5.9	10.00	6.3
		10.05	6.0	10.01	6.4
		10.05	6.1	10.02	6.5
		10.07	6.2	10.02	6.6
				10.02	6.7
				10.04	6.8
				10.04	6.9
				10.06	7.0
				10.06	7.1
				10.07	7.2
				10.08	7.3

Tabla 9. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 1 con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
6.32	0	3.75	0	4.78	0
3.63	0.1	3.18	0.1	3.40	0.1
3.47	0.2	2.77	0.2	2.87	0.2
3.02	0.3	2.57	0.3	2.63	0.3
2.87	0.4	2.48	0.4	2.46	0.4
2.68	0.5	2.36	0.5	2.33	0.5
2.53	0.6	2.30	0.6	2.28	0.6
2.46	0.7	2.23	0.7	2.17	0.9
2.40	0.8	2.16	0.8	2.15	1.0
2.36	0.9	2.07	0.9	2.07	1.1
2.28	1.0	1.99	1.0	1.85	1.2
2.17	1.1			1.76	1.4
2.05	1.2				

Tabla 10. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 3 con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
6.13	0	5.50	0	6.85	0
3.31	0.1	3.39	0.1	3.35	0.1
2.96	0.2	2.89	0.2	2.95	0.2
2.63	0.4	2.67	0.3	2.65	0.3
2.50	0.5	2.51	0.4	2.49	0.4
2.39	0.6	2.44	0.5	2.38	0.5
2.32	0.7	2.37	0.6	2.35	0.6
2.23	0.8	2.28	0.7	2.25	0.7
2.14	0.9	2.23	0.8	2.22	0.8
2.09	1.0	2.17	0.9	2.15	0.9
2.03	1.1	2.11	1.0	2.09	1.0
1.99	1.2	2.08	1.1	2.05	1.1
1.96	1.3	2.05	1.2	1.99	1.2
1.92	1.4	2.01	1.3	1.95	1.3
1.90	1.5	1.96	1.4	1.93	1.4
1.87	1.6	1.94	1.5	1.89	1.5
1.84	1.7	1.91	1.6	1.86	1.6
1.80	1.8	1.88	1.7	1.83	1.7
1.77	1.9	1.86	1.8	1.80	1.8
1.75	2.0	1.85	1.9	1.77	1.9
1.73	2.3	1.82	2.0	1.76	2.0
1.69	2.4	1.80	2.1	1.75	2.1
1.67	2.5	1.77	2.3	1.73	2.2
		1.74	2.4	1.72	2.3
		1.73	2.5	1.70	2.4
				1.69	2.5

Tabla 11. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 5  
Con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
5.80	0	5.70	0	5.90	0
3.09	0.2	3.06	0.1	3.07	0.1
2.89	0.3	2.81	0.2	2.86	0.2
2.62	0.4	2.55	0.3	2.63	0.3
2.46	0.5	2.40	0.4	2.43	0.4
2.39	0.6	2.28	0.5	2.30	0.5
2.30	0.7	2.18	0.6	2.25	0.6
2.21	0.8	2.09	0.7	2.18	0.7
2.15	0.9	2.03	1.0	2.09	0.8
2.08	1.0	1.96	1.1	2.03	0.9
2.05	1.2	1.91	1.2	1.94	1.0
2.02	1.3	1.87	1.3	1.90	1.1
1.98	1.4	1.84	1.5	1.86	1.3
1.93	1.5	1.81	1.6	1.85	1.4
1.91	1.6	1.77	1.7	1.83	1.5
1.87	1.7	1.75	1.8	1.80	1.6
1.85	1.8	1.72	1.9	1.76	1.7
1.81	1.9	1.66	2.0	1.73	1.8
1.77	2.0	1.61	2.1	1.71	1.9
1.75	2.1	1.58	2.3	1.68	2.0
1.74	2.2			1.65	2.2
1.73	2.3			1.62	2.3
1.71	2.4			1.59	2.4
1.67	2.5			1.54	2.5
1.65	2.6			1.53	2.6
1.63	2.7				
1.62	2.8				
1.60	2.9				
1.58	3.0				
1.57	3.1				
1.55	3.2				
1.54	3.3				

Tabla 12. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 6 con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
3.43	0	6.40	0	6.38	0
3.20	0.1	3.38	0.1	3.28	0.1
3.00	0.2	2.81	0.4	2.94	0.2
2.90	0.3	2.75	0.5	2.78	0.3
2.74	0.4	2.70	0.6	2.69	0.4
2.66	0.5	2.62	0.7	2.63	0.5
2.60	0.6	2.58	0.8	2.55	0.6
2.56	0.7	2.52	0.9	2.51	0.7
2.53	0.8	2.47	1.0	2.44	0.8
2.47	0.9	2.43	1.1	2.41	0.9
2.44	1.0	2.42	1.2	2.37	1.0
2.42	1.1	2.41	1.3	2.34	1.1
2.40	1.2	2.38	1.4	2.31	1.2
2.36	1.3	2.35	1.5	2.28	1.3
2.33	1.4	2.33	1.6	2.22	1.4
2.28	1.5	2.29	1.7	2.18	1.5
2.26	1.6	2.26	1.8	2.14	1.6
2.23	1.7	2.21	2.0	2.10	1.7
2.21	1.8	2.19	2.1	2.07	1.8
2.15	1.9	2.15	2.3	2.06	1.9
2.13	2.0	2.11	2.4	2.02	2.0
2.08	2.1	2.08	2.5	2.00	2.1
2.06	2.2	2.05	2.6	1.96	2.2
2.02	2.3	2.04	2.7	1.94	2.3
1.98	2.4	2.02	2.8	1.90	2.4
1.96	2.5	2.00	2.9	1.87	2.5
1.95	2.6	1.98	3.0	1.86	2.6
1.94	2.7	1.97	3.1	1.85	2.7
1.92	2.8	1.96	3.2	1.78	2.8
1.90	3.0	1.95	3.3	1.78	2.9
1.88	3.1	1.93	3.5	1.75	3.0
1.86	3.2	1.89	3.6	1.74	3.1
1.85	3.3	1.88	3.7	1.73	3.2
1.84	3.4	1.85	3.8	1.73	3.3
1.83	3.6			1.71	3.4
1.81	3.7				
1.80	3.8				
1.79	3.9				
1.78	4.0				
1.78	4.1				
1.76	4.2				
1.75	4.3				
1.74	4.4				
1.73	4.5				
1.73	4.6				
1.72	4.7				
1.71	4.8				
1.70	4.9				
1.70	5.0				
1.69	5.1				
1.68	5.2				
1.67	5.3				

