



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LOS
COMPUESTOS MORFOLÍNICOS (LQM 313, LQM 314,
LQM 341 y LQM 352), TIOMORFOLÍNICOS (LQM 318,
LQM 324 y LQM 401) Y PIPERIDÍNICOS (LQM 335,
LQM 336 y LQM 345) EN AORTA TORÁCICA Y
ABDOMINAL DE RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A:
MAITHE MONDRAGÓN GARCÍA**

ASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por siempre mandarme las señales indicadas para ir por el mejor camino, por permitirme madurar tanto en mi vida personal como en mi vida profesional, por darme vida para poder disfrutar este momento y por dejarme compartirlo con mis seres amados.

A mis papis, por ser más que mis padres: ser mis mejores amigos. Porque me han acompañado y apoyado en este largo camino de mi vida, han sido tanto un ejemplo como una inspiración para que cada día me convierta en una mejor persona, porque con su amor y consejo me he convertido en quien soy y he aprendido a valorar lo que realmente importa en la vida. Sin ustedes no hubiera llegado hasta donde he llegado y no sería igual, pues compartir mis logros con mi familia es lo que me llena. Gracias por estar conmigo en las buenas y en los momentos más tristes y duros, pues no cualquiera puede mantenerse firme ante las adversidades que nos han abatido y que por nuestra unión y el amor que nos tenemos hemos salido adelante. Son maravillosos tan y como son, y sólo me resta decirles... ¡gracias por ser mis padres y gracias a Dios porque me dio el mejor regalo... tenerlos!

A mi chiquito, gracias por aparecer en un punto crucial, por enseñarme lo que es el amor desinteresado y sincero, por ser un hombre tan maravilloso que me ha llenado de tanta dicha y me ha apoyado en todo momento. Gracias por compartir conmigo alegrías, tristezas; por mostrarte tal y como eres y hacer que mi corazón vuelva a sonreír y a entregarse fervorosamente. Gracias pues tú también aportaste mucho no sólo a este

trabajo, sino a mi vida y espero que yo pueda hacer lo mismo para contigo mi cielo. Eres el mejor y me siento sumamente plena de caminar por la vida a tu lado, pero mejor aun de compartirla contigo. El amor que te tengo es incondicional, no tiene límite, es único, verdadero, y quiero que sepas que siempre será así. Sólo me queda decirte... ¡te amo!

A mi queridísimo Jeri, que eres más que mi amigo, eres mi hermano. Que te puedo decir, tú has compartido conmigo tanto mis mejores momentos como los peores, y aun así, siempre me ayudas a sacarle lo mejor a cada uno de ellos. Siempre logras hacerme sonreír aunque la situación no lo amerite. Nadie me conoce como tú y gracias a ti conocí lo que es la verdadera amistad: desinteresada, leal, sincera. Gracias por ser como eres y por aceptarme y quererme como soy, y aun mejor, por ayudarme a ser una mejor persona. Sabes que me tienes incondicionalmente y te deseo que tu vida esté llena de amor y prosperidad. Sólo me resta darte las gracias por darme el regalo de ser tu amiga y más.

A Karis, gracias por haber sido mi látigo jeje, y no lo malentiendas, sino que tú me impulsaste siempre para no caer (hasta con librazos jajaja), pasaste de ser una compañera de trabajo, a una amiga y finalmente a formar parte de mi familia. Me mostrarme que hay cosas que cuestan trabajo pero vale la pena esforzarse pues la recompensa es mayor. Eres como mi alma gemela pues a veces la similitud de nuestro entorno y nuestras vivencias asusta, pero al verle el lado positivo, me ayuda a aprender de ti y a saber manejar muchas situaciones que se me presentan. Gracias por tu apoyo y comprensión, espero siempre me permitas estar en tu vida y que sepas que no estás sola. Te quiero muchísimo.

A mi hermanaka Edi, hay nena como decirlo, eres una niña maravillosa. Nunca tuve una hermana pero por todo lo que hemos vivido, te has consolidado como una. Gracias por apoyarme y sólo tú sabes a todo lo que me refiero, por siempre mostrarme una sonrisa y saber darme apoyo y consejo cuando lo necesito. Espero que sepas que de mi parte tienes lo mismo y también deseo que sigas siendo como eres y que me permitas compartir contigo tanto tus logros que están próximos como los momentos desagradables que puedan venir, pero como sabemos, gracias a ellos es que valoramos lo hermoso que llega a nuestras vidas. Te deseo lo mejor de lo mejor y gracias por estar a mi lado.

A mi amiguito Artur, por siempre ver lo mejor de mí hasta cuando yo no logro verlo, porque me conoces desde hace tantos años y me has visto crecer, caer y levantarme. De igual manera, yo espero estar ahí para ti, si es en caída para levantarte, y si es en un triunfo para seguirte alentando y lograr muchos momentos de esos. Gracias por todo tu apoyo, te quiero mucho.

A mi tío Adolfo, no me queda más que darte las gracias infinitamente por haberme apoyado tanto y haber creído en que podía lograrlo, eres un gran ejemplo para mí y espero que aunque me falta mucho te sientas orgulloso de por lo que con tu ayuda estoy logrando. Espero algún día recompensarte todo esto pero mientras tanto espero y te sirva mi solemne gratitud y el compromiso de que día a día haré todo cuanto esté en mí para ser una mejor persona tanto a nivel profesional como personal, te quiero mucho.

A mi abuelo Paco, por ser un hombre de categoría e integridad sin igual, gracias a tu ejemplo he aprendido mucho, eres el mejor abuelo que alguien podría tener y espero que estés a mi lado muchísimos años más para que puedas ver la mujer a la que ayudaste a formar y la que con todo su cariño siempre te lo agradecerá. Te adoro y gracias por todo.

A mis abuelitos Fede y Lupita, a pesar de que a veces me sientan ausente, desde mi infancia hasta mi madurez los he tenido muy presentes pues han aportado mucho en cada etapa de mi vida. El cariño que me han dado ha sido como el de unos verdaderos abuelos y los admiro y respeto mucho por familia que han logrado formar. Gracias por enseñarme que la unión familiar es muy importante. Los quiero mucho.

A la Sra. Maggy y al Sr. Eduardo, saben que los considero como mis padres adoptivos pues me recibieron con los brazos abiertos en su familia, les agradezco todo el apoyo y los consejos que me han dado pues me han ayudado a ser mejor persona. Espero se sientan orgullosos de mí y siempre puedan compartir conmigo momentos como éste. No me resta más que decirles que son un gran ejemplo para mí y los respeto y los quiero mucho.

A los suegritos, porque me han recibido con los brazos abiertos y me han dado la oportunidad de entrar a su familia, me han apoyado y me han estimulado a seguir adelante, gracias por formar parte de mi familia y por abrirme las puertas de su casa, pero aun más importante... las puertas de su corazón, espero que como ahora soy una hija más, se sientan orgullosos por el logro que he alcanzado, los quiero mucho.

A la Dra. Jose, gracias por todo tu apoyo en todos sentidos y gracias porque eres un ejemplo a seguir ya que eres una mujer sumamente trabajadora, dedicada a tu familia que siempre sonrío a la vida y se queda con lo mejor de cada día, ojalá sigas formando parte importante de mi vida y siempre le aportes esa bella vibra que tienes, te quiero mucho.

A Gaby, eres un súper ejemplo de una mujer triunfadora, que sabe disfrutar de la vida sin sacrificar ningún aspecto, gracias por tus enseñanzas, las convivencias, charlas y toda la ayuda que me has brindado, espero poder retribuirtelo de mínimo con mi gratitud. Gracias por formar parte de mi vida y espero que así continúe siendo, pues para mí eres una verdadera inspiración, te quiero y te respeto muchísimo.

A Fany, pues muchas gracias por estar conmigo ya algunos añitos, por aportarme ese lado fresco de la vida y siempre abrirme las puertas de tu casa, espero que sigamos juntas en este recorrido y ojalá pronto pueda ver también los frutos de tu trabajo. No olvides que te quiero mucho.

A Diana Pimp, muchas gracias por siempre ver el lado divertido de las cosas, eres una gran mujer pero sobre todo te has convertido en una gran amiga, siempre trabajadora y sabe darle su lugar y espacio a cada cosa, espero siempre me lleves en tu corazón como yo te llevo en el mío, un beso y te deseo lo mejor de lo mejor, te quiero mucho loca.

A Omars, porque eres una amiga genial, quiero agradecerte el cariño que me tienes y los detalles que has tenido contigo, gracias por valorarme y quererme como soy, pues no muchas personas aceptan mi forma de ser,

pero tú eres maravilloso, gracias por compartir conmigo tantos momentos y por hacer que el trabajo se extrañe porque lo hacías muy divertido, te adoro y siempre te tengo muy presente perruqui.

A Melvin, gracias por ser una gran compañera de trabajo y haberte convertido en mi amiga, échale muchas ganas para que pronto estés viviendo esta experiencia y podamos celebrar juntas que logramos culminar una meta más de las que aun tenemos pendientes, tqm.

A Joss, porque eres una loca que me hace reír y siempre lograste hacer el trabajo por muy pesado que fuera más ameno, además evitabas que nos termináramos matando las unas con las otras jajaja, te quiero.

A la coronel Elvia Edith, le agradezco infinitamente todas sus atenciones y el apoyo que me ha brindado, pues cuando muchas puertas se me cerraron usted me abrió las puertas de su casa y gracias por darme a la mejor amiga que alguien pudiera tener. Ojalá algún día le pueda retribuir su ayuda y gracias por ser una mujer sobresaliente, pero que mantiene su sencillez.

A la Dra. Luisa, gracias y mil veces gracias porque me ha motivado desde que fui su alumna hasta ahora que fui su tesista, por motivarme ya que ha logrado ver lo que puedo dar y espero que lo pueda ver muy pronto. Es alguien a quien admiro y estimo muchísimo, le agradezco la confianza que ha depositado en mí y haré todo cuanto esté en mí para no defraudarla.

Gracias por abrirme las puertas y quiero que sepa que la quiero y la respeto muchísimo.

A Jaz, pues que te puedo decir, comenzaste siendo mi maestra, luego mi compañera de trabajo y ahora mi amiga (cuatita jeje), te agradezco de corazón todo el apoyo que me has brindado no sólo en el trabajo, gracias por tu paciencia y comprensión, porque nos la pasamos muy bien juntas, reímos y espero que continúe siendo así. Cuenta conmigo y no dudes del gran aprecio y cariño que te tengo.

A mis profesores, gracias porque cada uno hizo un gran aporte para que hoy sea quien soy, porque con su enseñanza he adquirido lo indispensable para poder abrirme camino en mi vida profesional, porque muchas veces compartieron tanto momentos buenos como malos conmigo. Ojalá que los estudiantes que vienen detrás de mí tengan la oportunidad y el honor de tenerlos como profesores, pues fue un verdadero honor tenerlos.

A la UNAM, por permitirnos crecer como profesionistas y con ello poder aportar aunque sea un pequeño grano de arena a nuestra sociedad que necesita tanto crecimiento, pero más que eso, porque durante nuestra estancia adquirimos grandes amistades y madurez que nos ayudan a ser mejores personas.

Agradecimientos por el apoyo al **Proyecto PAPIITIN 207705-DGAPA** y a la **Cátedra de Investigación VIASC-104-FES Cuautitlán**.

Este trabajo se presentará en el XIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia y XVIII Congreso Nacional de Educación Química Farmacéutica Biológica, Pachuca Hidalgo.

Se agradece la **asesoría técnica de la Q.F.B. Jazmín Flores Monroy**, Laboratorio de Farmacología del Miocardio – Unidad de Posgrado, FES Cuautitlán.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. ANTECEDENTES	12
2.1 Nuevos Fármacos: Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos	12
2.2 Sistema Cardiovascular	14
2.2.1 Anatomía y Fisiología del Corazón	16
2.2.2 Vascularización del Corazón	19
2.3 Etiología de la Hipertensión Arterial	20
2.4 Diagnóstico de la Hipertensión Arterial	22
2.5 Manejo Integral de la Hipertensión Arterial	24
2.5.1 Diuréticos	26
2.5.2 β -Bloqueadores	28
2.5.3 Bloqueadores del Canal de Calcio	29
2.5.4 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)	30
2.5.5 Bloqueadores del Receptor de Angiotensina II (BRA)	32
2.5.6 Bloqueadores α -adrenérgicos	32
2.5.7 Simpaticolífticos	32
2.5.8 Vasodilatadores Directos	33
2.5.9 Tratamiento no Farmacológico	33
2.6 Receptores Adrenérgicos	34
2.6.1 Características de la Fenilefrina	36
2.6.2 Interacciones Fármaco-Receptor	38
3. OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo General	40

3.2 Objetivos Particulares	40
4. HIPÓTESIS	42
5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	43
5.1 Material	43
5.2 Metodología	44
6. RESULTADOS	47
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	69
8. CONCLUSIONES	78
9. REFERENCIAS	80
10. ÍNDICE DE TABLAS	2
11. ÍNDICE DE FIGURAS	3
12. ÍNDICE DE GRÁFICAS	4
ANEXO I. Análisis ANOVA	86
ANEXO II. Método de Doble Recíproca	117

ÍNDICE DE TABLAS

1. Clasificación de la presión arterial en adultos mayores de 18 años ..	21
2. Clasificación de los compuestos LQM en base a la respuesta obtenida	66
3. Efecto máximo en aorta torácica y aorta abdominal de cada compuesto LQM	67
4. Constante de afinidad (K_D) en aorta torácica y aorta abdominal en ausencia y presencia de Fenilefrina empleando los compuestos LQM .	67
5. Clasificación y estructura química de los compuestos LQM 300's y LQM 400's	75
6. ANOVA para el compuesto 313 en aorta torácica	87

7. ANOVA para el compuesto 313 en aorta abdominal	88
8. ANOVA para el compuesto 314 en aorta torácica	90
9. ANOVA para el compuesto 314 en aorta abdominal	91
10. ANOVA para el compuesto 318 en aorta torácica	93
11. ANOVA para el compuesto 318 en aorta abdominal	94
12. ANOVA para el compuesto 324 en aorta torácica	96
13. ANOVA para el compuesto 324 en aorta abdominal	97
14. ANOVA para el compuesto 335 en aorta torácica	99
15. ANOVA para el compuesto 335 en aorta abdominal	100
16. ANOVA para el compuesto 336 en aorta torácica	102
17. ANOVA para el compuesto 336 en aorta abdominal	103
18. ANOVA para el compuesto 341 en aorta torácica	105
19. ANOVA para el compuesto 341 en aorta abdominal	106
20. ANOVA para el compuesto 345 en aorta torácica	108
21. ANOVA para el compuesto 345 en aorta abdominal	109
22. ANOVA para el compuesto 352 en aorta torácica	111
23. ANOVA para el compuesto 352 en aorta abdominal	112
24. ANOVA para el compuesto 401 en aorta torácica	114
25. ANOVA para el compuesto 401 en aorta abdominal	115

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Reacción de obtención de los compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos	13
2. Esquema de la anatomía general del Sistema Cardiocirculatorio ...	16
3. Sentido de la circulación durante la sístole y la diástole	17
4. Vascularización del corazón	20

5. Esquema antiguo y moderno para el tratamiento de la hipertensión arterial	24
6. Sitios de acción de los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos.....	25
7. Mecanismo de acción de los diuréticos	26
8. Combinaciones de diuréticos	27
9. Mecanismo de acción de los β -bloqueadores	28
10. Mecanismo de acción de los antagonistas de los canales de calcio	30
11. Mecanismo de acción de los IECAS y de los BRAS	31
12. Estructura de la Fenilefrina	36
13. Vía de señalización de la Fenilefrina sobre los receptores α_1 adrenérgicos	37
14. Antagonismo competitivo y antagonismo no competitivo	39
15. Representación gráfica para el montaje de aorta en la cámara de tejido aislado	45
16. Gráfica teórica Doble Recíproca	117
17. Antagonismo competitivo empleando el método de doble recíproca	119
18. Antagonismo no competitivo empleando el método de doble recíproca	119

ÍNDICE DE GRÁFICAS

A – 1. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 313	48
---	----

B – 1. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 313	48
A – 2. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 313	49
B – 2. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 313	49
A – 3. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 314	50
B – 3. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 314	50
A – 4. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 341	51
B – 4. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 341	51
A – 5. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 352	52
B – 5. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 352	52
A – 6. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 352	53
B – 6. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 352	53
A – 7. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 318	55
B – 7. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración –	55

Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 318

A – 8. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 318 **56**

B – 8. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 318 **56**

A – 9. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 324 **57**

B – 9. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 324 **57**

A – 10. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 401 **58**

B – 10. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 401 **58**

A – 11. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 401 **59**

B – 11. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 401 **59**

A – 12. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 335 **61**

B – 12. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 335 **61**

A – 13. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 335 **62**

B – 13. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 335	62
A – 14. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 336	63
B – 14. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 336	63
A – 15. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 336	64
B – 15. Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 336	64
A – 16. Curva Concentración – Respuesta en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 345	65
B – 16. Curva Concentración – Respuesta en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y en presencia del LQM 345	65

ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
BRA	antagonista del receptor de Angiotensina II
Ca ²⁺	calcio
CC	cardiopatía coronaria
Cl ⁻	cloruro
CO ₂	dióxido de carbono
DAG	diacilglicerol
DM – 2	diabetes mellitas tipo 2
DOB	daño de órgano blanco
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECEA	enfermedades crónicas esenciales del adulto
HTA	hipertensión arterial
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina
IP ₃	trifosfato de inositol
K _A	constante de afinidad
K _D	constante de disociación
Na ⁺	sodio
NaCl	cloruro de sodio
OH ⁻	hidroxilo
O ₂	oxígeno
PKC	proteicinasas C
SHR	rata hipertensa espontánea
SRAA	Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona
TA	tensión arterial

1. INTRODUCCIÓN ^(13, 15, 17)

La hipertensión arterial es la manifestación de un proceso fisiopatológico complejo que predispone a todas las manifestaciones de una enfermedad coronaria. Numerosas observaciones clínicas han relacionado la elevación de las cifras de presión arterial con una mayor incidencia de problemas cardiovasculares y muerte.

En México al igual que en otros países en vías de desarrollo y en la mayoría de los países desarrollados la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles o también denominadas: Enfermedades Crónicas Esenciales del Adulto (ECEA) tales como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), dislipidemias, obesidad, aterosclerosis entre otras, han demostrado un crecimiento exponencial en las últimas dos décadas, llegando a superar la prevalencia de las enfermedades transmisibles en el adulto. Pero tal vez el mayor valor de este concepto (como problema de salud pública mundial) es que ahora se reconoce a las ECEA como la primera causa mundial de mortalidad en el adulto. Su impacto económico-social es demoledor para cualquier sistema de salud en el mundo ya que se trata de entidades no curables con secuelas que en su mayoría son incapacitantes.

En México, la prevalencia identificada de hipertensión arterial para el año 2000 fue del 30.05 %, es decir, más de 16 millones de mexicanos entre los 20 y 69 años. Los estados del norte de la república alcanzaron cifras aún mayores. La Encuesta Nacional de Salud 2000 mostró que lamentablemente el 61 % de los hipertensos de este país desconocen ser portadores de este mal, situación que es de extrema importancia ya que en general, el paciente acude al médico cuando ya han transcurrido varios

años desde su inicio y probablemente, ya habrá en su mayoría daño a órgano blanco. Los órganos cuya estructura y función se ven alterados a consecuencia de la hipertensión arterial no tratada o no controlada se denominan órganos blanco e incluyen arterias periféricas, corazón y riñones, principalmente. La mayor preocupación era que de los hipertensos ya diagnosticados sólo la mitad estaba tomando medicamento antihipertensivo y de éstos sólo el 14.6 % mostró valores de presión dentro de los parámetros normales. De manera que de forma rigurosa, se observó que alrededor del 8 % de toda la población hipertensa está realmente en control óptimo. Lo anterior explica en gran medida el por qué la tasa de urgencias hipertensivas van en aumento y no en reducción como en otros países.

La existencia de hipertensión arterial guarda estrecha relación con la edad (>35 años), género (hombres más predispuestos) y otras enfermedades tales como diabetes, obesidad, dislipidemias y tabaquismo. Así, la forma, tipo y gravedad en que la hipertensión arterial interacciona con estos factores determina la magnitud y velocidad de progresión de daño al órgano blanco.

En México la distribución poblacional es aún de tipo piramidal, es decir, la mayor parte del bloque de la población se ubica entre los 20 y 54 años. Al cuantificar el número de pacientes portadores de hipertensión arterial de manera absoluta se encontró que en México el 75 % de los hipertensos tienen menos de 54 años de edad. Actualmente las enfermedades coronarias ocupan el primer lugar como causa de mortalidad, por ello surge la necesidad de que todos los interesados en la atención a la salud, enfoquen su atención hacia la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores de riesgo que favorecen la aparición de las enfermedades

coronarias, en donde se tiene como el principal factor de riesgo a la hipertensión arterial.

De ahí la importancia de programas bien estructurados para el cuidado de la salud ya que juegan un papel muy importante al estar enfocados en reducir tanto las enfermedades crónicas como la mortalidad y los costos del cuidado de la salud.

Esto ha originado que un grupo de investigadores en el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado de la FES Cuautitlán Campo Uno, responsable Dr. Enrique Ángeles Anguiano, se diera a la tarea de sintetizar compuestos con posible efecto antihipertensivo, los cuales fueron diseñados por asistencia computacional. Los estudios de actividad biológica se llevaron a cabo en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la misma institución sobre lo cual se enfoca el presente trabajo.

2. ANTECEDENTES

2.1 Nuevos Fármacos: Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos ^(14, 17)

En 1979 un grupo de investigadores de la República de China notaron, mientras examinaban las propiedades antimalarias de los derivados de la Febrifugina, que uno de estos compuestos derivados de la Changrolina mostraba un efecto antiarrítmico. En 1983 un grupo de investigadores norteamericanos estudiaron la estructura de la Changrolina y sus diferencias con antiarrítmicos conocidos.

La molécula de Changrolina se puede dividir en tres regiones, siendo sólo una de ellas la que posee la actividad antiarrítmica. Al estudiar dicha estructura encontraron que los anillos pirrolidínicos podrían sustituirse por diferentes anillos heterocíclicos como la morfolina.

En base a los estudios mencionados, en el Laboratorio de Química Medicinal se tomaron los anillos de fenol y metilpirrolidina y se cambiaron los anillos de pirrolidina por anillos de metilpiperidinilfenol. En la experiencia alcanzada en dichos estudios se notó que los derivados de metilmorfolinilfenol y metilpiperidinilfenol muestran efectos cardiovasculares y en la literatura sólo hay un reporte acerca de los efectos cardiovasculares de metilmorfolinilfenoles y dos reportes acerca de actividad biológica de tiomorfolinilfenoles, los cuales habían sido reportados con actividad antimicótica contra la *Candida*.

Ahora como parte del Programa de Diseño de Fármacos en Medicina Química de la UNAM, han reportado nuevos compuestos

metiltiomorfolinilfenoles con efectos cardiovasculares, considerando que el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos está justificado ya que hay una necesidad de buscar principios activos a través de su aplicación en el diseño de nuevos medicamentos con mayor efectividad de los actuales que promuevan la disminución de la presión sanguínea como la monoterapia para proteger a más pacientes hipertensos y reducir a su vez las reacciones adversas.

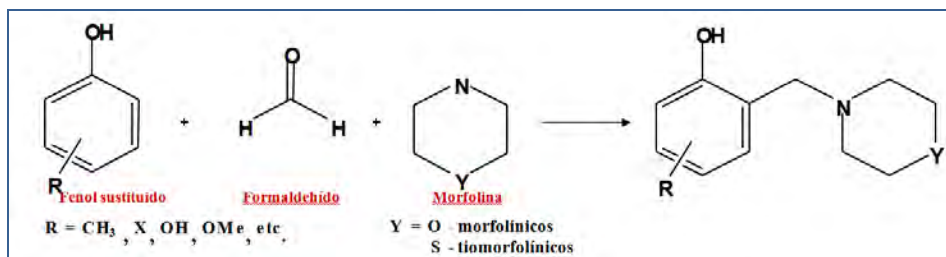


Figura 1. Reacción de obtención de los compuestos morfolinicos y tiomorfolinicos. (14)

2.2 Sistema Cardiovascular (5, 10)

El sistema cardiovascular está constituido por una bomba de cuatro cavidades, el corazón, así como una red de vasos que distribuyen el flujo sanguíneo. Sus dos funciones primarias consisten en aportar a los tejidos en todo momento los nutrientes que requieren para mantener su actividad metabólica y retirar de ellos los productos de esta actividad.

El corazón funciona como una bomba pulsátil que genera la energía necesaria para impulsar a la sangre por los vasos sanguíneos. Los vasos conducen la sangre a los distintos tejidos donde se realiza el intercambio de sustancias y desde los tejidos la llevan de nuevo al corazón. La principal función del sistema cardiovascular es por tanto, el transporte en la sangre a todas las partes del cuerpo, de:

- a) *nutrientes, agua y gases que llegan al cuerpo desde el exterior, los nutrientes y el agua a través del epitelio intestinal y el oxígeno que entra en los pulmones*
- b) *productos de desecho resultantes de la actividad celular, conduce el dióxido de carbono hacia los pulmones y los productos de desecho metabólico unos hacia los riñones para su excreción, otros son transportados primero al hígado para su procesamiento, como paso previo a ser excretados en la orina o en las heces*
- c) *hormonas, secretadas por las glándulas endocrinas hasta sus células diana*
- d) *anticuerpos, glóbulos blancos, entre otros, es decir, ayuda a la función de defensa del organismo*

Para analizar el funcionamiento del corazón, debemos conocer todo lo que ocurre durante el ciclo cardiaco y diferenciar entre los fenómenos eléctricos y mecánicos, ya que los primeros condicionan la aparición de los segundos.

La actividad eléctrica de las células cardiacas consiste en cambios periódicos en la diferencia de potencial eléctrico entre la parte interna y externa de la célula. La polaridad, amplitud y patrón de cambio de esta diferencia de potencial son determinados por el transporte tanto pasivo como activo de iones a través de la membrana celular. El transporte activo que se lleva a cabo por medio de canales selectivos de iones, determina el comportamiento celular en milisegundos, mientras que los mecanismos de transporte activo constituyen la mayor influencia a largo plazo en la conducta eléctrica de las células.

2.2.1 Anatomía y Fisiología del Corazón ^(5, 12, 16)

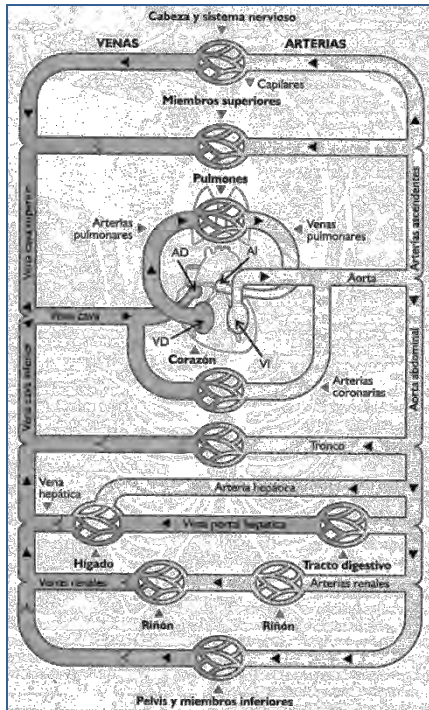


Figura 2. Esquema de la anatomía general del sistema circulatorio. En el sistema vascular en color claro se representa la sangre oxigenada y en gris oscuro la desoxigenada. Las flechas indican el sentido del movimiento de la sangre en los vasos. AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. (16)

El corazón es el órgano principal del aparato circulatorio. Es un músculo estriado hueco con forma de cono invertido que funciona como una bomba aspirante e impelente, que aspira desde las aurículas la sangre que circula por las venas y la impulsa desde los ventrículos hacia las arterias. Entre estos dos se encuentra una válvula que hace que la dirección de la circulación sea la adecuada. El corazón es un órgano musculoso situado entre ambos pulmones, apoyado encima del diafragma y por detrás del esternón. La mayor parte del volumen del corazón está en el hemitórax izquierdo. Un poco más grande que un puño, está dividido en cuatro cavidades: dos superiores llamadas aurículas y dos inferiores llamadas ventrículos. El corazón impulsa la sangre mediante los movimientos de sístole (contracción que usa el corazón para expulsar la sangre, ya sea de una aurícula o de un

ventrículo) y diástole (relajación que usa el corazón para relajar los ventrículos o las aurículas y recibir la sangre).

Cada latido del corazón lleva consigo una secuencia de eventos que en conjunto forman el ciclo cardíaco, constando principalmente de tres etapas: sístole auricular, sístole y diástole ventricular. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 75 veces por minuto, es decir, el ciclo cardíaco dura unos 0.8 segundos.

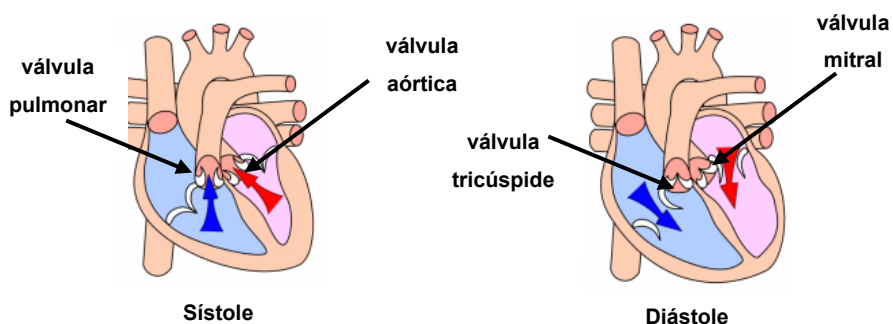


Figura 3. En la sístole se encuentran abiertas las válvulas pulmonar y aórtica. En la diástole se encuentran abiertas las válvulas tricúspide y mitral. (5)

Al contraerse, cada cavidad del corazón impulsa un volumen dado de sangre a un ventrículo o arteria. Las válvulas se abren y cierran en respuesta a los cambios de presión con la contracción y relajación cardíacas. Cada válvula permite sólo el flujo unidireccional de la sangre, al abrirse para el paso de este líquido y cerrarse para evitar su reflujo.

Durante la sístole auricular, las aurículas se contraen y proyectan la sangre hacia los ventrículos. Una vez que la sangre ha sido expulsada de las aurículas, las válvulas atrioventriculares entre las aurículas y los ventrículos

se cierran. El cierre de estas válvulas produce el sonido familiar del latido del corazón, dura aproximadamente 0.1 seg.

La sístole ventricular implica la contracción de los ventrículos expulsando la sangre hacia el aparato circulatorio. Una vez que la sangre es expulsada, las dos válvulas sigmoideas, la válvula pulmonar en la derecha y la válvula aórtica en la izquierda se cierran, la cual dura aproximadamente 0.3 seg.

Por último la diástole es la relajación de todas las partes del corazón para permitir la llegada de nueva sangre, dura aproximadamente 0.4 seg. En el proceso se pueden escuchar dos ruidos:

- ❖ Primer ruido cardiaco: cierre de válvulas tricúspide y mitral.
- ❖ Segundo ruido cardiaco: cierre de válvulas sigmoideas (válvulas pulmonares y aortas).

Ambos ruidos se producen debido al cierre súbito de las válvulas, sin embargo no es el cierre lo que produce el ruido, sino la reverberación de la sangre adyacente y la vibración de las paredes del corazón y vasos cercanos. La propagación de esta vibración da como resultado la capacidad para auscultar dichos ruidos.

Este movimiento se produce unas 70 a 80 veces por minuto. La expulsión rítmica de la sangre provoca el pulso que se puede palpar en las arterias radiales, carótidas, femorales, entre otras. Si se observa el tiempo de contracción y de relajación se verá que las válvulas atrioventriculares están en reposo aproximadamente 0.7 seg y los ventrículos unos 0.5 seg. Eso quiere decir que el corazón pasa más tiempo en reposo que en trabajo.

En la fisiología del corazón, cabe destacar que sus células se despolarizan por sí mismas dando lugar a un potencial de acción, que resulta en una contracción del músculo cardíaco. Por otra parte, las células del músculo cardíaco se "comunican" de manera que el potencial de acción se propaga por todas ellas, de tal manera que ocurre la contracción del corazón.

2.2.2 Vascularización del Corazón ⁽⁵⁾

Su irrigación depende de las arterias coronarias (**figura 4**). Hay dos arterias coronarias principales, derecha e izquierda, que constituyen las primeras ramas de la arteria aorta. El tronco principal de la arteria coronaria izquierda es más grueso y más corto que el de la arteria coronaria derecha.

La arteria coronaria izquierda suministra sangre principalmente a la aurícula y ventrículo izquierdos y la arteria coronaria derecha aporta sangre principalmente a la aurícula y ventrículo derechos.

La sangre, tras pasar a través de una red capilar muy abundante es recogida por vénulas que drenan en las venas cardíacas. Existen dos grupos principales que desembocan en el seno coronario que se abre a la aurícula derecha: la vena coronaria izquierda o mayor y la vena coronaria derecha, menor o anterior.

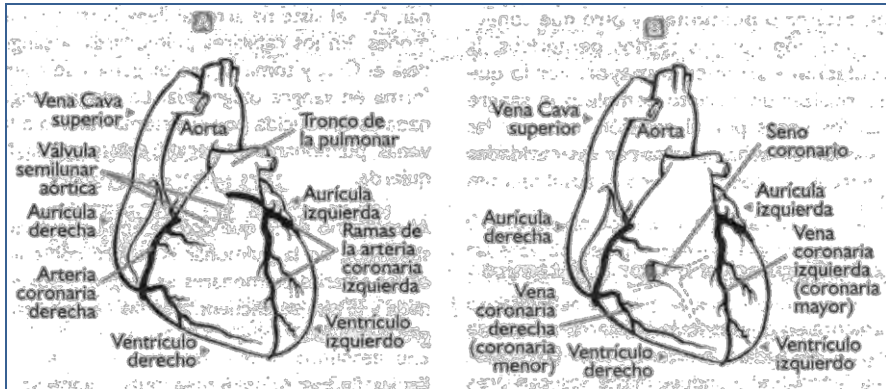


Figura 4. Vistas anteriores de la vascularización cardiaca. (A) Arterias coronarias. (B) Venas coronarias. (5)

El sistema circulatorio se compone de dos circuitos conectados en serie: uno situado en el corazón y los pulmones que corresponde a la denominada circulación menor o pulmonar y otro que conecta el corazón con los tejidos periféricos, la circulación sistémica o mayor. Por lo que para realizar un circuito completo la sangre pasa dos veces por el corazón, una por las cavidades derechas y otra por las cavidades izquierdas.

2.3. Etiología de la Hipertensión Arterial (22, 23)

Existe una hipertensión arterial cuando los valores de presión sistólica y diastólica en una persona están por encima de los límites normales. Esos límites no son iguales para todos, varían dependiendo de la edad, sexo, raza, entre otros factores. Por otro lado puede distinguirse entre unos valores de tensión arterial normales y otros “recomendables”, debido a la existencia de circunstancias personales (por condiciones orgánicas o enfermedades ya existentes) que sugieren mantener unas cifras de tensión arterial más bajas o altas de las consideradas normales.

Los valores de normalidad tensional han ido variando en los últimos años hacia cifras más bajas. En este momento y para adultos mayores de 18 años, se consideran cuatro niveles de tensión arterial (TA): TA óptima (< 120/80 mm Hg), TA normal (< 130/85 mm Hg), TA normal-elevada (130-139/85-89 mm Hg) e Hipertensión (> 140/90 mm Hg).

La clasificación de la hipertensión arterial en adultos es la siguiente:

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en adultos mayores de 18 años. (23)

	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Estadio I	140-159	90-99
Estadio II	160-179	100-109
Estadio III	180-209	110-119
Estadio IV	>210	>120

En base a la etiología de la hipertensión, puede dividirse en esencial y secundaria:

- a) **Hipertensión esencial.** Es el tipo de hipertensión arterial más frecuente, alrededor del 90 al 95 % de los pacientes la padece. Se denomina hipertensión arterial esencial a aquella hipertensión cuya causa se desconoce. Suele presentarse por encima de los 50 años y existen habitualmente antecedentes familiares de hipertensión.