Tabla 13. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
3.00	0	7.50	0	6.23	0
2.70	0.1	3.15	0.1	3.87	0.1
2.53	0.2	2.80	0.2	2.95	0.2
2.40	0.3	2.68	0.3	2.73	0.3
2.23	0.4	2.58	0.4	2.47	0.6
2.15	0.5	2.43	0.5	2.39	0.7
2.09	0.6	2.29	0.6	2.32	0.8
2.04	0.7	2.24	0.7	2.25	0.9
1.99	0.8	2.16	0.8	2.22	1.0
1.95	0.9	2.09	0.9	2.18	1.1
1.90	1.0	2.04	1.0	2.14	1.2
1.86	1.1	2.00	1.1	2.08	1.3
1.83	1.2	1.97	1.2	2.05	1.4
1.81	1.3	1.94	1.3	2.02	1.5
		1.88	1.4	1.98	1.6
		1.85	1.5	1.96	1.7
		1.82	1.6	1.94	1.8
				1.91	1.9
				1.88	2.0
				1.86	2.1
				1.84	2.2

Tabla 14. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 8 con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
7.31	0.1	7.45	0.1	7.42	0.1
2.65	0.2	2.75	0.2	2.78	0.2
2.44	0.3	2.52	0.3	2.63	0.3
2.25	0.4	2.36	0.4	2.43	0.4
2.12	0.5	2.11	0.5	2.22	0.5
2.06	0.6	2.08	0.6	2.11	0.6
1.97	0.7	1.96	0.7	1.93	0.7
1.89	0.9	1.85	0.8	1.86	0.8
1.83	1.0	1.82	0.9	1.84	0.9
1.80	1.1	1.77	1.0	1.78	1.0
1.75	1.2	1.72	1.1	1.74	1.1
1.70	1.3	1.64	1.2	1.73	1.2
1.76	1.4	1.62	1.3	1.67	1.3
1.62	1.5	1.57	1.4	1.66	1.4
1.59	1.6	1.52	1.5	1.56	1.5
1.55	1.7	1.48	1.6	1.53	1.6
1.53	1.8	1.47	1.7	1.48	1.7
1.50	1.9	1.44	1.8	1.44	1.8
1.49	2.0	1.40	1.9	1.41	1.9
1.46	2.1	1.39	2.0	1.37	2.0
1.44	2.7	1.33	2.1	1.30	2.1
1.41	2.8	1.32	2.2	1.26	2.2
1.36	2.9	1.28	2.3		
1.34	3.0				

Tabla 15. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 10 con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
5.27	0	5.38	0	5.42	0
2.92	0.1	2.93	0.1	2.89	0.1
2.57	0.2	2.62	0.2	2.72	0.2
2.45	0.3	2.55	0.3	2.52	0.3
2.34	0.4	2.42	0.4	2.45	0.4
2.26	0.5	2.32	0.5	2.36	0.5
2.25	0.6	2.27	0.6	2.24	0.6
2.25	0.7	2.27	0.7	2.24	0.7
2.08	0.8	2.10	0.8	2.11	0.8
2.07	0.9	2.08	0.9	2.09	0.9
1.96	1.0	1.99	1.0	1.97	1.0
1.92	1.1	1.86	1.1	1.89	1.1

Tabla 16. Datos para la curva de valoración potenciométrica del compuesto dimorfilínico Morfo 11 con HCl 0.001N

Valoración Potenciométrica 1		Valoración Potenciométrica 2		Valoración Potenciométrica 3	
pH	ml	pH	ml	pH	ml
4.10	0	4.10	0	5.79	0
3.13	0.1	3.00	0.1	3.02	0.1
2.86	0.2	2.73	0.2	2.83	0.2
2.60	0.3	2.55	0.3	2.75	0.3
2.49	0.4	2.43	0.4	2.54	0.4
2.39	0.5	2.34	0.5	2.40	0.5
2.35	0.6	2.29	0.6	2.30	0.6
2.28	0.7	2.18	0.7	2.22	0.7
2.22	0.8	2.12	0.8	2.11	0.8
2.17	0.9	2.06	0.9	2.08	0.9
2.16	1.0	1.99	1.0	2.02	1.0
2.13	1.1	1.95	1.1	1.98	1.1
2.09	1.2	1.90	1.2	1.94	1.2
2.05	1.3	1.88	1.3	1.90	1.3
2.03	1.4	1.83	1.4	1.86	1.4
1.97	1.5	1.80	1.5	1.84	1.5
1.93	1.6	1.79	1.6	1.81	1.6
1.92	1.7	1.77	1.7	1.77	1.7
1.88	1.8	1.76	1.8	1.73	1.8
1.85	1.9	1.74	1.9	1.72	1.9
1.83	2.0	1.73	2.0	1.69	2.0
1.81	2.1	1.71	2.1	1.67	2.1
1.79	2.2	1.68	2.2		
1.77	2.3				
1.76	2.4				
1.74	2.5				
1.72	2.6				
1.70	2.7				
1.68	2.8				

Tabla 17. Resumen de datos de pKa's y pKb's de los compuestos dimorfilínicos.

Compuesto	pKa (región ácida)	pKb (región básica)	Solubilidad	
			Ácida	Base
Morfo 1	2.36	10.08	Si	No
Morfo 3	1.97	10.22	Si	No
Morfo 5	1.88	9.78	Si	No
Morfo 6	2.09	10.39	Si	No
Morfo 6 Acetilado	2.13	9.24	Si	No
Morfo 8	1.67	9.44	Si	Si
Morfo 10	2.25	9.94	Si	Si
Morfo 11	1.99	8.88	Si	No

## 10.2 Anexo 2 Tablas de resultados (efecto antihipertensivo).

Tabla 18. Datos de la respuesta no antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 1 en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	90.2	94.0	85.9
Efecto	97.9	101.2	93.3
Basal	122.9	125.3	119.3
Efecto	126.9	129.0	125.2
Basal	110.6	112.4	109.2
Efecto	127.9	130.4	125.8

Tabla 19. Datos basales para el compuesto dimorfilínico Morfo 1

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	13.4855	12.8437	13.9859
Valor Promedio	107.90	110.566	104.80
+ E.E.	7.7856	7.4151	8.0745

Tabla 20. Datos del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 1 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	13.9124	13.4471	15.1812
Valor Promedio	117.566	120.20	114.766
+ E.E.	8.0321	7.7635	7.5597

Tabla 21. Datos de los Δ globales del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 1 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	5.6049	6.0862	4.7302
Valor Promedio	9.6666	9.6333	9.9666
+ E.E.	3.2359	3.5137	2.7309

Tabla 22. Datos del % de presión del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 1 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	5.0765	5.4003	4.2411
Valor Promedio	9.14	8.8733	9.5866
+ E.E.	2.9308	3.1177	2.4485

Tabla 23. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 1 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142
+σ	1.05	14.15
Valor Promedio	382.35	388.55
+ E.E.	0.7425	10.005

Tabla 24. Datos de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 3 en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	86.9	90.3	81.5
Efecto	83.3	87.4	77.6
Basal	83.6	85.6	80.9
Efecto	57.8	60.9	54.5
Basal	42.9	56.2	33.2
Efecto	39.6	53.0	29.2

Peso Promedio: 321.33g

Tabla 25. Datos basales para el compuesto dimorfilínico Morfo 3

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	20.01	15.09	22.62
Valor Promedio	71.13	77.37	65.2
+ E.E.	11.55	8.71	13.06

Tabla 26. Datos del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 3 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	17.92	14.71	19.766
Valor Promedio	60.23	67.1	53.77
+ E.E.	10.35	8.49	11.41

Tabla 27. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 3 e en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+ $\sigma$	10.5366	10.2066	10.5831
Valor Promedio	10.900	10.2666	11.4333
+ E.E.	6.083	5.8926	6.1099

Tabla 28. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 3 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+ $\sigma$	11.8480	11.5467	11.7958
Valor Promedio	14.230	12.5833	16.4833
+ E.E.	6.8403	6.6663	6.8101

Tabla 29. Datos de la frecuencia cardiaca de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilinico Morfo 3 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321
+ $\sigma$	25.8584	26.7347
Valor Promedio	334.4	295.96
+ E.E.	14.9289	15.4348

Tabla 30. Datos de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilinico Morfo 5 en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	99.7	113.8	88.4
Efecto	91.3	105.9	80.2
Basal	74.1	76.3	71.3
Efecto	48.9	51.7	46.7

Peso Promedio: 288.5g.

Tabla 31. Datos basales para el compuesto dimorfilinico Morfo 5.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+ $\sigma$	12.80	18.75	8.55
Valor Promedio	86.90	95.05	79.85
+ E.E.	9.05	13.25	6.04

Tabla 32. Datos del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+σ	21.20	27.10	16.75
Valor Promedio	70.10	78.80	63.50
+ E.E.	14.99	19.16	11.84

Tabla 33. Datos de los Δ globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+σ	8.40	8.35	8.20
Valor Promedio	16.80	16.25	16.40
+ E.E.	5.9397	5.9043	5.7983

Tabla 34. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+σ	12.790	12.650	12.615
Valor Promedio	21.210	19.59	21.885
+ E.E.	9.0439	8.9449	8.9202

Tabla 35. Datos de la frecuencia cardiaca de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142
+σ	31.750	46.450
Valor Promedio	386.65	365.55
+ E.E.	22.450	32.845

Tabla 36. Datos de la respuesta no antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 6 en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	89.6	106.4	76.7
Efecto	96.1	112.3	83.2
Basal	51.0	70.7	39.9
Efecto	89.8	103.9	76.9
Basal	78.1	90.2	64.9
Efecto	92.5	101.7	78.0
Basal	90.3	104.8	75.7
Efecto	111.9	125.2	99.2

Peso Promedio: 300.53g

Tabla 37. Datos basales para el compuesto dimorfilínico Morfo 6.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	4	4	4
Raíz de n	2	2	2
+σ	15.9108	14.3521	14.8277
Valor Promedio	77.25	93.025	64.30
+ E.E.	7.9554	7.1760	7.4138

Tabla 38. Datos del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 6 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	4	4	4
Raíz de n	2	2	2
+σ	8.5671	9.2199	8.9116
Valor Promedio	97.575	110.775	84.325
+ E.E.	4.2835	4.6099	4.4558

Tabla 39. Datos de los Δ globales del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 6 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	4	4	4
Raíz de n	2	2	2
+σ	11.9288	10.3103	7.6197
Valor Promedio	20.325	17.750	11.70
+ E.E.	5.9644	5.1551	3.8098

Tabla 40. Datos del % de presión del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 6 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	4	4	4
Raíz de n	2	2	2
+σ	26.4707	15.6742	9.2129
Valor Promedio	31.4175	21.175	17.240
+ E.E.	13.235	7.8371	4.6064

Tabla 41. Datos de la frecuencia cardiaca de la respuesta no antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 6 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	4	4
Raíz de n	2	2
+σ	23.7370	30.8551
Valor Promedio	384.775	404.125
+ E.E.	11.8685	15.4275

Tabla 42. Datos de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado en una dosis de 1 mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	99.7	103.6	95.7
Efecto	86.5	90.1	82.1
Basal	69.4	73.5	63.0
Efecto	67.0	72.3	60.8

Peso Promedio: 263.90g

Tabla 43. Datos basales para el compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+ $\sigma$	15.20	15.05	16.35
Valor Promedio	84.55	88.55	79.35
+ E.E.	10.71	10.64	11.56

Tabla 44. Datos del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+ $\sigma$	9.75	8.90	10.65
Valor Promedio	76.75	81.20	71.45
+ E.E.	6.89	6.29	7.53

Tabla 45. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+ $\sigma$	5.40	6.25	5.70
Valor Promedio	7.80	7.25	7.90
+ E.E.	3.8183	4.4194	3.4789

Tabla No. 46. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado en una dosis de 1 mg/kg