- b) **Hipertensión secundaria.** Es aquella hipertensión de la que se conoce la causa que la provoca, alrededor del 5 al 10 % de los

pacientes la padece. Las principales causas por las que se origina son:

- ❖ *Renales: vascular o parenquimatosa*
- ❖ *Tumores productores de renina*
- ❖ *Enfermedades endócrinas: diabetes Mellitus, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, entre otras*
- ❖ *Cardiovasculares: insuficiencia aórtica, fístula A-V, entre otras*
- ❖ *Neurogénicas: tumores encefálicos, encefalitis, poliomielitis*
- ❖ *Enfermedades sistémicas: policitemia, colagenopatías*
- ❖ *Misceláneas: embarazo, hipoxia, hipercapnia*

2.4 Diagnóstico de la Hipertensión Arterial ^(11, 19)

Los procedimientos diagnósticos tienen como objetivo:

- a) determinar la presión arterial
- b) identificar posibles causas secundarias de hipertensión
- c) evaluar el riesgo cardiovascular general mediante la búsqueda de otros factores de riesgo, lesiones de órganos diana y enfermedades simultáneas o trastornos clínicos acompañantes

En base a los objetivos, los procedimientos diagnósticos incluyen:

- ❖ **Determinaciones repetidas de la presión arterial.** Medir la presión arterial en dos ocasiones con intervalos de 2 min. y si la diferencia es mayor de 5 mm Hg, hacer otra medición. En caso de

existir una diferencia se toma en cuenta la presión arterial más alta.
Realizar la medición por lo menos una vez al día

- ❖ **Clasificación de la hipertensión arterial.** Para clasificar a un individuo como hipertenso, se debe contar como mínimo con tres registros de presión arterial en diferentes días, a menos que el paciente tenga signos que sugieran daño de órgano blanco (DOB) o acuda por una emergencia hipertensiva
- ❖ **Anamnesis.** Investigar ingesta de medicamentos hipertensivos como los antigripales, datos de hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, entre otras que sugieran hipertensión arterial secundaria. Interrogar acerca de síntomas que sugieran complicaciones de la hipertensión arterial como retinopatía, nefropatía, enfermedad arterial periférica o cardiopatía
- ❖ **Examen físico.** Buscar soplos vascular en cuello, corazón, abdomen, vasos iliacos y femorales, estertores alveolares, desplazamiento del choque de la punta, arritmias, tercer o cuarto ruidos cardíacos, pulsos periféricos, edema y signos neurológicos anormales
- ❖ **Análisis de laboratorio y estudios complementarios para identificar DOB y el estado general del paciente**
- ❖ **Estratificación del riesgo vascular.** Mediante la identificación de los factores de riesgo y los datos de DOB. El objetivo es prevenir y/o identificar un evento de cardiopatía coronaria (CC), que constituye el motivo más frecuente de muerte

2.5 Manejo Integral de la Hipertensión Arterial ⁽¹²⁾

La eficacia de la terapia antihipertensiva no sólo se evalúa en función del control de la presión arterial, sino de los factores de riesgo acompañantes en especial los relacionados con coronariopatía, que es la principal causa de muerte en hipertensos.

En ningún caso se debe asumir la reducción de la presión arterial como el único objetivo del tratamiento. Debido a que la mayor parte de los enfermos con hipertensión de leve a moderada carece de síntomas, es fundamental ajustar la terapéutica farmacológica a cada individuo. Cuando menos en algunos casos, el tratamiento farmacológico puede afectar la calidad de vida o inducir efectos adversos en la química sanguínea y el perfil de lípidos en sangre. En condiciones ideales, todas esas alteraciones relacionadas con la hipertensión, incluido el acortamiento de la esperanza de vida, deben de volver al valor normal. Cada vez es más claro que en lugar de la administración sin demasiada consideración de los medicamentos de acuerdo con un protocolo e indicaciones estrictas, lo más adecuado es suministrar el fármaco adecuándolo al paciente.

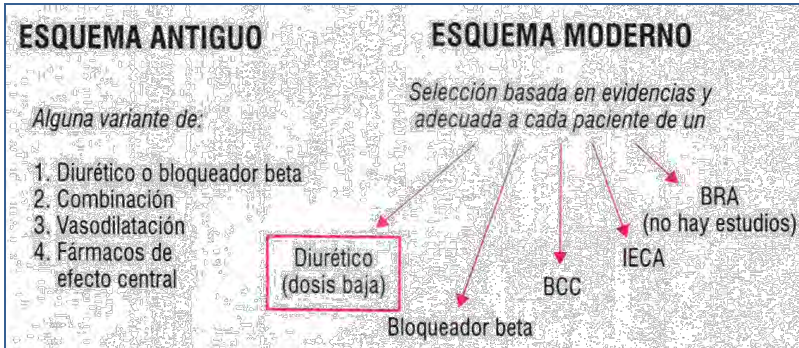


Figura 5. El concepto de tratamiento escalonado rígido, que inicia casi siempre con la administración de un diurético, seguido de un bloqueador beta y posteriormente de un vasodilatador, se ha sustituido en la actualidad por una conducta más flexible. En los pacientes hipertensos sin complicaciones, se ha adoptado incluso una conducta terapéutica basada en la evidencia. De acuerdo con el informe de la OMS, recomiendan instituir un esquema adecuado a cada paciente por el cual cada fármaco seleccionado como tratamiento inicial debe ajustarse lo más posible a los requerimientos de cada persona. BCC, bloqueadores del canal del calcio; BRA, bloqueador del receptor de angiotensina; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. (12)

Todos los medicamentos antihipertensivos actúan reduciendo el gasto cardiaco (diuréticos y beta bloqueadores) o bien la resistencia vascular periférica (todos los demás agentes).

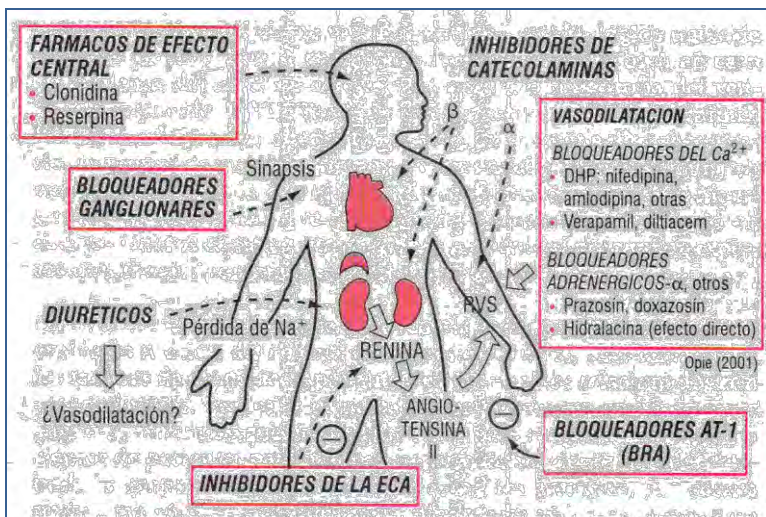


Figura 6. Los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos actúan en sitios distintos. Debido a que la hipertensión suele ser de origen multifactorial, es difícil establecer un medicamento ideal único para todos los pacientes, por lo que se prescriben casi siempre combinaciones. DHP, dihidropiridinas; RVS, resistencia vascular sistémica; AT₁, subtipo 1 del receptor de angiotensina II; BRA, bloqueadores del receptor de angiotensina. (12)

2.5.1 Diuréticos ^(8, 12)

Los diuréticos se encuentran entre los fármacos más antiguos en el tratamiento de la hipertensión arterial y se usan en la mayoría de los casos como el tratamiento inicial. Son fármacos relativamente baratos comparados con otros antihipertensivos; por estas razones son los más utilizados en una monoterapia o en combinación. Particularmente se combinan con los β-bloqueadores y con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Son fármacos que aumentan la tasa de flujo urinario, aun así, los que son útiles en la clínica también incrementan la tasa de excreción de Na⁺

(natriuresis) y de su anión acompañante, Cl^- . En el organismo, el NaCl es el principal determinante del volumen de líquido extracelular y casi todas las aplicaciones clínicas de los diuréticos se dirigen a reducir dicho volumen al disminuir el contenido corporal total de NaCl .

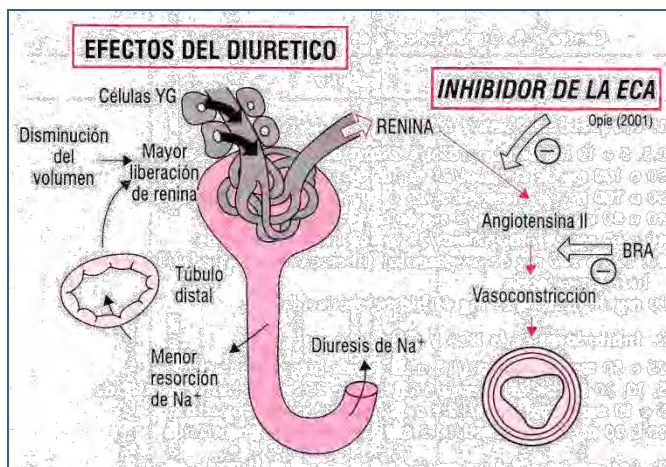


Figura 7. Mecanismo de acción de los diuréticos. Obsérvese la secuencia auto-limitada, por la cual la pérdida de sodio y la disminución de la volemia estimulan la liberación de renina y favorecen la vasoconstricción. Este último efecto se atenúa con el tratamiento simultáneo mediante el inhibidor de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA). YG, yuxtaglomerular. (12)

Los diuréticos, debido sobre todo a la pérdida de sodio, generan un aumento reactivo del nivel circulante de renina, que a su vez condiciona la vasoconstricción mediada por angiotensina para contrarrestar el efecto hipotensor. Por lo tanto, los diuréticos se deben combinar con β -bloqueadores que inhiben la liberación de renina, inhibidores de la ECA que suprimen la formación de angiotensina II, bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) y bloqueadores del canal del calcio, los cuales se oponen de manera directa a la vasoconstricción inducida por los diuréticos.

De estas posibles combinaciones, la mejor estudiada es la de diurético e inhibidor de la ECA. Los inhibidores de la ECA reducen la frecuencia de efectos adversos metabólicos producidos por los diuréticos.

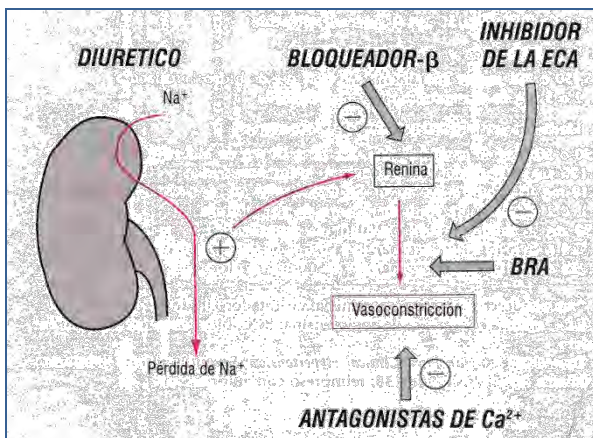


Figura 8. Combinaciones de diuréticos. (12)

2.5.2 β -Bloqueadores (12)

El efecto farmacológico de los β -bloqueadores está basado en el bloqueo de los receptores beta sobre los que actúan los neurotransmisores adrenalina y noradrenalina, su máxima eficacia antihipertensiva generalmente se alcanza de 2 a 4 semanas de tratamiento. Los β -bloqueadores reducen la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco produciendo una disminución en la presión arterial.

Una desventaja de los β -bloqueadores es la disminución de la capacidad de ejercicio y la aparición de efectos secundarios (astenia, alucinaciones, frialdad de extremidades o disfunción sexual) que suele estar relacionada

con la Concentración. Pueden desencadenar crisis asmáticas en pacientes predispuestos o insuficiencia cardiaca. Por otra parte hay una evidencia cada vez mayor de su efecto cardioprotector.

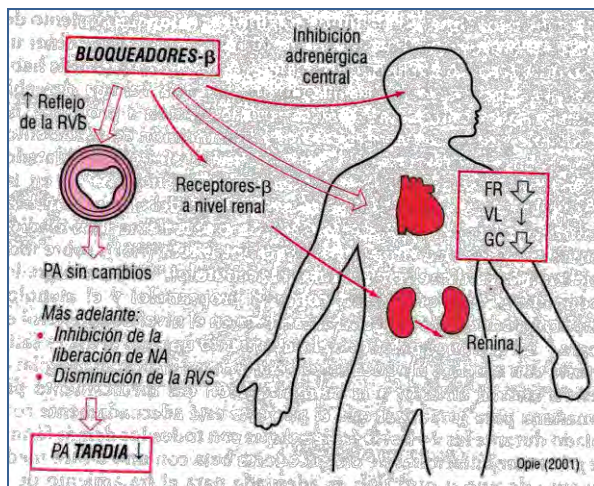


Figura 9. Mecanismos antihipertensivos propuestos para los β -bloqueadores. La disminución inicial de la frecuencia cardíaca (FC), volumen latido (VL) y gasto cardíaco (GC) no produce una reducción equivalente de la presión arterial por el aumento mediado por barorreflejo de la vasoconstricción adrenergica alfa a nivel periférico, que incrementa la resistencia vascular sistémica (RVS). El efecto de los β -bloqueadores sobre los receptores anteriores a la unión en las terminales neuronales inhibe la liberación de noradrenalina (NA), lo cual explica por qué la resistencia vascular sistémica vuelve más adelante a un nivel normal. Es entonces cuando se reduce la presión arterial (PA). En el caso de los β -bloqueadores con efecto vasodilatador, que además poseen acción bloqueadora adrenergica alfa, se observa una disminución temprana de la resistencia vascular sistémica y una rápida caída de la presión arterial. (12)

2.5.3 Bloqueadores del Canal de Calcio ⁽¹²⁾

Los bloqueadores de los canales de calcio interrumpen el movimiento de calcio hacia las células del corazón y vasos sanguíneos. Su bloqueo en el tejido vascular produce relajación del músculo liso y en el tejido cardíaco tiene un efecto inotrópico negativo.

Los calcioantagonistas descenden la presión arterial y su efectividad ha sido demostrada en todos los grados de hipertensión primaria. Por todo ello, los calcioantagonistas son fármacos antihipertensivos que en muchos países se consideran como de primera elección, ya que además, producen reducción de la hipertrofia cardíaca e incrementan la diuresis y natriuresis (especialmente las dihidropiridinas).

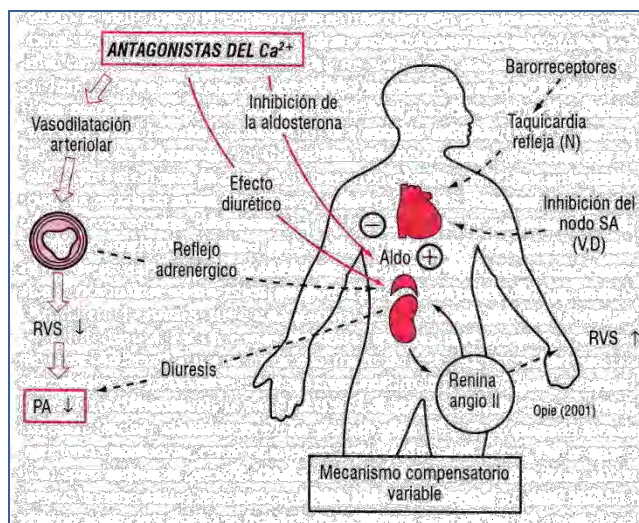


Figura 10. Los antagonistas del calcio (bloqueadores del canal del calcio, BCC) actúan al inducir vasodilatación arterial periférica y ejercer un menor efecto diurético. También activan mecanismos de contrarregulación, dependiendo de la estimulación de renina y la formación de angiotensina, así como de la liberación refleja de noradrenalina. Dicha estimulación adrenérgica aguda con la nifedipidina

de acción corta (N) puede desencadenar isquemia del miocardio en caso de coronariopatía. En la actualidad, los únicos BCC utilizados para el tratamiento de la hipertensión son los de acción prolongada. La inhibición de la liberación de aldosterona evita la retención de líquidos. Aldo, aldosterona; angio II, angiotensina II; PA, presión arterial; D, diltiacem; RVS, resistencia vascular sistémica; V, verapamilo. (12)

2.5.4 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) ^(12, 20)

Los inhibidores de la ECA son un grupo de fármacos relativamente nuevos en la terapia cardiovascular. Actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) inhibiendo de forma competitiva, específica y reversible la enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II que es un potente agente vasoconstrictor capaz de aumentar la resistencia vascular periférica y como consecuencia aumentar la tensión arterial.

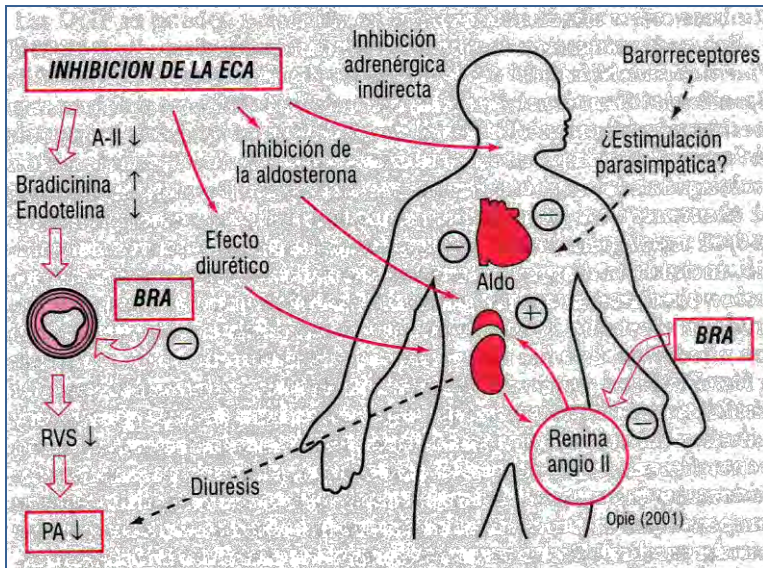


Figura 11. Posibles mecanismos de acción por los cuales los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA) podrían ejercer su efecto antihipertensivo. Obsérvese que el principal efecto tiene lugar sobre las arteriolas periféricas, lo que produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), también llamada resistencia vascular periférica. La inhibición indirecta de la actividad adrenérgica favorece la vasodilatación arteriolar. La reducción del nivel de angiotensina II (A-II y angio-II) también produce un aumento de la formación de bradicinina y disminución de la formación de endotelina, así como inhibición de los efectos centrales de la angiotensina II y supresión indirecta de la actividad adrenérgica. (12)

2.5.5 Bloqueadores del Receptor de Angiotensina II (BRA) (9, 12, 26)

En años recientes se han introducido a la práctica clínica dos nuevos bloqueadores selectivos del receptor AT₁ para la angiotensina II, losartán y valsartán, cuyo mecanismo de acción es bloquear en forma selectiva los efectos de la angiotensina II. Para el tratamiento de la hipertensión está demostrado que son capaces de reducir la presión arterial con pocos efectos adversos.