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	2	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142	1.4142
+ $\sigma$	4.920	5.835	5.360
Valor Promedio	8.370	7.195	8.850
+ E.E.	3.4789	4.125	3.790

Tabla 47. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 6 Acetilado en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	2	2
Raíz de n	1.4142	1.4142
+ $\sigma$	1.50	0.30
Valor Promedio	381.7	375.6
+ E.E.	1.0606	0.2121

Tabla 48. Datos de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 8 en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	74.1	76.3	71.3
Efecto	48.9	51.7	46.7
Basal	90.8	98.0	83.1
Efecto	81.3	88.0	73.4
Basal	72.2	78.2	65.1
Efecto	63.4	70.8	55.7
Basal	91.1	113.2	77.1
Efecto	89.9	71.5	77.5
Basal	90.7	113.2	75.8
Efecto	52.0	71.5	40.2
Basal	90.7	113.2	76.8
Efecto	52.0	71.5	40.2
Basal	82.2	92.3	73.1
Efecto	79.9	90.2	70.1
Basal	99.2	123.8	80.2
Efecto	93.2	120.0	75.0

Peso Promedio: 322.72g

Tabla 49. Datos basales para el compuesto dimorfilínico Morfo 8.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	8	8	8
Raíz de n	2.8284	2.8284	2.8284
+ $\sigma$	8.7523	16.4929	5.2086
Valor Promedio	86.375	101.00	75.362
+ E.E.	3.0944	5.8311	1.8415

Tabla 50. Datos del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 8 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	8	8	8
Raíz de n	2.8284	2.8284	2.8284
+ $\sigma$	16.9435	18.9322	14.9085
Valor Promedio	70.075	79.400	59.800
+ E.E.	5.9905	6.6936	5.2710

Tabla 51. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 8 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	8	8	8
Raíz de n	2.8284	2.8284	2.8284
+ $\sigma$	14.6429	16.7567	13.6619
Valor Promedio	16.30	21.60	15.5625
+ E.E.	5.1770	5.9244	4.8302

Tabla 52. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 8 en una dosis de 1 mg/kg

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	8	8	8
Raíz de n	2.8284	2.8284	2.8284
+ $\sigma$	16.6121	14.9878	18.0711
Valor Promedio	19.0125	20.9512	20.7875
+ E.E.	5.8733	5.2990	6.3891

Tabla 53. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 8 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	46.0648	42.7031
Valor Promedio	352.74	346.04
+ E.E.	20.6008	19.0974

Tabla 54. Datos de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo10 en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	80.4	82.5	78.1
Efecto	75.7	77.9	73.5
Basal	44.5	65.6	31.8
Efecto	41.1	60.6	29.3
Basal	81.9	100.3	67.0
Efecto	51.6	78.7	34.8

Peso Promedio: 305.9g.

Tabla 55. Datos basales para el compuesto dimorfilínico Morfo 10.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+ $\sigma$	17.290	14.170	19.730
Valor Promedio	68.930	82.800	58.960
+ E.E.	9.980	8.180	11.390

Tabla 56. Datos del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	14.480	8.350	19.660
Valor Promedio	56.130	72.400	45.860
+ E.E.	8.360	4.820	11.350

Tabla 57. Datos de los Δ globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	12.3857	7.9212	13.5329
Valor Promedio	12.80	10.40	13.10
+ E.E.	7.1509	4.5732	7.8130

Tabla 58. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	3	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321	1.7321
+σ	14.2789	7.0899	19.4292
Valor Promedio	16.8233	11.5733	20.5966
+ E.E.	8.2439	4.0934	11.2174

Tabla 59. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	3	3
Raíz de n	1.7321	1.7321
+σ	40.2706	2.7856
Valor Promedio	376.43	348.60
+ E.E.	23.2550	1.6083

Tabla 60. Datos de la respuesta no antihipertensiva del compuesto dimorfilinico Morfo 11 en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	111.7	124.5	96.7
Efecto	118.1	131.3	104.4
Basal	69.8	98.3	50.8
Efecto	78.0	108.6	57.2
Basal	60.0	65.6	52.1
Efecto	70.6	74.5	63.4
Basal	109.2	110.7	108.0
Efecto	116.8	121.6	110.8
Basal	74.7	76.3	74.2
Efecto	110.3	111.5	109.0

Peso Promedio:296.86g

Tabla 61. Datos basales para el compuesto dimorfilínico Morfo 11.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	21.2632	21.6409	23.0708
Valor Promedio	85.08	98.08	76.36
+ E.E.	9.5090	9.6779	10.3174

Tabla 62. Datos del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 11 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	20.2810	19.2429	23.5753
Valor Promedio	98.76	109.5	88.96
+ E.E.	9.0689	8.6055	10.5430

Tabla 63. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 11 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	11.0450	10.4853	11.4282
Valor Promedio	13.68	14.42	12.60
+ E.E.	4.9394	4.6891	5.1107

Tabla 64. Datos del % de presión del efecto no antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 11 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	15.4357	14.7450	15.5979
Valor Promedio	17.954	17.098	18.340
+ E.E.	6.9029	6.5940	6.9755

Tabla 65. Datos de la frecuencia cardiaca de la respuesta no antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 11 en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	42.7031	46.0648
Valor Promedio	346.040	352.740
+ E.E.	19.0974	20.6008

Tabla 66. Datos de la respuesta antihipertensiva del fármaco captopril en una dosis de 1mg/kg

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	86.3	93.8	76.5
Efecto	76.8	85.5	65.9
Basal	59.9	79.4	47.6
Efecto	35.0	58.3	22.8
Basal	106.1	107.8	103.7
Efecto	64.9	67.9	61.4
Basal	79.1	89.4	69.2
Efecto	47.8	61.1	37.5
Basal	103.1	124.7	86.5
Efecto	69.1	98.2	52.0
Basal	108.1	117.6	97.2
Efecto	45.3	64.8	33.0
Basal	86.7	97.4	74.1
Efecto	72.9	86.4	53.2
Basal	108.4	122.7	93.3
Efecto	57.3	92.0	37.8
Basal	118.1	130.6	105.2
Efecto	62.6	93.3	42.7
Basal	96.1	100.3	89.8
Efecto	63.8	69.8	54.6
Basal	120.3	123.0	116.3
Efecto	75.0	77.1	71.4
Basal	126.3	128.2	124.9
Efecto	66.7	67.8	65.7

Tabla 67. Datos basales para el fármaco captopril.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	12	12	12
Raíz de n	3.4641	3.4641	3.4641
+ $\sigma$	18.3458	16.4277	20.5495
Valor Promedio	99.875	109.575	90.358
+ E.E.	5.2960	4.7423	5.9321

Peso Promedio: 303.083g.