2.5.6 Bloqueadores α -adrenérgicos ⁽²⁶⁾

Los efectos predominantes de los α -bloqueadores se aprecian a nivel cardiovascular. Según si el bloqueo predomina sobre el territorio arteriolar o venoso predominará, respectivamente, la reducción de las resistencias periféricas y en consecuencia la poscarga del corazón o la reducción del retorno venoso con repercusión sobre la precarga.

2.5.7 Simpaticolíticos ⁽⁹⁾

Estos medicamentos actúan por estimulación directa de los receptores α -adrenérgicos centrales, reduciendo el flujo simpático, produciendo así una caída de la resistencia periférica. Hay dos exponentes que conservan utilidad clínica: *metildopa*, de elección en el tratamiento de la hipertensión en el embarazo y *clonidina*, de gran uso en pacientes con insuficiencia renal.

2.5.8 Vasodilatadores Directos ^(10, 12)

El más común es la *hidralacina* que reduce la presión arterial al relajar el músculo liso vascular y disminuir la resistencia periférica, sus ventajas se

potencian y sus efectos adversos disminuyen con el uso simultáneo de un diurético o un inhibidor adrenérgico.

2.5.9 Tratamiento no Farmacológico ⁽¹²⁾

La terapéutica no farmacológica debe de ser estándar en todos los hipertensos y sugiere el implemento de nuevas medidas como son:

- ❖ *Baja de peso.* En pacientes con un índice de masa corporal superior a 27, se debe indicar bajar de peso. Una reducción incluso de sólo 5 kg puede reducir la presión arterial en pacientes con sobrepeso
- ❖ *Actividad física.* La actividad aeróbica regular disminuye la presión arterial (4-9 mm Hg) y el riesgo cardiovascular global
- ❖ *Consumo moderado de sal (NaCl).* La reducción de la ingesta de sal (a 4-6 g/día) actúa en forma similar al uso de diuréticos, disminuyendo el volumen plasmático, el sodio intracelular y la reactividad vascular
- ❖ *Consumo moderado de alcohol.* Al reducir el consumo de alcohol se reduce la presión de 2-4 mm Hg
- ❖ *Dejar de fumar.* Se ha demostrado que el cigarro produce una elevación transitoria de la presión arterial probablemente a través de la estimulación adrenérgica
- ❖ *Consumo de potasio.* La ingesta elevada de potasio pareciera proteger contra el desarrollo de la hipertensión y mejorar cifras de presión en pacientes hipertensos. Se recomienda una ingesta adecuada de potasio, preferentemente aumentando el consumo de frutas, verduras y pescado

2.6 Receptores Adrenérgicos (1, 4, 8, 10, 28)

Para provocar una respuesta biológica, un ligando que puede ser un fármaco o neurotransmisor debe fijarse a receptores específicos situados en la membrana celular e interactuar con ellos. Esta interacción da lugar a un complejo fármaco-receptor (o neurotransmisor-receptor) que media cierta serie de fenómenos celulares, los cuales forman una reacción celular característica. Por lo que, el término *receptor* se ha aplicado en forma práctica para denotar cualquier macromolécula celular con la cual se liga un fármaco para iniciar sus efectos.

Los receptores son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células en el citoplasma y en el núcleo celular.

En base a su estructura molecular y al mecanismo de transducción de señales, los receptores se clasifican en:

- a) *Receptores para neurotransmisores de respuesta rápida acoplados a canales iónicos.* Se encuentran localizados en la membrana celular acoplados al canal, originando cambios en el potencial de membrana
- b) *Receptores para neurotransmisores de respuesta lenta acoplados a una proteína G.* Se encuentran en la membrana celular y regulan diferentes moléculas efectoras por mediación de un grupo de proteínas con función transductora denominada PROTEÍNA G
- c) *Receptores con actividad enzimática.* Se encuentran en la membrana celular y en su estructura se distinguen dos regiones:

uno para unirse al ligando (extracelular) y otro con actividad enzimática propia (intracelular)

- d) *Receptores nucleares*. Proteínas intracelulares ubicadas a nivel nuclear que interactúan con el ADN y sirven para activar la transcripción genética

Los receptores adrenérgicos son una clase de receptores asociados a la proteína G, los cuales son activados por las catecolaminas y noradrenalina. Existen varios tipos de receptores adrenérgicos divididos en dos grupos principales, los receptores alfa (α) y los receptores beta (β). La adrenalina actúa tanto con los receptores α y β causando vasoconstricción y vasodilatación, respectivamente. Aunque se sabe que los receptores α son menos sensibles a la adrenalina, cuando se activan, se sobreponen a la vasodilatación mediada por los adrenoreceptores β . El resultado es tal que a concentraciones circulantes elevadas de adrenalina causan vasoconstricción. A niveles circulantes bajos de adrenalina, la estimulación de receptores β predomina, produciendo vasodilatación general.

Los receptores α comparten varias funciones en común, aunque también tienen efectos individuales. Los efectos comunes incluyen:

- Vasoconstricción de las arterias del corazón
- Vasoconstricción de venas

El receptor β_1 es el receptor predominante en el corazón que produce efectos inotrópicos (aumento en la fuerza de contracción) y cronotrópicos (aumento de la frecuencia cardíaca) positivos. Las acciones específicas de los receptores β_1 incluyen:

- Aumento del gasto cardíaco al aumentar la frecuencia cardíaca

- Aumento del volumen emitido en cada contracción cardiaca por medio del aumento en la fracción de eyección

El receptor β_2 es un receptor adrenérgico predominante en músculo liso que genera relajación visceral.

2.6.1 Características de la Fenilefrina ^(4, 6, 10, 25)

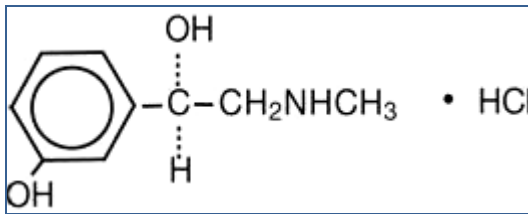


Figura 12. Clorhidrato de Fenilefrina (6)

La Fenilefrina es una β -feniletilamina con potente acción vasoconstrictora que posee efectos simpaticomiméticos tanto directos como indirectos.

El efecto dominante es el de agonista α -adrenérgico. A Concentración terapéuticas, este fármaco no tiene actividad sobre los receptores β -adrenérgicos cardiacos, aunque estos receptores pueden ser activados si se administran grandes Concentración. La Fenilefrina estimula los receptores α -adrenérgicos causando vasoconstricción.

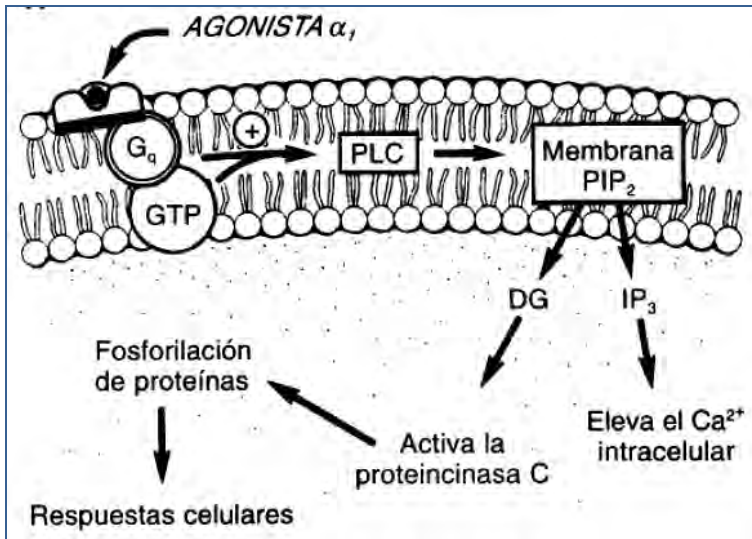


Figura 13. Efectos moleculares de agonistas de los adrenorreceptores α_1 . PLC = fosfolipasa C; PIP₂ = bifosfato de fosfatidilinositol; IP₃ = trifosfato de inositol; DG ó DAG = diacilglicerol; G_q = proteína G estimuladora de la fosfolipasa C; GTP = trifosfato de guanosina. (10)

La Fenilefrina actúa selectivamente sobre el receptor α_1 . Dicho receptor se activa a través de proteínas G y produce la activación de la fosfolipasa C, una enzima ligada a la membrana que incrementa la hidrólisis de inositolfosfátidos, que dan lugar a la producción de IP₃ y DAG, los cuales actúan como segundos mensajeros. El IP₃ se fija a la membrana del retículo endoplásmico, abriendo los canales de Ca²⁺ intracelular, mientras que el DAG se mantiene unido a la membrana con lo que desplaza a la PKC (proteincinasa C). Ambos pasos provocan la contracción del músculo liso.

2.6.2 Interacciones Fármaco-Receptor ^(4, 10, 18)

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la **afinidad** elevada por su fármaco con el que se fija aun cuando haya una concentración muy pequeña de fármaco y la **especificidad**, gracias a la cual puede discriminar una molécula de otra aun cuando sean parecidas.

La afinidad se debe a la formación de enlaces entre fármaco y receptor; el más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. Excepcionalmente se pueden formar enlaces covalentes que son los más firmes y que suelen originar interacciones irreversibles.

Se puede hacer una medición experimental de la afinidad que tiene un receptor hacia un fármaco, determinando la *constante de asociación* (K_A) que es la razón de la constante de asociación de inicio de la interacción fármaco – receptor dividida entre la constante de compensación. La *constante de disociación* (K_D) es el recíproco de la de asociación ($1/K_A$), esto surge de la ecuación de Michaelis – Menten que se emplea en cinética enzimática.

La capacidad del fármaco para modificar el receptor e iniciar una acción es lo que define su **eficacia**. El fármaco que presenta esta característica es denominado **agonista** y el que no la presenta, es decir, que se une al receptor pero no lo activa, **antagonista**. Al emplear el método de doble recíproca, se puede determinar la K_D y con ello también se puede inferir el tipo de antagonismo que presenta un fármaco. En base a lo anterior se divide al antagonismo en dos tipos (farmacodinámicamente):

- a) **Antagonismo competitivo.** Implica que la unión de agonista y antagonista se realiza exactamente en el mismo lugar. En las curvas Concentración – Respuesta se observa un desplazamiento a la derecha sin disminución del efecto máximo, con lo que si se incrementa la concentración del agonista se revertirá el efecto del antagonista, por ello, el valor de K_D es diferente
- b) **Antagonismo no competitivo.** El antagonista se une a un lugar muy relacionado con el receptor pero no es el punto de unión del agonista. En la curva Concentración – Respuesta se observa una disminución progresiva del efecto máximo y el aumento de la concentración del agonista no consigue revertir el efecto del antagonista, por ello, el valor de K_D es igual

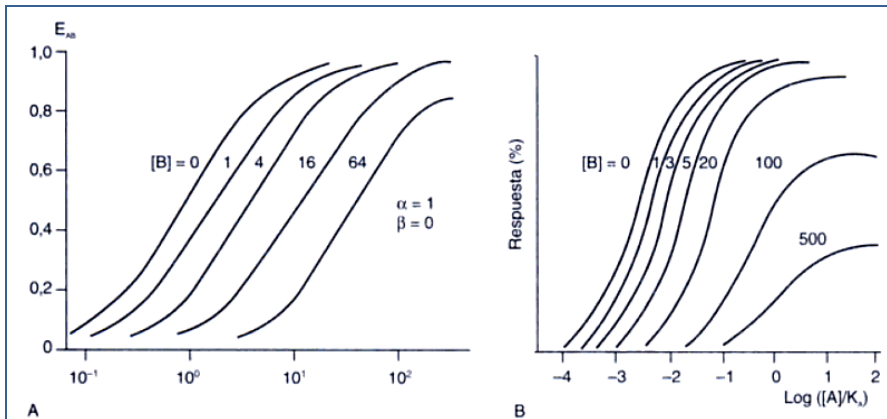


Figura 14. Efecto de diversas concentraciones de antagonistas ([B]), sobre la respuesta de un agonista ([A]). A) Efectos de un antagonista competitivo. Obsérvese cómo, en presencia de concentraciones crecientes del antagonista, es preciso aumentar las del agonista para alcanzar el efecto máximo obtenido en su ausencia ([B] = 0). B) Efectos de un antagonista no competitivo. Los aumentos de la concentración del antagonista causan una reducción del efecto máximo y una caída de la

pendiente que no se recuperan aumentando la concentración del agonista. (4)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Determinar el efecto de 4 compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), 3 compuestos Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y 3 compuestos Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) sobre la contracción muscular producida con Fenilefrina en aorta de rata hipertensa espontánea (SHR) para evaluar la actividad vasodilatadora de los compuestos.

3.2 Objetivos Particulares

- ✓ Aprender el uso del equipo de obtención de datos fisiológicos utilizando el software ACQ 381 KNOWLEDGE mediante el montaje de la preparación aislada de aorta de rata SHR para realizar experimentalmente las curvas Concentración – Respuesta a Fenilefrina en ausencia y presencia de los compuestos.
- ✓ Realizar las curvas Concentración – Respuesta a Fenilefrina en ausencia y presencia de los compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) sobre la contracción en aorta torácica y abdominal de rata SHR.
- ✓ Determinar las constantes de disociación (K_D) de las curvas Concentración – Respuesta a Fenilefrina en ausencia y presencia de los compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y

Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) empleando el método de doble recíproca.

- ✓ Determinar el tipo de interacción farmacológica que presentan los compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) mediante la comparación de la constante de disociación (K_D) y el efecto máximo en ausencia y presencia de los compuestos.

4. HIPÓTESIS

Los compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) han mostrado como efecto una disminución en la presión arterial, por lo que se espera que los compuestos disminuyan la vasoconstricción provocada por la Fenilefrina en aorta de rata SHR mediante la elaboración de curvas Concentración – Respuesta.

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 Material

Material de laboratorio:

- Piseta
- Caja Petri
- Viales ámbar
- Micropipetas Wilson Pipetman® de 100 y 1000 μL
- Hilo seda 4/0
- Estuche de disección
- Jeringas de insulina de 1 mL
- Canastilla para animales

Equipo:

- Balanza analítica (Sartorius®, BL60S 0.1 mg – 60 g)
- Balanza granataria para animales (OHAUS® 0.1 – 2610 g)
- Termómetro Widder® (-20 a +10 °C)
- Baño PolyScience® 801 (0 – 150 °C)
- Computadora integrada con el software ACQ 381 KNOWLEDGE

Soluciones y Reactivos:

- Solución de Krebs (2.0 L)
- Carbógeno (PRAXAIR: 95 % O₂ y 5 % CO₂)
- Pentobarbital sódico (0.063 g/mL)
- Ácido clorhídrico (0.01 N)

Material Biológico:

- 17 ratas, hipertensa espontánea (SHR) macho de 9 a 11 meses con un peso promedio de 250 a 400 g y presión arterial de 140 a 170 mm Hg obtenidas del Bioterio del CINVESTAV – IPN.

Compuestos obtenidos del Laboratorio de Química Medicinal, Unidad de Posgrado:

- Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352)
- Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401)
- Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345)

5.2 Metodología

Preparación de la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina en ausencia de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos

- a) Pesar 0.2 g de Fenilefrina la cual se disuelve con solución de Krebs hasta llegar a un volumen de 1 mL (concentración 10^{-3} M), de esta solución se hicieron diluciones obteniendo las siguientes concentraciones: 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} y 10^{-11} M
- b) Anestesiarse a la rata con pentobarbital sódico concentración 63 mg/mL a una Concentración de 45 mg/kg por vía intraperitoneal llevando a un volumen final de 0.5 mL con solución de Krebs

- c) Realizar un corte transversal en el tórax a manera de descubrir las costillas para posteriormente retirarlas con el fin de dejar expuestos y visibles los órganos internos correspondientes a la cavidad torácica de la rata
- d) Retirar el corazón y los pulmones a modo de visualizar así la aorta
- e) Extraer la aorta con el mayor cuidado posible diferenciando la parte torácica de la abdominal y colocarla en una caja Petri con solución de Krebs
- f) Retirar el exceso de grasa y tejido conjuntivo adherido a la aorta oxigenando con gas carbógeno (95 % O₂ y 5 % CO₂)
- g) Dividir en segmentos de 3 mm aproximadamente tanto la porción torácica como la abdominal
- h) Cada segmento se sujeta en la parte inferior a un anillo de acero inoxidable y del otro extremo se sujeta con hilo seda 4/0 al transductor de tensión
- i) Se coloca en la cámara de tejido aislado la cual tiene solución de Krebs y gas carbógeno (95 % O₂ y 5 % CO₂) a 37 °C
- j) A la preparación se le aplica una tensión de 3.0 g la cual se deja por una hora con intervalos de 15 minutos para lavar la preparación (tiempo de estabilización)
- k) Realizar la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina iniciando con la adición de 0.1 mL a la cámara de la concentración de 10⁻¹¹ M.

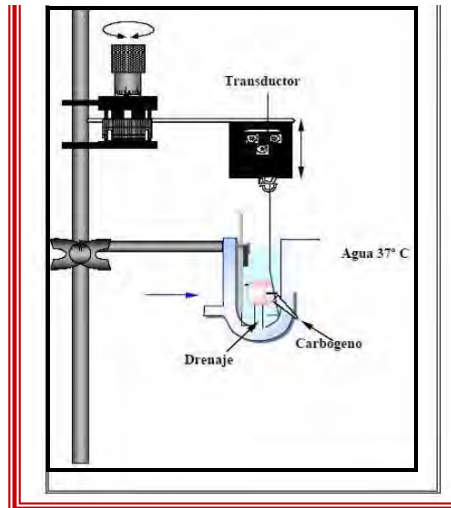


Figura 1. Representación gráfica para el montaje de aorta en la cámara de tejido aislado.

Una vez que se observa el efecto a esta concentración se procede a adicionar 0.1 mL de Fenilefrina 10^{-10} M y así sucesivamente con todas las concentraciones

Preparación de las soluciones de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos

- a) Para preparar el compuesto LQM, pesar lo necesario para obtener una concentración final de 10^{-7} M, agregando HCl 0.01 M hasta solubilizar el compuesto (máximo hasta 0.4 mL de HCl)
- b) Llevar a un volumen final de 1 mL con solución de Krebs

Determinación de las Curvas Concentración – Respuesta a Fenilefrina en presencia de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos a una concentración de 10^{-7} M

- a) Una vez montada la aorta en la cámara de tejido aislado después del tiempo de estabilización, se adiciona 0.1 mL del compuesto Morfolínico, Tiomorfolínico o Piperidínico en una concentración de 10^{-7} M
- b) Incubar el compuesto por 30 min
- c) Se realiza la Curva Concentración – Respuesta a Fenilefrina acumulativa

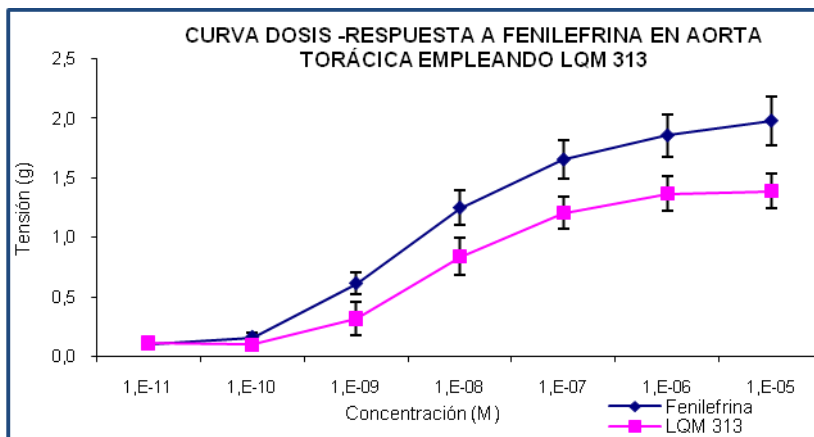
6. RESULTADOS

Las Curvas Concentración – Respuesta se realizaron con la finalidad de determinar qué compuesto ya sea Morfolínico (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínico (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) o Piperidínico (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) presenta efecto sobre la contracción de aorta torácica y abdominal por la Fenilefrina en presencia de los compuestos LQM 300's y LQM 400's.

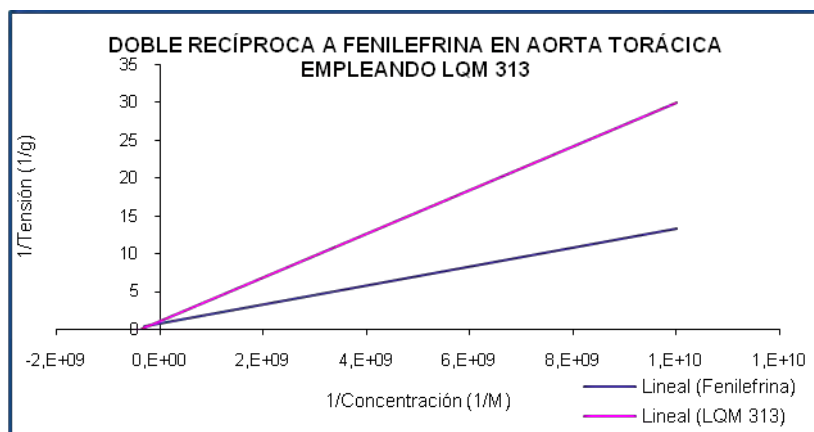
Al evaluar los compuestos Morfolínicos LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352 se observa que el compuesto LQM 314 inhibe por completo la respuesta contráctil de la Fenilefrina sobre la aorta tanto torácica como abdominal desde la primera concentración 10^{-11} a 10^{-5} M, seguido por el compuesto LQM 313 y LQM 352. Mientras que el compuesto LQM 341 no disminuye la contracción, por el contrario, tiende a incrementarla.

LQM 313

A - 1

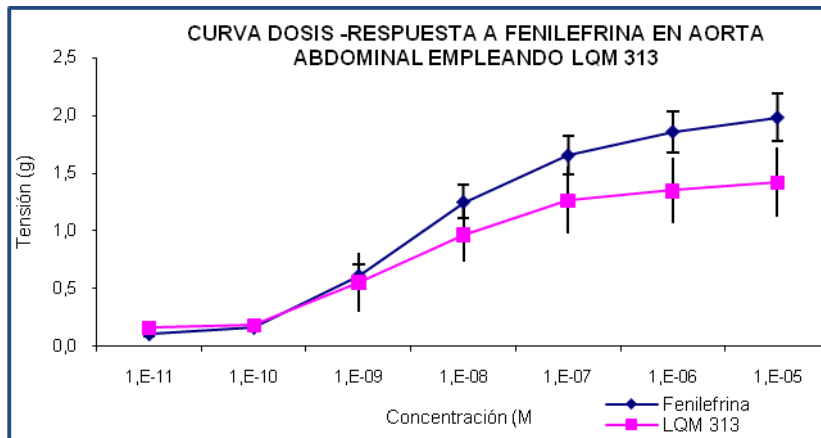


B - 1

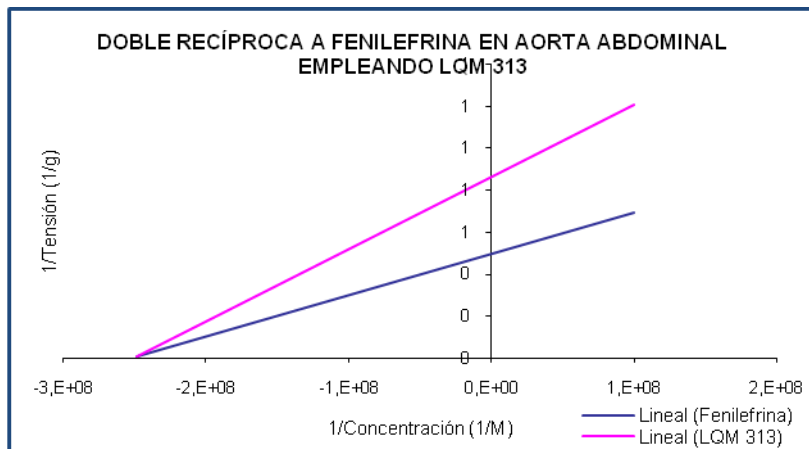


A-1) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 313 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0,05$, *F-Fisher*. B-1) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 313. En este caso el efecto máximo se redujo, por lo que observamos un antagonismo de tipo no competitivo.

A - 2



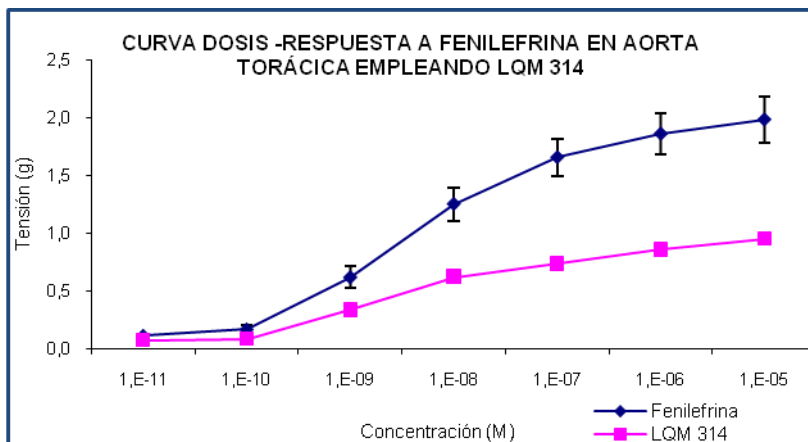
B - 2



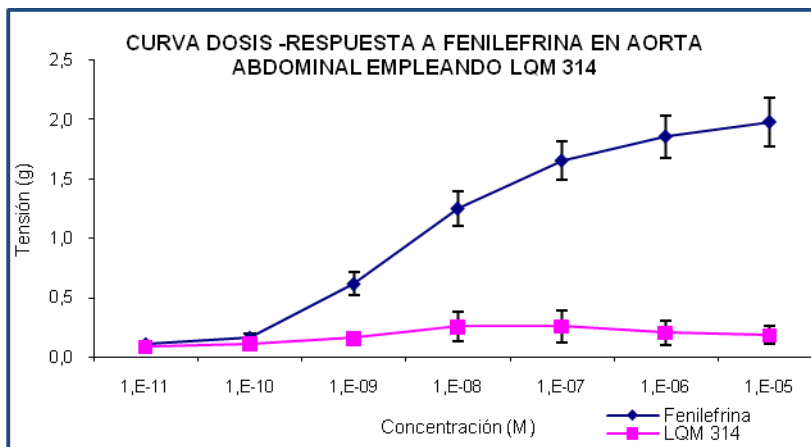
A-2) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 313 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-2) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 313. En este caso el efecto máximo se redujo, por lo que observamos un antagonismo de tipo no competitivo.

LQM 314

A - 3



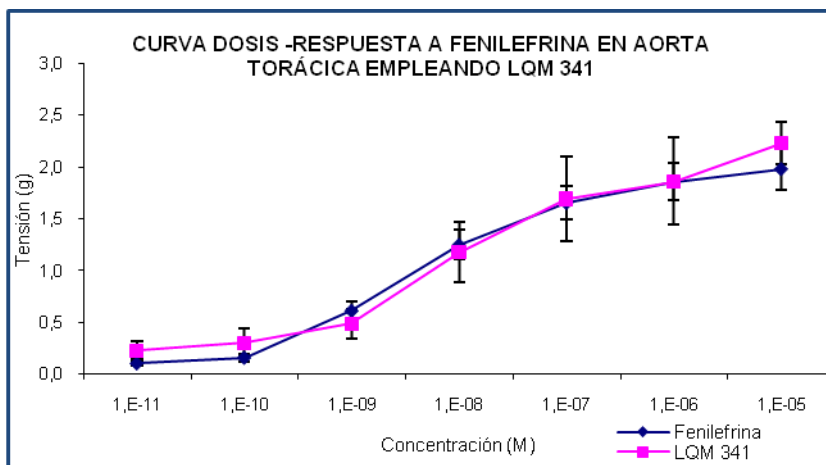
B - 3



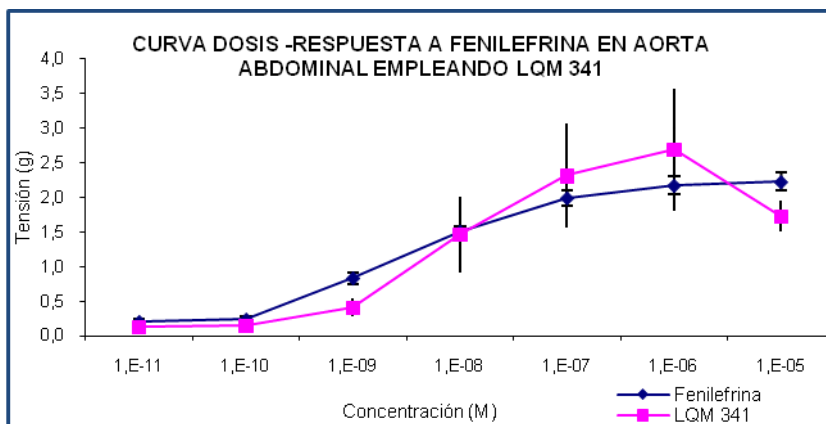
Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 314 (línea rosa) A-3) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea y B-3) en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. En este caso se abatió la tensión, por lo que no se realizó el análisis de doble recíproca y con ello no se puede determinar el tipo de efecto antagónico.

LQM 341

A - 4



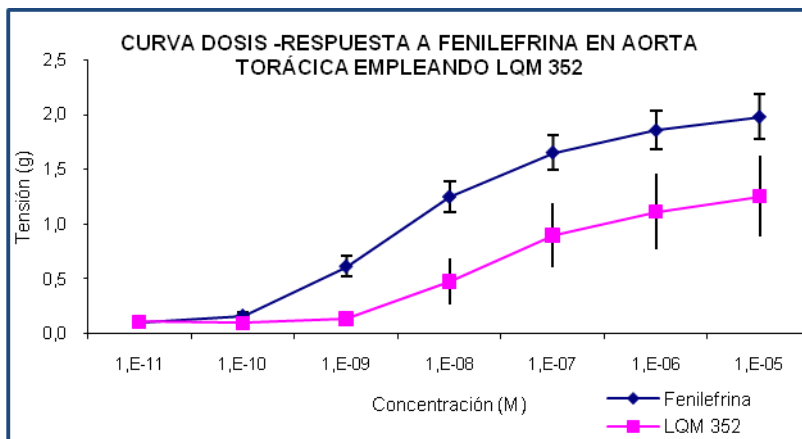
B - 4



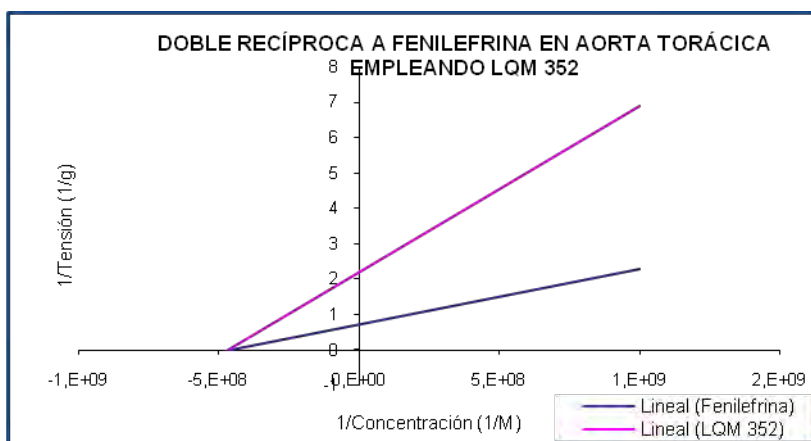
Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 341 (línea rosa) A-4) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea y B-4) en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea. Los resultados no fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. Se puede observar que no hay disminución de la tensión.

LQM 352

A - 5

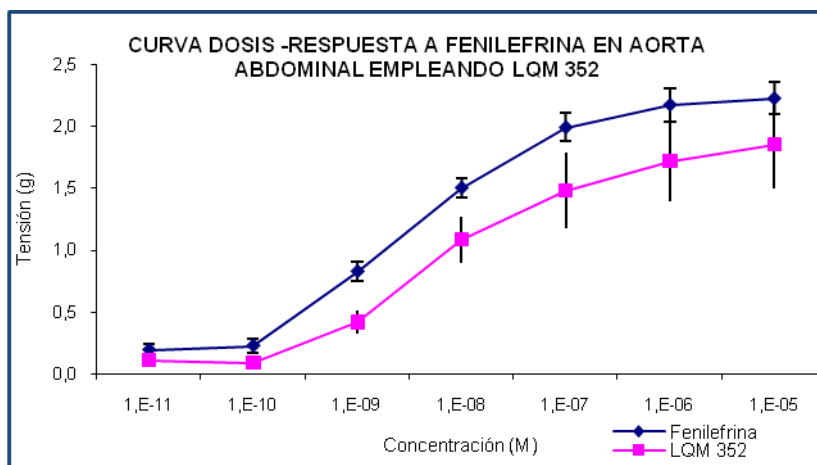


B - 5

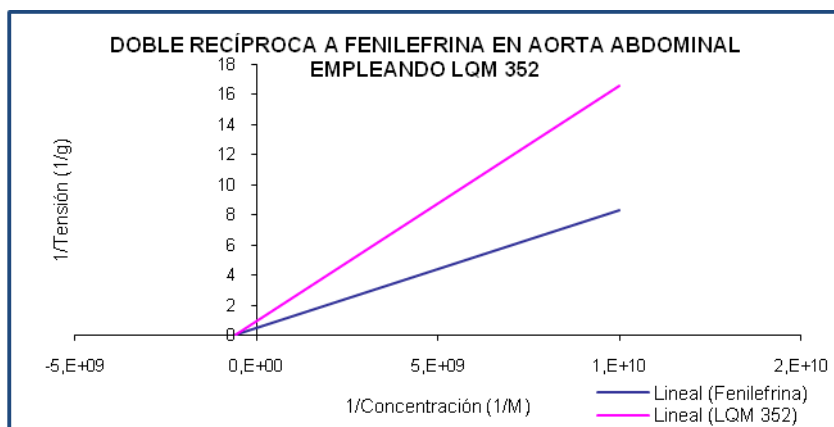


A-5) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 352 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0,05$, *F-Fisher*. B-5) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 352. En este caso el efecto máximo se redujo, por lo que observamos un antagonismo de tipo no competitivo.

A - 6



B - 6



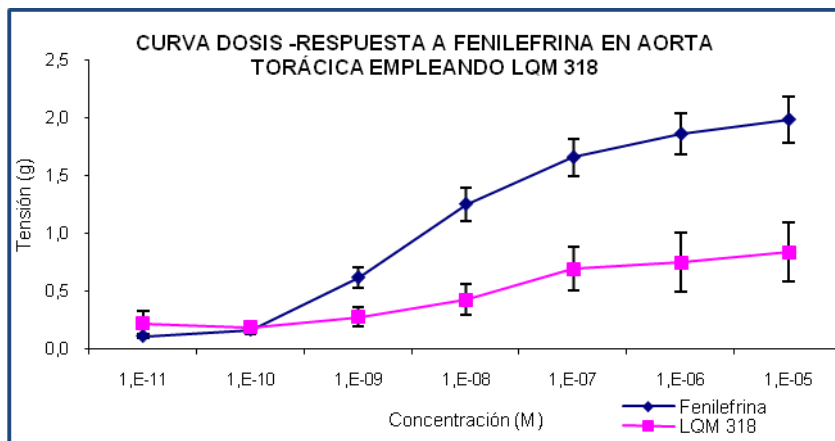
A-6) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 352 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-6) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 352. En este caso el efecto máximo se redujo, por lo que observamos un antagonismo de tipo no competitivo.

Al evaluar los compuestos Tiomorfolínicos LQM 318, LQM 324 y LQM 401, se observa que el compuesto LQM 324 inhibe por completo la respuesta contráctil de la Fenilefrina sobre la aorta, por ello es que no se realiza gráfica por el método de doble recíproca ya que antes se requiere trabajar este compuesto a concentraciones más bajas para lograr observar el tipo de antagonismo que presenta.