Tabla 68. Datos del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	12	12	12
Raíz de n	3.4641	3.4641	3.4641
+ $\sigma$	12.3123	13.1374	14.5429
Valor Promedio	61.4333	76.850	50.0833
+ E.E.	3.5542	3.7924	3.7924

Tabla 69. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	12	12	12
Raíz de n	3.4641	3.4641	3.4641
+ $\sigma$	16.5416	32.725	40.275
Valor Promedio	38.4416	14.9610	16.9193
+ E.E.	4.7751	4.3188	4.8841

Tabla 70. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	12	12	12
Raíz de n	3.4641	3.4641	3.4641
+ $\sigma$	12.6728	11.2710	14.2175
Valor Promedio	37.5416	29.1583	43.890
+ E.E.	3.6583	3.2536	4.1042

Tabla 71. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del fármaco captopril en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	12	12
Raíz de n	3.4641	3.4641
+ $\sigma$	53.8998	53.8311
Valor Promedio	366.90	353.675
+ E.E.	15.5595	15.5397

Tabla 72. Datos de la respuesta antihipertensiva del fármaco losartán en una dosis de 1mg/kg.

Respuesta	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	94.0	111.5	79.9
Efecto	84.1	104.3	68.2
Basal	85.1	95.5	74.9
Efecto	68.7	80.4	57.3
Basal	110.8	130.8	98.4
Efecto	71.9	98.6	53.8
Basal	97.9	105.6	88.6
Efecto	57.7	72.5	45.0
Basal	127.7	142.5	113.8
Efecto	75.1	87.1	52.6
Basal	116.1	127.6	102.9
Efecto	92.5	110.0	76.3
Basal	125.3	138.4	111.3
Efecto	65.4	91.4	47.8
Basal	100.3	104.3	95.6
Efecto	76.0	79.8	70.0
Basal	124.9	128.0	120.9
Efecto	95.4	98.4	90.9
Basal	128.3	130.7	126.3
Efecto	65.1	66.4	63.7

Peso Promedio: 356.6g

Tabla 73. Datos basales para el fármaco losartán.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	10	10	10
Raíz de n	3.1633	3.1633	3.1633
+ $\sigma$	14.9927	15.1718	16.2020
Valor Promedio	111.04	121.49	101.26
+ E.E.	4.7411	4.7977	5.1235

Tabla 74. Datos del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	10	10	10
Raíz de n	3.1633	3.1633	3.1633
+ $\sigma$	11.5958	13.4404	13.4544
Valor Promedio	75.190	88.890	62.560
+ E.E.	3.6669	4.2502	4.2546

Tabla 75. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	10	10	10
Raíz de n	3.1633	3.1633	3.1633
+ $\sigma$	17.3513	17.2728	18.2187
Valor Promedio	35.850	32.600	38.700
+ E.E.	5.4869	5.4621	5.7612

Tabla 76. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	10	10	10
Raíz de n	3.1633	3.1633	3.1633
+ $\sigma$	12.6801	12.0280	14.5570
Valor Promedio	31.2350	26.0620	37.0460
+ E.E.	4.0098	3.8035	4.6033

Tabla 77. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del fármaco losartán en una dosis de 1 mg/Kg.

Parámetros	Basal	Efecto
n	10	10
Raíz de n	3.1633	3.1633
+ $\sigma$	34.9055	71.1902
Valor Promedio	385.96	361.25
+ E.E.	11.0381	22.5123

10.3 Anexo 3 Tablas de resultados (curvas Dosis-Efecto).

Tabla 78. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto de la actividad antihipertensiva del fármaco captopril.

Dosis (mg/kg)	PAM (%mmHg)	PAS (%mmHg)	PAD (%mmHg)
0.01	29.002	33.034	26.842
0.03	34.294	36.014	34.598
0.1	50.286	50.376	48.542
0.3	87.768	86.888	86.538
1	100	100	100

Peso promedio: 386.76g

Tabla 79. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAM de la actividad antihipertensiva del fármaco captopril.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+σ	+E.E.
0.01	5	29.002	2.2361	11.5466	5.1637
0.03	5	34.294	2.2361	15.6154	6.9833
0.1	5	50.286	2.2361	23.7159	10.6061
0.3	5	87.768	2.2361	5.7777	2.5839
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 80. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAS de la actividad antihipertensiva del fármaco captopril.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+σ	+E.E.
0.01	5	33.034	2.2361	13.6873	6.1211
0.03	5	36.014	2.2361	20.1780	9.0239
0.1	5	50.376	2.2361	29.9670	13.4019
0.3	5	86.888	2.2361	4.7271	2.1140
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 81. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAD de la actividad antihipertensiva del fármaco captopril.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+σ	+E.E.
0.01	5	26.842	2.2361	11.4461	5.1188
0.03	5	34.598	2.2361	13.0035	5.8153
0.1	5	48.542	2.2361	25.4889	11.3990
0.3	5	86.538	2.2361	8.6841	3.8836
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 82. Datos basales de la frecuencia cardíaca para el fármaco captopril

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+σ	+E.E.
0.01	5	385.16	2.2361	37.7541	16.8841
0.03	5	391.72	2.2361	31.5719	14.1194
0.1	5	371.76	2.2361	57.5552	25.7395
0.3	5	370.54	2.2361	41.8481	18.7150
1	5	345.72	2.2361	46.2432	20.6806

Tabla 83. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del fármaco captopril.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+ $\sigma$	+E.E.
0.01	5	385.26	2.2361	39.1590	17.5124
0.03	5	379.08	2.2361	45.0289	20.1375
0.1	5	364.66	2.2361	66.0278	29.5285
0.3	5	353.08	2.2361	49.5996	22.1815
1	5	339.58	2.2361	48.6072	21.7378

Tabla 84. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.01 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	8.3671	11.2578	7.9901
Valor Promedio	14.420	16.540	13.260
+ E.E.	3.7419	5.0346	3.5733

Tabla 85. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.01 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	7.0134	7.6383	8.1886
Valor Promedio	12.460	12.772	12.804
+ E.E.	3.1365	3.4159	3.6620

Tabla 86. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.03 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	13.1196	13.2442	11.9498
Valor Promedio	14.940	15.260	14.060
+ E.E.	5.8673	5.9230	5.3441

Tabla 87. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.03 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	10.7752	9.8459	10.8032
Valor Promedio	12.824	12.118	13.284
+ E.E.	4.8188	4.4032	4.8313

Tabla 88. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	6.1509	5.9027	7.7362
Valor Promedio	14.420	14.540	13.180
+ E.E.	2.7507	2.6397	3.4597

Tabla 89. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	8.0386	6.3123	11.0514
Valor Promedio	14.608	13.304	14.888
+ E.E.	3.5949	2.8229	4.9423

Tabla 90. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.3 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	15.5320	12.2213	15.2632
Valor Promedio	26.920	24.640	25.750
+ E.E.	6.9461	5.4655	6.8259

Tabla 91. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco captopril en una dosis de 0.3 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	14.5922	10.7007	15.9698
Valor Promedio	27.00	23.038	28.732
+ E.E.	6.5258	4.7855	7.1419

Tabla 92. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto de la actividad antihipertensiva del fármaco losartán

Dosis (mg/kg)	PAM (%mmHg)	PAS (%mmHg)	PAD (%mmHg)
0.001	21.044	24.716	14.750
0.003	53.054	56.292	48.176
0.01	73.434	70.116	71.020
0.03	82.719	85.410	73.674
0.1	92.499	92.380	80.436
0.3	100.00	100.00	100.00

Peso promedio: 380g

Tabla 93. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAM de la actividad antihipertensiva del fármaco losartán.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	$\pm\sigma$	$\pm$ E.E.
0.001	5	21.044	2.2361	7.9333	3.5478
0.003	5	53.054	2.2361	14.7812	6.6103
0.01	5	73.434	2.2361	16.6085	7.4275
0.03	5	82.719	2.2361	1.9710	0.8814
0.1	5	92.499	2.2361	4.6655	2.0865
0.3	5	100.00	2.2361	0	0

Tabla 94. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAS de la actividad antihipertensiva del fármaco losartán.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	$\pm\sigma$	$\pm$ E.E.
0.001	5	24.716	2.2361	8.8411	3.9538
0.003	5	56.292	2.2361	22.9406	10.2593
0.01	5	70.116	2.2361	15.4638	6.9176
0.03	5	85.410	2.2361	4.0268	1.8008
0.1	5	92.380	2.2361	4.6752	2.0908
0.3	5	100.00	2.2361	0	0

Tabla 95. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAD de la actividad antihipertensiva del fármaco losartán.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	$\pm\sigma$	$\pm$ E.E.
0.001	5	14.750	2.2361	9.1159	4.0767
0.003	5	48.176	2.2361	22.6242	10.1178
0.01	5	71.020	2.2361	20.6177	9.2205
0.03	5	73.674	2.2361	7.3645	3.2935
0.1	5	80.436	2.2361	10.4987	4.6951
0.3	5	100.00	2.2361	0	0

Tabla 96. Datos basales de la frecuencia cardíaca para el fármaco losartán

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	$\pm\sigma$	$\pm$ E.E.
0.001	5	401.4	2.2361	60.025	26.844
0.003	5	395.8	2.2361	56.817	25.409
0.01	5	391.4	2.2361	49.958	22.342
0.03	5	389.0	2.2361	42.797	19.139
0.1	5	379.2	2.2361	44.888	20.075
0.3	5	371.8	2.2361	46.867	20.960

Tabla 97. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del fármaco losartán

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+ $\sigma$	+E.E.
0.001	5	395.0	2.2361	54.907	24.555
0.003	5	394.8	2.2361	48.437	21.662
0.01	5	374.0	2.2361	31.369	14.029
0.03	5	386.6	2.2361	39.581	17.701
0.1	5	374.8	2.2361	34.971	15.639
0.3	5	364.8	2.2361	39.726	17.766

Tabla 98. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.001mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	3.7416	4.3174	5.1224
Valor Promedio	7	8.4	6.4
+ E.E.	1.6733	1.9308	2.2908

Tabla 99. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.001 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	2.9801	3.2981	4.3839
Valor Promedio	6.264	6.920	6.074
+ E.E.	1.3327	1.4749	1.9605

Tabla 100. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.003mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	5.0199	8.3426	7.4565
Valor Promedio	11.00	11.00	12.00
+ E.E.	2.2449	3.7309	3.3346

Tabla 101. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.003 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	5.7077	8.2777	9.3518
Valor Promedio	11.158	10.236	13.648
+ E.E.	2.5525	3.7019	4.1822

Tabla 102. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.01mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	11.9431	12.5123	18.9377
Valor Promedio	20.400	19.800	24.400
+ E.E.	5.3411	5.5957	8.4692

Tabla 103. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.01 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	11.1459	10.7243	17.0217
Valor Promedio	19.468	16.934	23.900
+ E.E.	4.9846	4.7960	7.6123

Tabla 104. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.03mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	3.2619	3.0724	3.0980
Valor Promedio	16.400	16.400	19.00
+ E.E.	1.4587	1.3740	1.3856

Tabla 105. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.03 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	2.9594	3.2010	4.1058
Valor Promedio	16.888	15.338	21.2360
+ E.E.	1.3235	1.4315	1.8361

Tabla 106. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.1mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	5.4184	7.8841	5.5641
Valor Promedio	19.200	18.200	19.800
+ E.E.	2.4232	3.5259	2.4883

Tabla 107. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	5.8751	8.3177	6.7280
Valor Promedio	19.966	17.988	23.516
+ E.E.	2.6274	3.7197	3.0088

Tabla 108. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.3mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	1.600	1.0954	5.2763
Valor Promedio	14.200	14.00	15.600
+ E.E.	0.7155	0.4898	2.3596

Tabla 109. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del fármaco losartán en una dosis de 0.3 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	2.7793	2.2335	7.4644
Valor Promedio	16.064	14.018	19.482
+ E.E.	1.2429	0.9988	3.3381

Tabla 110. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 5.