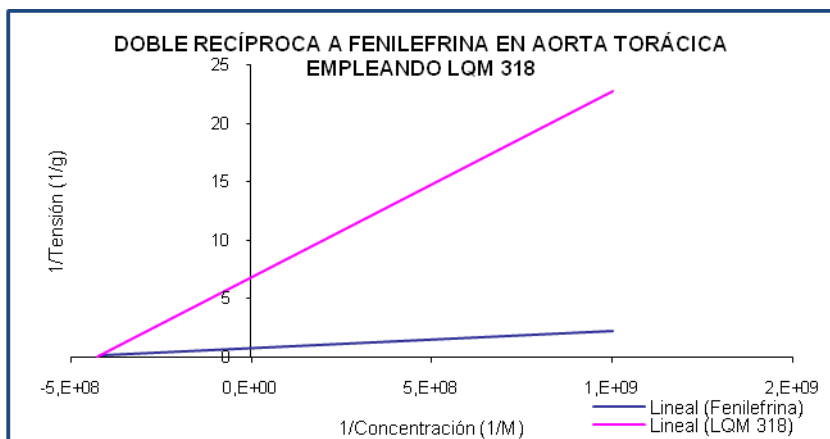
En cuanto al compuesto LQM 318 muestra una disminución en la respuesta contráctil a Fenilefrina seguido por el compuesto LQM 401.

LQM 318

A - 7



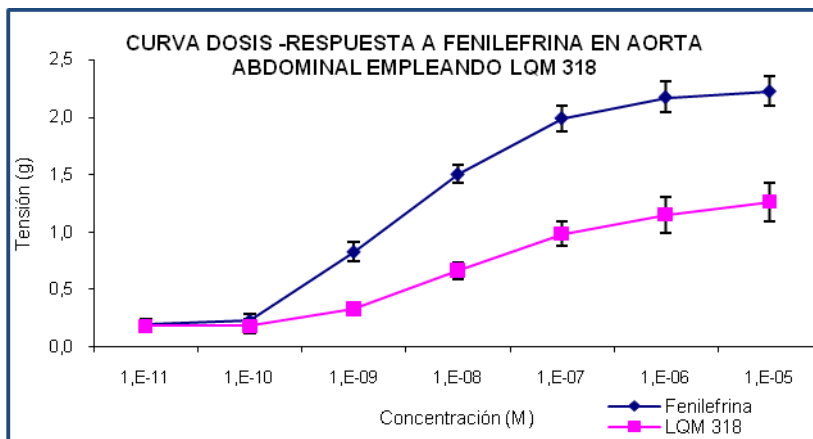
B - 7



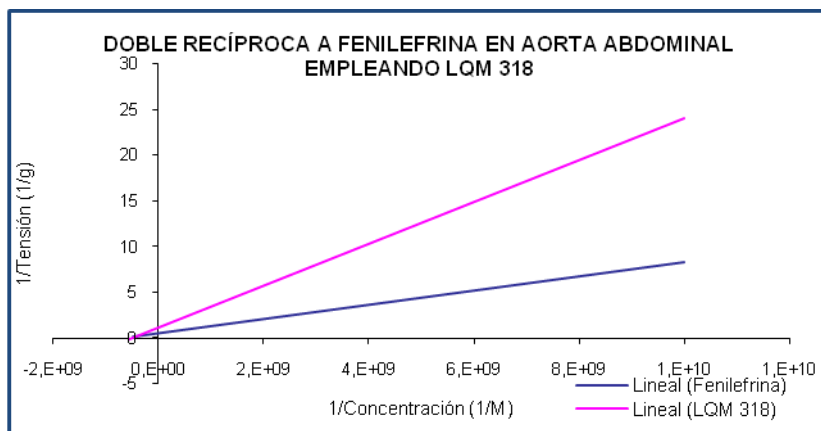
A-7) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 318 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-7) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 318. En este caso el efecto máximo se redujo, por lo que observamos

un antagonismo de tipo no competitivo.

A - 8



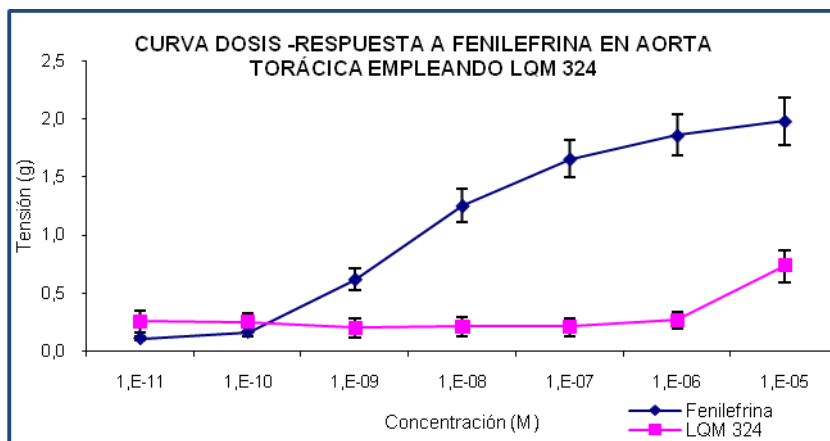
B - 8



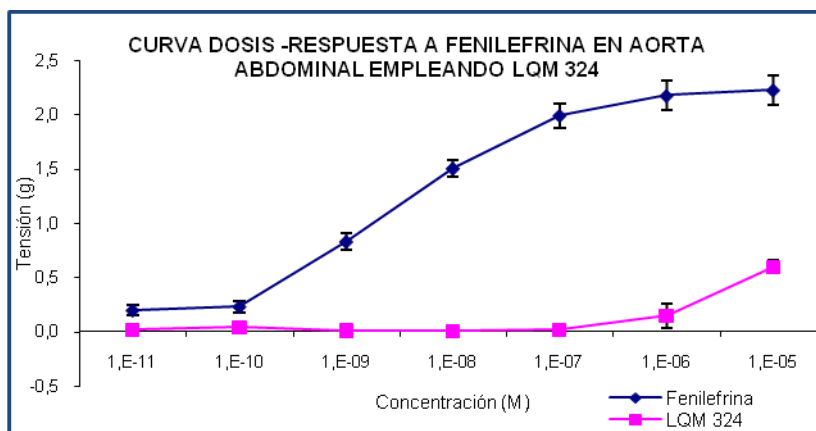
A-8) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 318 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. **B-8)** Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 318. En este caso el efecto máximo se redujo, por lo que observamos un antagonismo de tipo no competitivo.

LQM 324

A - 9



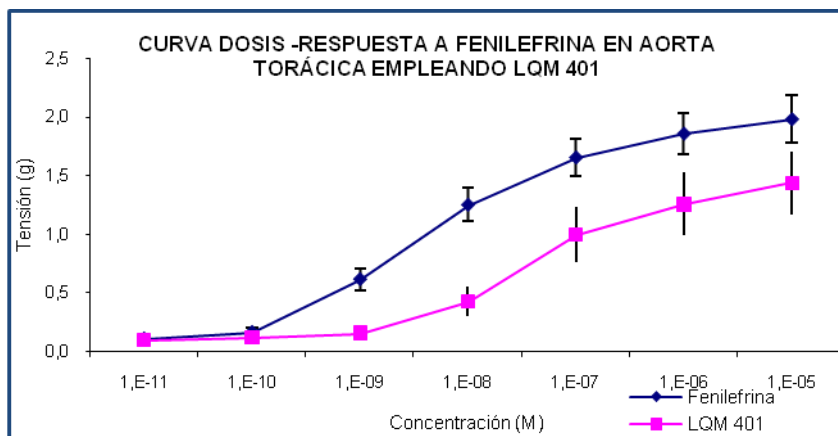
B - 9



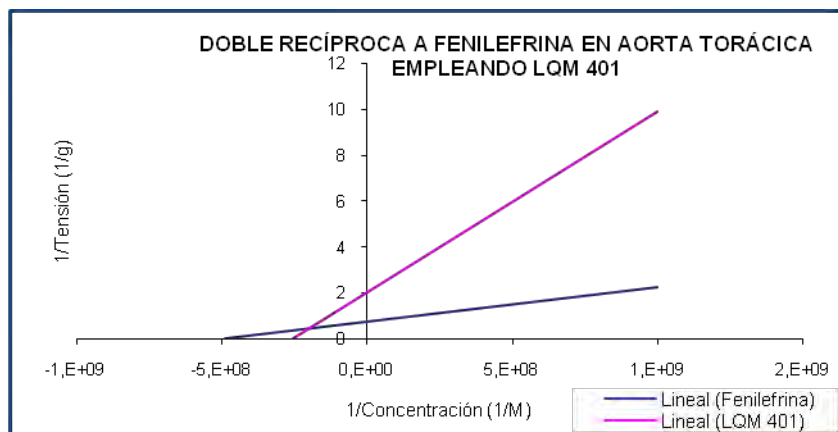
Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 324 (línea rosa) A-9) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea y B-9) en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0,05$, *F-Fisher*. En este caso se abatió la tensión, por lo que no se realizó el análisis de doble recíproca y con ello no se puede determinar el tipo de efecto antagónico.

LQM 401

A - 10

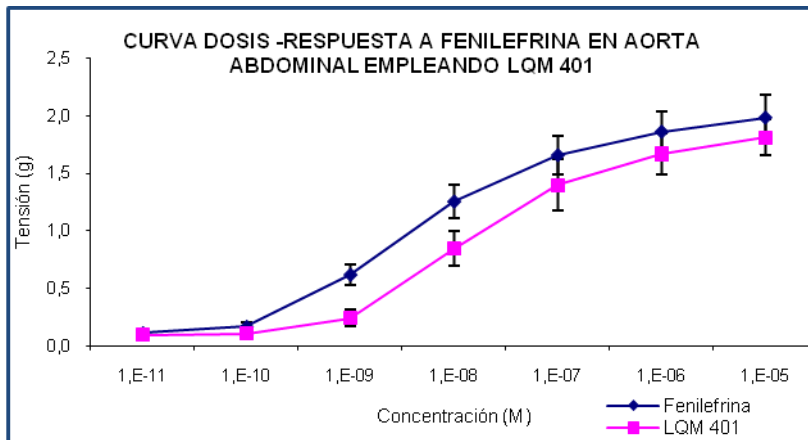


B - 10

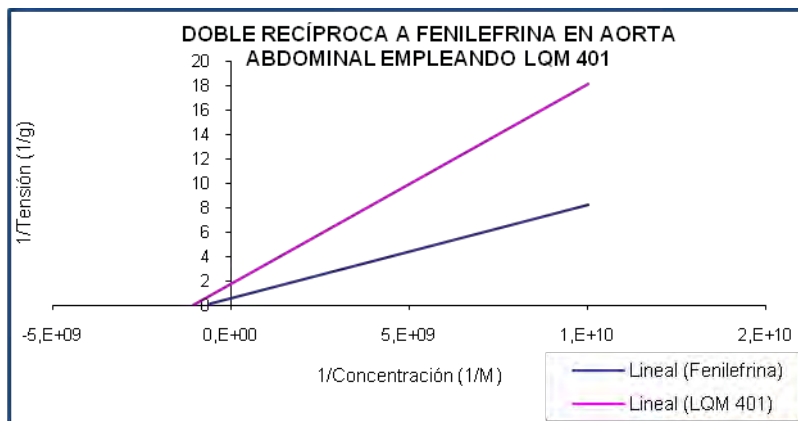


A-10) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 401 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-10) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 401. Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la K_0 es similar y el efecto máximo se redujo.

A - 11



B - 11



A-11) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 401 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-11) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 401. Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la K_D es similar y el efecto máximo se redujo.

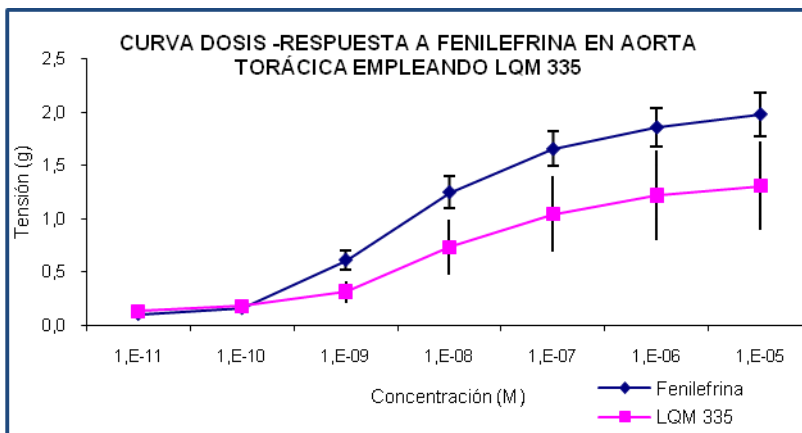
Al evaluar los compuestos Piperidínicos LQM 335, LQM 336 y LQM 345 se observa que los compuestos LQM 335 y LQM 336 presentan una disminución similar en la respuesta contráctil de la Fenilefrina sobre la aorta, mientras que el compuesto LQM 345 potencia el efecto contráctil de la Fenilefrina sobre la aorta.

El comportamiento mostrado por los compuestos fue similar tanto en aorta torácica como en aorta abdominal.

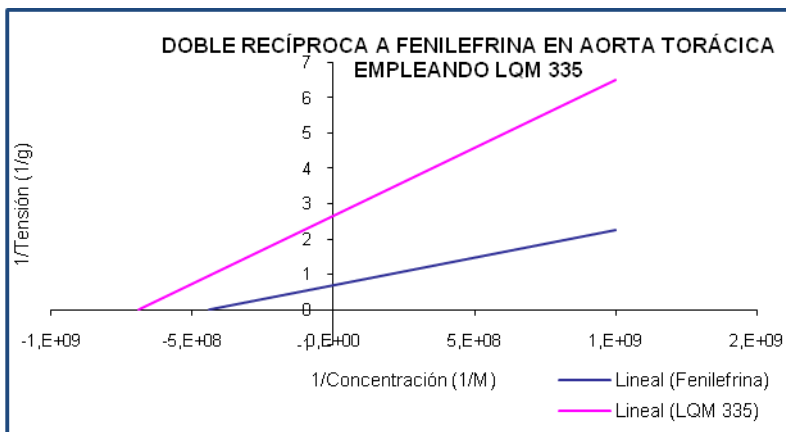
Posteriormente se realizó un análisis empleando el método doble recíproca para evaluar el tipo de antagonismo que presentaron los compuestos evaluados tanto Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos. (Véanse las Gráficas: **B-1, B-2, B-5, B-6, B-7, B-8, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, y B-15**)

LQM 335

A - 12

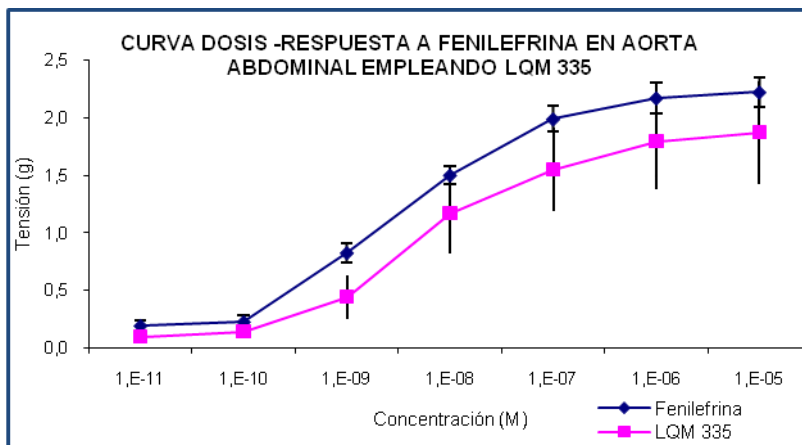


B - 12

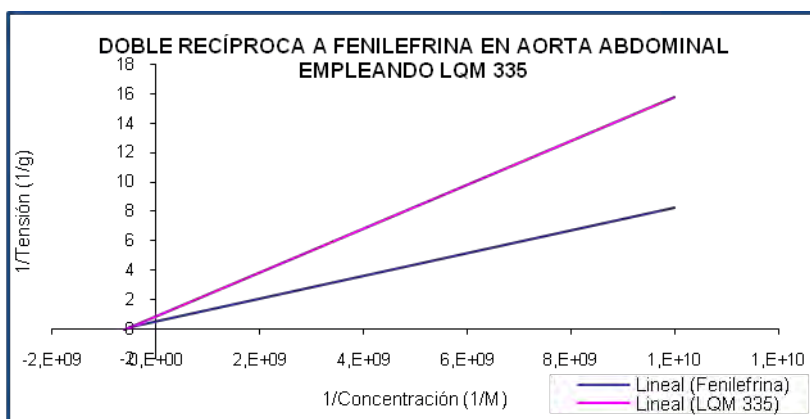


A-12) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 335 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-12) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 335. Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la K_D es similar y el efecto máximo se reduce.

A - 13



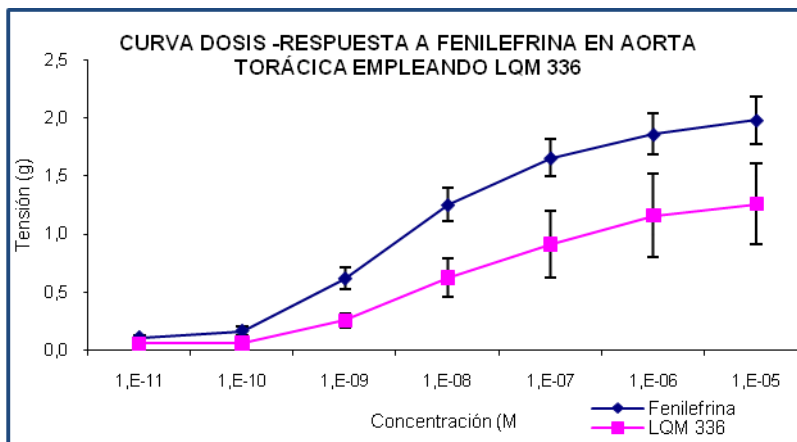
B - 13



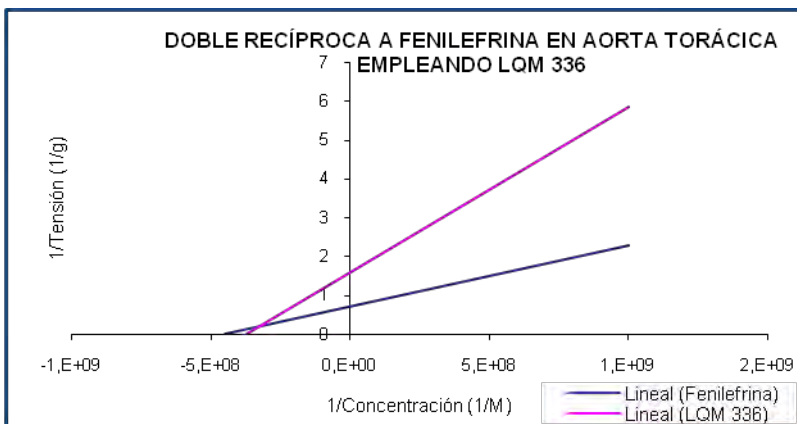
A-13) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 335 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-13) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 335. En este caso el efecto máximo se redujo, por lo que observamos un antagonismo de tipo no competitivo.

LQM 336

A - 14

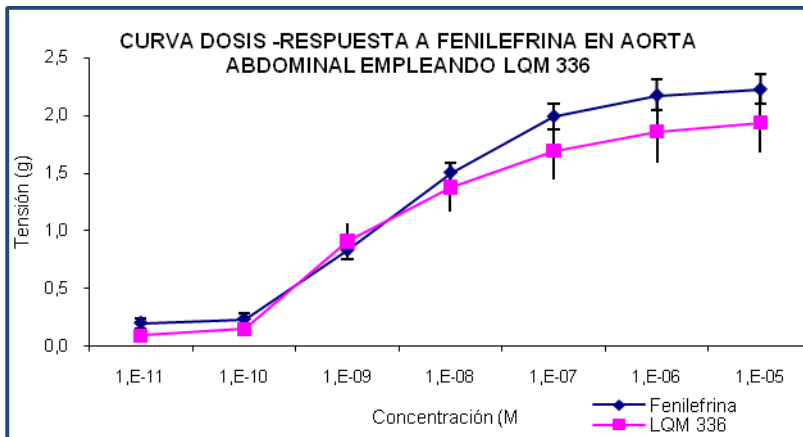


B - 14

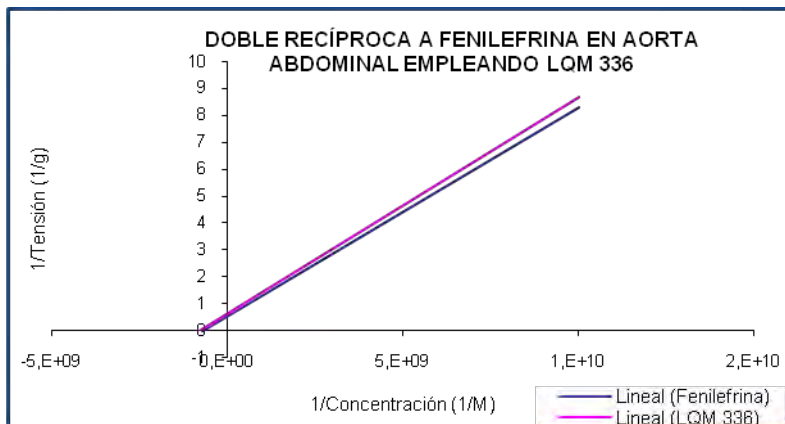


A-14) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 336 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-14) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 336. Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la K_0 es similar y el efecto máximo se redujo.

A - 15



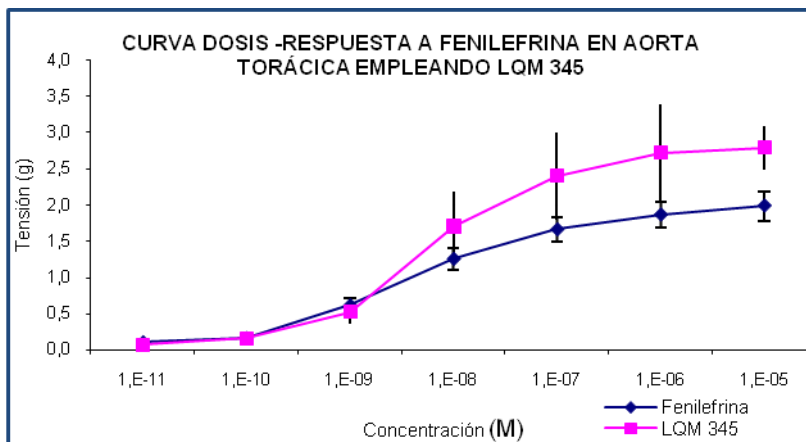
B - 15



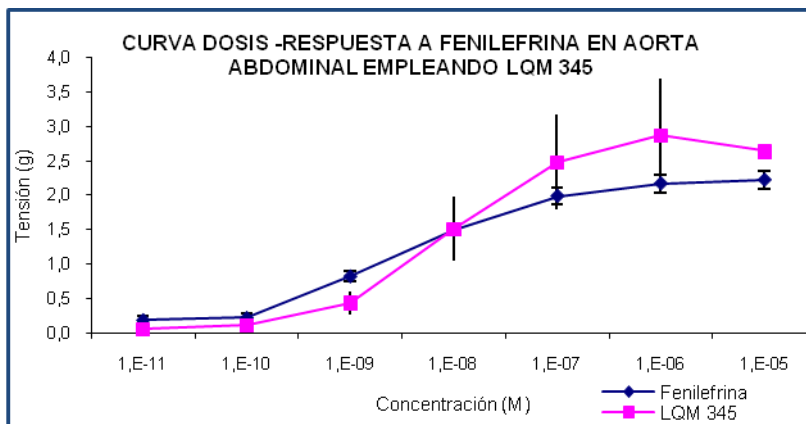
A-15) Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 336 (línea rosa). Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. B-15) Gráfica de doble recíproca de la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea en ausencia y presencia del compuesto LQM 336. Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la K_p es similar y el efecto máximo se redujo.

LQM 345

A - 16



B - 16



Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en ausencia (línea azul) y en presencia del LQM 345 (línea rosa) A-16) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea y B-16) en aorta abdominal de rata hipertensa espontánea. Los resultados no fueron significativos y corresponden al valor promedio \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. Se puede observar que no hay disminución de la tensión.

Los compuestos LQM 313, LQM 318 y LQM 352 presentan un efecto antagónico de tipo no competitivo. En el caso de los compuestos LQM 335, LQM 336 y LQM 401 también presentan un antagonismo no competitivo, sólo que no se logra ver las gráficas de doble recíproca la intersección en el eje de las abscisas, pero se infiere el antagonismo debido a que el valor de la K_D es muy aproximado y el efecto máximo se ve disminuido en presencia de los compuestos.

Los compuestos LQM 314 y LQM 324 inhiben completamente el efecto contráctil a la Fenilefrina por lo que no se graficaron con el método de doble recíproca. Los compuestos LQM 341 y LQM 345 promueven a que la Fenilefrina presente un efecto contráctil mayor, así que de igual forma no se graficaron por este método. (**Tabla 2**)

Tabla 1. Clasificación de los compuestos LQM en base a la respuesta obtenida.

Disminución TOTAL de la Respuesta	Disminución de la Respuesta	Tendencia al Aumento de la Respuesta
LQM 314 (Morfolínico)	LQM 313 (Morfolínico)	LQM 341 (Morfolínico)
LQM 324 (Tiomorfolínico)	LQM 318 (Tiomorfolínico)	LQM 345 (Piperidínico)
	LQM 335 (Piperidínico)	
	LQM 336 (Piperidínico)	
	LQM 352 (Morfolínico)	
	LQM 401 (Tiomorfolínico)	

Tabla 2. Muestra el efecto máximo tanto en aorta torácica como en aorta abdominal de cada compuesto LQM.

NATURALEZA	COMPUESTO	%E _{máx} Torácica	%E _{máx} Abdominal
Agonista α_1 -adrenérgico	FENILEFRINA	100.00	100.00
Morfolínico	LQM 313	70.18	63.75
	LQM 314	39.88	11.55
	LQM 352	63.31	83.17
Tiomorfolínico	LQM 318	42.11	56.65
	LQM 324	37.06	26.88
	LQM 401	72.50	81.28
Piperidínico	LQM 335	66.04	84.25
	LQM 336	63.51	86.77

Tabla 3. Muestra el valor de la K_D tanto en aorta torácica como en aorta abdominal de cada compuesto LQM en comparación con la Fenilefrina.

	AORTA TORÁCICA		AORTA ABDOMINAL	
	FENILEFRINA	COMPUESTO	FENILEFRINA	COMPUESTO
	K _D M(10 ⁻⁹)	K _D M(10 ⁻⁹)	K _D M(10 ⁻⁹)	K _D M(10 ⁻⁹)
LQM 313	3.47	2.68	4.04	1.24
LQM 318	1.68	2.93	1.38	1.27
LQM 335	1.39	1.49	1.48	1.16
LQM 336	2.77	2.53	1.53	1.27
LQM 352	2.75	2.27	1.38	2.01
LQM 401	1.27	3.92	1.49	1.12

En la **tabla 4** se muestran los valores de las constantes de disociación (K_D), todos los compuestos LQM mencionados muestran un antagonismo de tipo no competitivo, lo cual se corrobora al ver que los valores de la K_D son muy aproximados entre sí en presencia y en ausencia de la Fenilefrina ya que no hay un cambio en el orden de magnitud, en el caso de los valores más alejados es debido a que las constantes de disociación son experimentales, ya que la gráfica de doble recíproca surge a partir de la curva Concentración – Respuesta.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se ha mencionado, las enfermedades crónicas no transmisibles se han incrementado en México al igual que en otros países en vías de desarrollo, este es el caso de la hipertensión arterial que se ha presentado en un 30 % del total de la población mexicana y año con año este porcentaje se incrementa, además de que se presenta a edades más tempranas. ⁽¹³⁾ Otro punto importante es que la mayoría de las personas que tienen este padecimiento lo desconocen, esto hace que el sector salud aumente su interés hacia la prevención y diagnóstico de dicha enfermedad. Pero también surge la necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

De esta necesidad se origina un grupo de investigadores en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, basada en los estudios realizados en China en los años 70's sobre la Changrolina con lo que se logran sintetizar por medio de asistencia computacional los compuestos LQM 300's y LQM 400's, los cuales se cree que presentan un efecto antihipertensivo. Apoyando dicha investigación la doctora Luisa Martínez Aguilar, responsable del Laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en la misma institución, desarrolló un método para evaluar la actividad biológica de dichos compuestos. ⁽¹⁴⁾

La evaluación de los compuestos se ha realizado tanto en cepas de rata normotensa como en cepas de rata hipertensa espontánea para analizar si la respuesta se ve afectada de una cepa a otra y con ello continuar evaluando otros factores como son la concentración, el tipo de tejido, órgano, entre otros a manera de que se puedan manipular todos estos

factores con el fin de obtener un resultado satisfactorio al emplear dichos compuestos. ⁽⁷⁾

Cuando se logran diseñar nuevos fármacos es importante caracterizarlos, ya que al conocer la relación que hay entre su estructura química con la actividad biológica que presentan, se puede establecer un tratamiento terapéutico más efectivo y con ello disminuir los efectos adversos durante la terapia. Para lograrlo, muchos estudios realizados a los nuevos fármacos van encaminados en conocer su mecanismo de acción, para deducir las interacciones presentes entre el fármaco y los receptores del organismo.

Uno de los métodos para estudiar las interacciones fármaco – receptor es a través de la respuesta biológica obtenida en un organismo completo (*in vivo*) o en órganos aislados específicos (*in vitro*). ⁽⁷⁾ Éste último siendo el método utilizado en el presente trabajo en el cual se empleó una preparación aislada de aorta, tanto torácica como abdominal. La aorta torácica es la que recibe mayor presión desde el corazón y la aorta abdominal es la que irriga a los órganos, por lo que sus propiedades elásticas podrían variar, por ello es que en el estudio se emplean ambas porciones de la aorta.

La aorta es la arteria más importante del cuerpo, la cual posee tres capas: una interior formada por tejido endotelial, una intermedia constituida por fibras elásticas y células de músculo liso en las cuales se encuentran localizados los receptores α_1 adrenérgicos y una exterior que presenta fibras de colágeno y elastina. ⁽²⁹⁾

Debido a que la Fenilefrina lleva a cabo una sustitución en la posición 3 del anillo de benceno y en la cadena lateral de etilamina por un grupo hidroxilo (OH^-) respectivamente, actúa como un agonista adrenérgico ya que

adquiere la capacidad de diferenciar a los receptores α_1 , por ello es que la Fenilefrina genera una respuesta específica en la aorta que se refleja en una vasoconstricción. ⁽²⁷⁾

Cuando se presenta una interacción fármaco – receptor lo que suele interesar es la respuesta biológica, que en este caso sería el aumento en la contracción o la relajación de la aorta (torácica y abdominal), lo cual se puede observar por medio de curvas Concentración – Respuesta. Al analizar dichas curvas se podrá inferir si los compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) presentan un antagonismo a la Fenilefrina al producir una vasodilatación y en caso contrario, se concluirá que el compuesto potencia el efecto vasoconstrictor de la Fenilefrina sobre los receptores α_1 adrenérgicos.

Para los compuestos LQM 313, LQM 318, LQM 335, LQM 336, LQM 352 y LQM 401 podemos observar que disminuyen la contracción tanto en la aorta torácica como en la aorta abdominal de manera significativa, aunque el más eficaz fue el LQM 318. Por otra parte los compuestos LQM 341 y LQM 345 tienden a incrementar la contracción en la aorta tanto en la porción torácica como en la abdominal.

En cuanto a los compuestos LQM 314 y LQM 324 se puede ver que abaten la contracción, por lo que se propone que se disminuya la concentración de los compuestos para poder establecer su comportamiento, aunque es claro que disminuyen la contracción, sólo que son más potentes ya que se requiere menor concentración de ellos para lograr el efecto esperado.

Para conocer el tipo de antagonismo que presentan los compuestos LQM 300's y LQM 400's en relación a la Fenilefrina se emplea el método de doble recíproca. Partiendo de que el antagonismo competitivo es cuando el agonista y el antagonista se unen exactamente en el mismo lugar, por lo que no hay una disminución del efecto máximo pero se requiere incrementar en este caso la concentración de la Fenilefrina para revertir el efecto del antagonista, por ello es que se ve modificada la K_D , pero de todos los compuestos evaluados ninguno presenta este tipo de antagonismo.

Por otro lado, el antagonismo no competitivo es cuando el antagonista se une a un lugar muy relacionado con el receptor, pero no es el punto de unión del agonista, por lo que se observa una disminución progresiva del efecto máximo y el aumento de la concentración del agonista no consigue revertir el efecto del antagonista. Este tipo de antagonismo lo presentaron los compuestos LQM 313, LQM 318, LQM 335, LQM 336, LQM 352 y LQM 401 tanto en aorta torácica como en aorta abdominal, ya que observamos una disminución en la respuesta y al analizar las gráficas de doble recíproca podemos notar que la constante de disociación (K_D) no varía en cuanto al orden de magnitud, esto denota que los compuestos mencionados se acoplan a otro sitio fuera de donde se da la unión entre la Fenilefrina y los receptores α_1 .

La **tabla 5** muestra las estructuras químicas de los compuestos LQM. En base a lo observado el compuesto que presentó mayor eficacia fue el compuesto tiomorfolínico LQM 318, esto se atribuye a que a pesar de sólo tener un sustituyente OH, éste no presenta impedimento estérico, pero dicho sustituyente no logra que el compuesto sea muy potente, ya que requiere de concentraciones más elevadas para disminuir la contracción (a partir de 10^{-9} M).

En el caso del compuesto LQM 313 el poseer dos anillos de morfina no le ayuda a incrementar su efecto vasodilatador, lo cual puede deberse a que sólo tiene un sustituyente OH y esto se ve reflejado en que para notar una disminución en la contracción de la aorta requiere de concentraciones más elevadas (a partir de 10^{-8} M). Para el compuesto LQM 352 al ser también dimorfolínico, muestra un comportamiento similar al compuesto LQM 313, pero es más potente ya que presenta la disminución en la contracción a menor concentración (10^{-9} M) ya que posee dos sustituyentes OH en su estructura en comparación con el compuesto LQM 313 que sólo presentaba un sustituyente OH.

Los compuestos piperidínicos LQM 335 y LQM 336 presentan un comportamiento muy similar aunque el compuesto LQM 335 es dipiperidínico y posee dos sustituyentes OH y el compuesto LQM 336 es monopiperidínico y posee un sustituyente OH. Lo que ayuda al compuesto LQM 336 es que al tener en su estructura un grupo funcional éster mejora su carácter hidrofílico y el ácido carboxílico podría estar mejorando la interacción con los receptores. En cambio, a pesar de que el compuesto LQM 336 posee dos sustituyentes OH parece ser que los anillos de piperidina no favorecen el efecto vasodilatador.

El compuesto tiomorfolínico LQM 401 también presenta un buen efecto vasodilatador y esto puede deberse a que los dos anillos de tiomorfolina y la presencia de un sustituyente OH incrementen la afinidad por el receptor, además presenta en su estructura cobre, por lo que también podría presentar características cardioprotectoras.