Dosis (mg/kg)	PAM (%mmHg)	PAS (%mmHg)	PAD (%mmHg)
0.01	68.202	51.760	44.086
0.03	75.262	65.510	70.440
0.1	79.710	76.286	74.350
0.3	91.181	85.874	87.538
1	100	100	100

Peso promedio: 380.36g

Tabla 111. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAM de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 5.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+ $\sigma$	+E.E.
0.01	5	68.20	2.2361	29.5507	13.2154
0.03	5	75.26	2.2361	33.2687	14.8782
0.1	5	79.71	2.2361	15.7203	7.0302
0.3	5	91.18	2.2361	7.5530	3.3778
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 112. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAS de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 5.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+ $\sigma$	+E.E.
0.01	5	51.760	2.2361	35.7080	15.9691
0.03	5	65.510	2.2361	35.6866	15.9595
0.1	5	76.286	2.2361	29.8779	13.3618
0.3	5	85.874	2.2361	9.7787	4.3731
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 113. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAD de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 5.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+ $\sigma$	+E.E.
0.01	5	44.086	2.2361	40.2526	18.0020
0.03	5	70.440	2.2361	24.5843	10.9944
0.1	5	74.350	2.2361	33.6522	15.0497
0.3	5	87.538	2.2361	87.538	5.3347
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 114. Datos basales de la frecuencia cardíaca para del compuesto dimorfilínico Morfo 5.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+ $\sigma$	+E.E.
0.01	5	373.12	2.2361	45.6885	20.4325
0.03	5	356.46	2.2361	59.8996	26.7879
0.1	5	360.00	2.2361	58.2868	26.0666
0.3	5	357.26	2.2361	64.1473	28.6875
1	5	352.40	2.2361	59.3646	26.5486

Tabla 115. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 5.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+ $\sigma$	+E.E.
0.01	5	366.78	2.2361	46.0998	20.6164
0.03	5	353.08	2.2361	62.7623	28.0680
0.1	5	358.04	2.2361	59.5122	56.6146
0.3	5	346.58	2.2361	61.9699	27.7138
1	5	351.16	2.2361	57.5314	25.7288

Tabla 116. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.01mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	11.3166	10.4137	10.4898
Valor Promedio	11.740	8.720	7.220
+ E.E.	5.0609	4.6571	4.6912

Tabla 117. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.01 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+σ	10.7105	9.2673	11.0648
Valor Promedio	10.950	7.480	7.504
+ E.E.	4.7899	4.1444	4.9483

Tabla 118. Datos de los Δ globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.03mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+σ	3.2936	3.7237	3.9309
Valor Promedio	6.400	4.040	5.800
+ E.E.	1.470	1.6653	1.7579

Tabla 119. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.03 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+σ	2.5367	4.2759	4.3549
Valor Promedio	6.046	5.470	6.7140
+ E.E.	1.1344	1.9122	1.9475

Tabla 120. Datos de los Δ globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+σ	10.4572	4.2589	1.5582
Valor Promedio	9.940	5.840	3.700
+ E.E.	4.6766	1.9046	0.6968

Tabla 121. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+σ	8.4656	4.2460	1.7514
Valor Promedio	8.996	5.3980	4.102
+ E.E.	3.7859	1.8988	0.7832

Tabla 122. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.3 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
$\pm\sigma$	3.4597	4.9975	2.8930
Valor Promedio	10.080	9.40	7.420
$\pm$ E.E.	1.5472	2.2349	1.2938

Tabla 123. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 5 en una dosis 0.3 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
$\pm\sigma$	3.0410	4.4578	2.5857
Valor Promedio	9.960	8.498	7.842
$\pm$ E.E.	1.3600	1.9936	1.1563

Tabla 124. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 10.

Dosis (mg/kg)	PAM (%mmHg)	PAS (%mmHg)	PAD (%mmHg)
0.01	46.102	40.530	44.046
0.03	50.254	51.366	56.616
0.1	58.670	58.594	58.028
0.3	72.373	77.490	79.786
1	100	100	100

Peso promedio: 381.22g

Tabla 125. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAM de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 10.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	$\pm\sigma$	$\pm$ E.E.
0.01	5	46.102	2.2361	24.5777	10.9915
0.03	5	50.254	2.2361	8.2923	3.7084
0.1	5	58.670	2.2361	21.7699	9.7358
0.3	5	72.373	2.2361	23.2237	10.3859
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 126. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAS de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfilínico Morfo 10.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	$\pm\sigma$	$\pm$ E.E.
0.01	5	40.530	2.2361	25.5028	11.4052
0.03	5	51.360	2.2361	21.7985	9.7486
0.1	5	58.594	2.2361	26.2077	11.7204
0.3	5	77.490	2.2361	25.6715	11.4806
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 127. Datos experimentales para la curva Dosis-Efecto en PAD de la actividad antihipertensiva del compuesto dimorfolínico Morfo 10.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+σ	+E.E.
0.01	5	44.046	2.2361	24.8433	11.1103
0.03	5	56.616	2.2361	21.0136	9.3975
0.1	5	58.028	2.2361	20.4521	9.1464
0.3	5	79.786	2.2361	15.9485	7.1322
1	5	100	2.2361	0	0

Tabla 128. Datos basales de la frecuencia cardíaca para del compuesto dimorfolínico Morfo 10

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+σ	+E.E.
0.01	5	386.84	2.2361	56.8703	25.4330
0.03	5	383.42	2.2361	51.4164	22.9941
0.1	5	376.52	2.2361	55.5230	24.8306
0.3	5	375.52	2.2361	55.5010	24.8208
1	5	381.08	2.2361	38.6203	17.2715

Tabla 129. Datos de la frecuencia cardíaca de la respuesta antihipertensiva del compuesto dimorfolínico Morfo 10.

Dosis (mg/kg)	n	Valor Promedio	Raíz de n	+σ	+E.E.
0.01	5	378.26	2.2361	47.9277	21.4339
0.03	5	375.08	2.2361	51.9069	23.2135
0.1	5	370.54	2.2361	51.5407	23.0497
0.3	5	346.20	2.2361	35.9408	16.0732
1	5	370.36	2.2361	37.0792	16.5823

Tabla 130. Datos de los Δ globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfolínico Morfo 10 en una dosis 0.01 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+σ	5.2824	5.2312	5.6562
Valor Promedio	9.80	9.12	8.42
+ E.E.	2.3623	2.3394	2.5295

Tabla 131. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfolínico Morfo 10 en una dosis 0.01 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+σ	4.800	4.2109	5.8980
Valor Promedio	9.688	8.1960	9.062
+ E.E.	2.1467	1.8831	2.6376

Tabla 132. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis 0.03 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
$+\sigma$	1.7269	1.8714	4.4119
Valor Promedio	7.84	7.66	9.02
$\pm$ E.E.	0.7723	0.8369	1.9730

Tabla 133. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis 0.03 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
$+\sigma$	1.1786	1.4008	5.5400
Valor Promedio	8.1260	7.3960	10.370
$\pm$ E.E.	0.5271	0.6264	2.4776

Tabla 134. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis 0.1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
$+\sigma$	2.5817	4.0882	3.1974
Valor Promedio	7.42	7.32	6.80
$\pm$ E.E.	1.1546	1.8283	1.4299

Tabla 135. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis 0.1 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
$+\sigma$	2.0475	3.6383	3.4256
Valor Promedio	7.7920	6.9040	7.5940
$\pm$ E.E.	0.9156	1.6271	1.5319

Tabla 136. Datos de los  $\Delta$  globales del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilinico Morfo 10 en una dosis 0.3 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
$+\sigma$	10.6514	14.0533	4.8030
Valor Promedio	13.680	15.700	12.080
$\pm$ E.E.	4.7634	6.2848	2.1480

Tabla 137. Datos del % de presión del efecto antihipertensivo del compuesto dimorfilínico Morfo 10 en una dosis 0.3 mg/kg.

Parámetros	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
n	5	5	5
Raíz de n	2.2361	2.2361	2.2361
+ $\sigma$	9.1227	11.3538	4.2851
Valor Promedio	13.882	14.854	13.664
+ E.E.	4.0798	5.0775	1.9163

## 11.0 Referencias

1. Cedric M., S. "Farmacología" Edit. Medica Panamericana. México, 1971. pp. 845-854.
2. F. Macdonald. "Dictionary of Pharmacological Agents". Vol. 1 Chapman & may. Gran Bretaña, 1997. pp. 361.
3. Flórez, Jesús. "Farmacología Humana". Salvat. 2ed. España,1992. pp. 585-603
4. Ganong, William F. "Fisiología Médica". 16<sup>a</sup> ed. Manual Moderno. México,1998. pp. 627-639.
5. Giese, A.C. "Fisiología Celular y General". 5ed. Nueva Editorial Interamericana. México, 1984. pp. 10-18
6. García B., David. "Antagonistas de la Angiotensina II" Cuba Cardiol Ccir Cardiovascular, 1999; 13(2): 158-165.
7. Goodman & Gilman, A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9 ed. McGraw-Hill. Vol.1. México, 1996. pp. 785-804, 835-862
8. Hansjorg, Simon and Bloomfield, Dennis A. "Cardioactive Drugs A. Pharmacologic Basis for Practice. Urban & Schwarzenberg. U.S.A., 1983.
9. <http://orbita.starmedia.com/~forobioq/aheretro.htm>.
10. <http://ttt.teleco.upv.es/~juator/content/biologia/GRANDE/Eritro1.htm>
11. <http://www3.who.int/whosis/burden/papers/Discusión%20Paper%2036%>.
12. [http://www.drscope.com/pac/cardiologia/c2/c2\\_pag48.htm](http://www.drscope.com/pac/cardiologia/c2/c2_pag48.htm)
13. <http://www.iladiba.com.co/revista/1995/08/acfar.asp>
14. <http://www.mapaweb.com/hta/hiperten/cap6.htm>
15. <http://www.ssa.gob.mx/uniddes/dgied/sns/vitales/cuadro4.htm>
16. Instituto Nacional de Salud Pública. Biblioteca virtual en salud [bys@insp.mx](mailto:bys@insp.mx). <http://bys.insp.mx/componen/cabeza.htm>
17. Kaplan N.M. "Treatment of Hypertension". Clinical Hypertension. 6 Edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
18. Laragh & Brenner. "Hipertension". Pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press. New York, 1990.
19. Litter, M. "Farmacología Experimental y Clínica". El Ateneo. Argentina,1988.

20. M. Stout David, W. L. Matier, Cynthia Barcelon-Yang, Robert D. Reynolds, and Barry S. Brown. Department of Pharmaceutical Research, American Critical Care Division, American Hospital Supply Corporation, McGraw Prk, Illinois 60085. Received November 9, 1983; 27(10):1347-1350.
21. Marek L. Glówka, Robin L. Dargie and Penelope W. Co[dding]\* "Spatial Requirements of the Na Channel Binding Site for Class I Antiarrhythmics AS Derived from the Crystal Structures of 4-Substituted 2,6-Bis 81-pyrrolidinylmethyl) phenols. Departaments of Chemistry and of Pharmacology and therapeutics, University of Calgary, Calgary, Alberta T2N 1N4, Canada. Received July 23, 1990.
22. Martínez López, P. et. al. "Anatomía, Fisiología e Higiene". Imagen Editores. México, 1993. pp. 220-230
23. Mcinnes, G. "Antagonistas de la Angiotensina II" Science Press, Italia, 2000. pp. 47
24. Nason, Alvin. "Biología". Limusa. México, 1994. pp. 558-560.
25. Ocon, J., Mora J. "Variabilidad de la Presión Arterial. Hipertensión". México, 1987.
26. Opie, Lionel H. "Fármacos en Cardiología". 5ed. McGraw-Hill. México, 2002. pp. 133-163.
27. S. Costanzo, Linda. "Fisiología". McGraw-Hill. México, 1999. pp. 55-63
28. Van Zwieten, P.A. and Schonbaum, E. "Progress in Pharmacology". Vol. 6 No. 2. New York, 1986.
29. Von S C, Thier J, Krauss y Cagibe A. La insuficiencia cardiaca en el 2002. Insuf Card Vol III: 8-18, 2002.