Los compuestos LQM 341 y LQM 345 mostraron una potenciación del efecto vasoconstrictor de la Fenilefrina, por ello es que no se llevó a cabo el

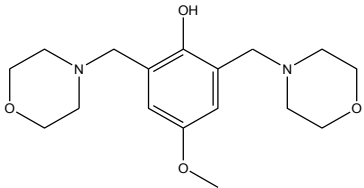
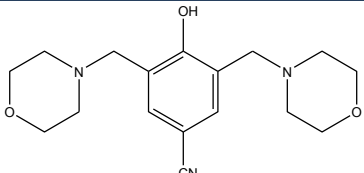
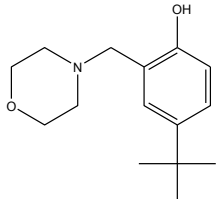
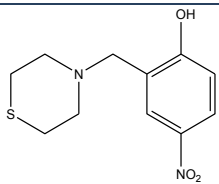
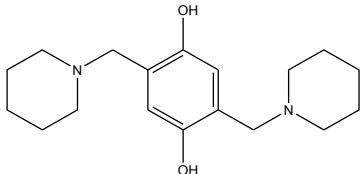
método de doble recíproca. El compuesto morfólico LQM 341 posee una amina secundaria y un sustituyente OH pero ello no le está favoreciendo a que se presente el efecto esperado. En el caso del compuesto dipiperidínico LQM 345, como ya se ha mencionado anteriormente el anillo de piperidina no ayuda a que se presente el efecto vasodilatador. En base a lo anterior podemos notar que las características más importantes que determinan la afinidad y potencia de los compuestos son el número y localización de los sustituyentes OH en el anillo de benceno y el tipo de sustituyente en el nitrógeno del grupo amino. ⁽³⁾

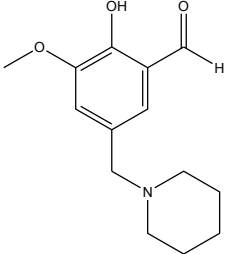
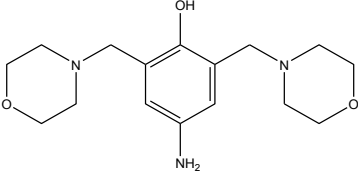
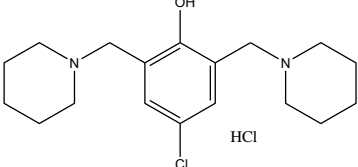
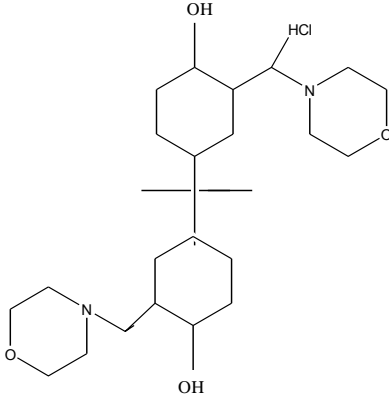
Debido a que el antagonismo que presentan los compuestos LQM 300's y LQM 400's es de tipo no competitivo en presencia de Fenilefrina, se infiere que dichos compuestos no se unen específicamente a receptores α_1 -adrenérgicos ya que la Fenilefrina como ya se ha mencionado es un agonista específico de dichos receptores, por lo que uno de los posibles mecanismos de acción que llevan a cabo los compuestos es el bloqueo de los canales β -adrenérgicos que como sabemos se localizan tanto en corazón como en músculo liso, además de que tanto los receptores α como los receptores β adrenérgicos se encuentran en la membrana celular y ambos se asocian a proteínas G. Así como también es posible que el bloqueo que se lleva a cabo sea de los canales α_2 -adrenérgicos que igualmente se asocian a proteínas G.

Tomando en cuenta lo mencionado anteriormente se sugiere emplear la metodología experimental realizada en el presente trabajo sustituyendo a la Fenilefrina por Clonidina, dicho fármaco es un agonista α_2 -adrenérgico o Isoproterenol que es un agonista tanto para β_1 como para β_2 -adrenérgico, ya que nos ayudaría a saber si la suposición en cuanto al mecanismo de

acción de los compuestos LQM 300's y LQM 400's es certera, en caso de no ser así, descartaríamos otro posible mecanismo de acción.

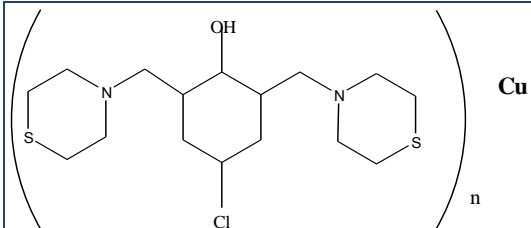
Tabla 1. Muestra la clasificación y estructura química de los compuestos empleados en el presente trabajo.

Naturaleza	Clave	Estructura Química
Dimorfolínico	LQM 313	
Dimorfolínico	LQM 314	
Monotiomorfolínico	LQM 318	
Monotiomorfolínico	LQM 324	
Dipiperidínico	LQM 335	

<p>Monopiperidínico</p>	<p>LQM 336</p>	
<p>Dimorfolínico</p>	<p>LQM 341</p>	
<p>Dipiperidínico</p>	<p>LQM 345</p>	
<p>Dimorfolínico</p>	<p>LQM 352</p>	

Ditiomorfolínico

LQM 401



8. CONCLUSIONES

Se aplicó el modelo de órgano aislado de aorta torácica y abdominal de rata hipertensa espontánea (SHR) para determinar si los compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) disminuyen la contracción muscular producida con Fenilefrina.

En base a los resultados obtenidos experimentalmente y a las gráficas realizadas se concluye que:

- ✓ Los compuestos LQM 300's y LQM 400's presentan un efecto muy similar tanto en aorta torácica como en abdominal.
- ✓ Ningún compuesto LQM 300's ni LQM 400's presentó un antagonismo de tipo competitivo al receptor adrenérgico α_1 .
- ✓ Los compuestos evaluados LQM 300's y LQM 400's presentaron un antagonismo de tipo no competitivo, lo que significa que el mecanismo de acción de estos compuestos no es sobre el sistema α_1 adrenérgico.
- ✓ El compuesto LQM 318 mostró una mayor eficacia en la disminución de la contracción presentando un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 .
- ✓ El compuesto LQM 335 presenta un antagonismo de tipo no competitivo para aorta abdominal y la tendencia es la misma para aorta torácica, por lo que se sugiere aumentar las concentraciones del compuesto para así determinar el efecto antagónico en el caso de la aorta torácica.
- ✓ Los compuestos LQM 336 y LQM 401 muestran la tendencia a un antagonismo de tipo no competitivo, por lo que se propone

aumentar las concentraciones de los compuestos para así determinar el efecto antagónico.

- ✓ Los compuestos LQM 341 y LQM 345 tienden a provocar un aumento en la contracción tanto de la aorta torácica como de la abdominal.

Los compuestos LQM 314 y LQM 324 abaten por completo la contracción, por lo que se sugiere que se realice el experimento a menores concentraciones de dichos compuestos para así determinar el efecto antagónico.

9. REFERENCIAS

- 1) Albert, Cabrera Marco J; Martínez, Acosta Lina; Maure, Barcia Javier; Peña, Velázquez Adolfo; Reyes, Expósito Arelys; Rodríguez, Crespo Ingrid; Orbay, Araña Ma. de la Concepción. 2007. “Nociones Generales sobre la Farmacología de los Receptores y del Sistema Nervioso”. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas Comandante Manuel Fajardo. págs. 4 – 11.
- 2) Castillo, García Patricia Tamara. 2008. “Determinación del efecto de 6 compuestos Morfolínicos (LQM 308, LQM 309, LQM 310, LQM 312, LQM 313 y LQM 314) y 6 compuestos Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320, LQM 321, LQM 324 y LQM 332) sobre la contracción de la aurícula derecha de rata Wistar macho joven”. FES Cuautitlán. págs. 10 – 14, 21 – 23, 45 – 48.
- 3) Cortés, Inclán Silvia Jemimah. 2007. “Evaluación del efecto de los compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos sobre la contracción del músculo papilar izquierdo y la tira de ventrículo derecho de corazón de rata Wistar”. FES Cuautitlán. págs. 47 – 52, 57 – 59.
- 4) Florez, Jesús. 1997. “Farmacología humana”. 3a ed. Ed. Masson, S. A. Barcelona, España. págs. 7 – 16, 249 – 251, 261 – 266.
- 5) Gal, Iglesias Beatriz; López, Gallardo Meritxell; Martín, Velasco Ana Isabel; Prieto, Montalvo Julio. 2001. “Bases de la Fisiología Humana”. Ed. Tébar. España. págs. 143 – 145, 151 – 152.

- 6) Gennaro, Alfonso. 2003. “Remington. Farmacia”. Tomo II. Ed. Panamericana. Madrid, España. pág. 1541.
- 7) Gutiérrez, Rojo Itzel Fabiana. 2007. “Determinación del efecto de los compuestos Tiomorfolínicos LQM 318, LQM 319, LQM 320 y LQM 322 y del compuesto Morfolínico LQM 301 en aorta torácica y abdominal de rata Wistar normotensa”. FES Cuautitlán. págs. 12 – 13, 54 – 59, 64 – 66.
- 8) Hardman, Limbird & Gilman. 2002. “Goodman & Gilman, las Bases Farmacológicas de la Terapéutica”. Vol I. 10a ed. Ed. McGraw Hill. México, D.F. págs. 31 – 44. 741 – 742.
- 9) Hernández, Ayazo Helí; Bello, Espinosa Ariel; Coronado, Daza Jorge; Arteta, Arteta Donald; Daza, Jaime. 1998. “Hipertensión Arterial. Guías de Práctica Clínica basadas en la Evidencia”. Proyecto ISS – ASCOFAME.
- 10) Kalant, Harold; Roschlau, Walter H. E. 2002. “Principios de Farmacología Médica”. 6a ed. Ed. Oxford University Press. México, D.F. págs. 90 – 93, 141, 143, 165 – 168, 433 – 439, 477 – 482.
- 11) Mancia, Giuseppe y colabs. 2007. “Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007”. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).

- 12) Opie, Lionel H; Gersh, Bernard J. 2005. "Fármacos en cardiología". 5a ed. Ed. McGraw Hill. págs. 231 – 257.
- 13) Rosas, Peralta Martín; Lara, Esqueda Agustín; Pastelín, Hernández Gustavo; Velázquez, Monroy Oscar; Martínez, Reding Jesús; Méndez, Ortiz Arturo; Lorenzo, Negrete J. Antonio; Lomelí, Estrada Catalina; González, Hermosillo Antonio; Herrera, Acosta Jaime; Tapia, Conyer Roberto; Attie, Fause. 2005. "Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): Consolidación Mexicana de los Factores de Riesgo Cardiovascular. Cohorte Nacional de Seguimiento". Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México, D.F.
- 14) Santiago, Valencia G; Hernández, Cruz A; López, Jiménez N. I; Torres, Castañeda L. A; Martínez, Aguilar L; Anguiano, E. Ángeles. 2006. "Determinación del efecto temporal hipotensor de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos en rata hipertensa espontánea". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Edo. de México, México.
- 15) Torres, Salazar B; Martínez, Ramírez M; Moreno, Flores C. 2000. "Perfil de riesgo cardiovascular: base para la prescripción razonada en hipertensión arterial". Unidad de Medicina Familiar No. 28 Instituto del Seguro Social. México, D.F.
- 16) Tórtora, J. Gerard; Grabowsky, Reynolds Sandra. 2003. "Principios de Anatomía y Fisiología". 9a ed. Ed. Oxford University Press. México, D.F. págs. 649 – 651.

- 17)** Velázquez, A. Ma; Martínez, L; Abrego, V; Balboa; M. A; Torre, L. A; Camacho, B; Díaz-Barriga, S; Romero, A; López-Castañares, R; Ángeles, E. 2007. “Synthesis and antihypertensive effects of new methylthiomorpholinphenol derivates”. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Edo. de México, México.
- 18)** Baños, J.E. & Farré, M. 2002. Principios de Farmacología Clínica: Bases científicas de la utilización de medicamentos. Ed. Masson. Elsevier, España. págs. 58 – 67. Obtenido de Google el día 17 de abril del 2009.
http://books.google.com.mx/books?id=AfgSb8rPQ7QC&pg=PA65&pg=PA65&dq=antagonismo+competitivo+y+no+competitivo&source=bl&ots=8zZ0W919I3&sig=jz0Hz0-a1fe5GMVvj0V8v9Gcslk&hl=es&ei=shn6ScvDF4TIMpj5-b8E&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=7
- 19)** Chapuis, T. Barriguete, J.A Cheron, P. Hernández, M. Vieyra, A & García, M. 2006. Hipertensión arterial: diagnóstico y tratamiento. Enlaces Médicos Francia – México. Obtenido de Google el día 20 de abril del 2009.
http://www.insp.mx/Portal/Centros/cenidsp/pdf/boletinffmm_1.pdf
- 20)** Fernández, C.M. & Gallego, C. 1995. Utilidad Terapéutica de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. Servicio de Farmacia, Hospital Regional Carlos Haya. Málaga, España. Obtenido de Google el día 16 de abril del 2009.
http://www.sefh.es/revistas/vol19/n1/3_9.PDF

- 21)** Gado, F. 1992. Bases Teóricas de la Interacción Fármaco – Receptor. Tratamiento y Representación Gráfica de los Datos. Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Alcalá de Henares. España. Obtenido de Google el día 22 de abril del 2009.
http://www2.uah.es/farmamol/Public/PDF_files/Bases_inter_FR.pdf
- 22)** Hartman, I. Cátedra de Farmacología. Obtenido de Google el día 28 de abril del 2009.
http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas2do/farmacologia_hta1.pdf
- 23)** Lavilla, F. 2008. Hipertensión arterial: descripción y clasificación. Clínica Universidad de Navarra. Obtenido de Google el día 23 de abril del 2009.
<http://www.cun.es/areadesalud/enfermedades/sistema-nefro-urinario/hipertension-arterial-descripcion-y-clasificacion/>
- 24)** Velasco, M.A. 2001. Compendio de Farmacología General. Ed. Díaz de Santos. España. págs. 186 – 197. Obtenido de Google el día 19 de abril del 2009.
http://books.google.com.mx/books?id=hiJ04Fz5xugC&pg=PA189&lp_g=PA189&dq=grafica+dobles+reciproca&source=bl&ots=ElcyHGExwS&sig=yKgdu3Vrgla0zy85d1ewvJT9TgQ&hl=es&ei=_iv9SbKSGYHuMui8lc8E&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=10#PPA187,M1
- 25)** 2004. Fenilefrina. Vademecum. Obtenido de Google el día 19 de abril del 2009.

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f007.htm>

- 26)** 2005. Tratamiento del Paciente con Hipertensión Arterial Sistémica. Programa de Actualización Continua para Cardiología. Obtenido de Google el día 25 de abril del 2009.

<http://www.drscope.com/pac/cardiologia/a4/index.htm>

- 27)** 2009. Agonista adrenérgico. Wikipedia. Obtenido de Google el día 22 de abril del 2009.

http://es.wikipedia.org/wiki/Agonista_adren%C3%A9rgico

- 28)** 2009. Receptor adrenérgico. Wikipedia. Obtenido de Google el día 18 de abril del 2009.

http://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_adren%C3%A9rgico

- 29)** 2009. Vaso sanguíneo. Wikipedia. Obtenido de Google el día 24 de abril del 2009.

http://es.wikipedia.org/wiki/Vaso_sangu%C3%ADneo

ANEXO I. Análisis ANOVA ⁽⁷⁾

A continuación se muestran las tablas del análisis de varianza para cada compuesto. En dicho análisis se puede observar si el resultado obtenido es significativo para cada estudio, por lo cual se plantean las siguientes hipótesis:

H₀: El valor de las medias para la curva control de Fenilefrina es igual a los valores de las medias de las curvas Concentración – Respuesta.

H₁: El valor de las medias para la curva control de Fenilefrina es diferente a los valores de las medias de las curvas Concentración – Respuesta.

Tales hipótesis se comprobaron con los valores de F para una n = 5 y con una $\alpha = 0.05$ de significancia, considerando entonces que:

Si $F_{\text{exp}} < F_{\text{teórica}}$ **no se rechaza H₀**

Si $F_{\text{exp}} > F_{\text{teórica}}$ **se rechaza H₀**

Entonces:

Tabla 1. ANOVA PARA EL COMPUESTO 313 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 313	0,1180	0,1040	0,3240	0,8440	1,2100	1,3720	1,3900

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 313	7	5,362	0,766	0,335557333
1,0E-11	2	0,226666667	0,113333333	4,35556E-05
1,0E-10	2	0,268	0,134	0,0018
1,0E-9	2	0,939333333	0,469666667	0,042437556
1,0E-8	2	2,094666667	1,047333333	0,082688889
1,0E-7	2	2,864666667	1,432333333	0,098864222
1,0E-6	2	3,23	1,615	0,118098
1,0E-5	2	3,370666667	1,685333333	0,174443556

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,368064286	1	0,368064286	14,69206169	0,008628726	5,987377584
Columnas	5,636604825	6	0,939434138	37,49949354	0,000168484	4,283865714
Error	0,150311492	6	0,025051915			
Total	6,154980603	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 313

Tabla 2. ANOVA PARA EL COMPUESTO 313 EN AORTA ABDOMINAL

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 313	0,1580	0,1760	0,5520	0,9660	1,2600	1,3480	1,4180

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476

LQM 313	7	5,878	0,839714286	0,295564571
1,0E-11	2	0,353714286	0,176857143	0,000711184
1,0E-10	2	0,405285714	0,202642857	0,001419684
1,0E-9	2	1,380571429	0,690285714	0,038245878
1,0E-8	2	2,469571429	1,234785714	0,14449152
1,0E-7	2	3,250714286	1,625357143	0,266971684
1,0E-6	2	3,520857143	1,760428571	0,340194653
1,0E-5	2	3,642285714	1,821142857	0,325048327

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,762377786	1	0,762377786	12,89596953	0,01148874	5,987377584
Columnas	6,141225143	6	1,023537524	17,31360615	0,001497652	4,283865714
Error	0,354705143	6	0,059117524			
Total	7,258308071	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 313

Tabla 3. ANOVA PARA EL COMPUESTO 314 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 314	0,0744	0,0816	0,3336	0,6192	0,7320	0,8520	0,9456

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 314	7	3,638400444	0,519771492	0,128607147
1,0E-11	2	0,183066667	0,091533333	0,000587102
1,0E-10	2	0,2456	0,1228	0,00339488
1,0E-9	2	0,948933333	0,474466667	0,039686836
1,0E-8	2	1,869866667	0,934933334	0,199375075
1,0E-7	2	2,386666671	1,193333335	0,425656885
1,0E-6	2	2,71000004	1,35500002	0,50601796
1,0E-5	2	2,926267067	1,463133533	0,535681088

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	1,139202672	1	1,139202672	11,96647424	0,013479485	5,987377584
Columnas	3,974018047	6	0,662336341	6,957349172	0,016293803	4,283865714
Error	0,571197154	6	0,095199526			
Total	5,684417873	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 314

Tabla 4. ANOVA PARA EL COMPUESTO 314 EN AORTA ABDOMINAL

	<i>Contracción (g)</i>						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 314	0,0864	0,1104	0,1560	0,2520	0,2568	0,2040	0,1848

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 314	7	1,250400444	0,178628635	0,004308207

1,0E-11	2	0,282114286	0,141057143	0,005974807
1,0E-10	2	0,339685714	0,169842857	0,007066907
1,0E-9	2	0,984571429	0,492285714	0,226176163
1,0E-8	2	1,755571429	0,877785714	0,78321552
1,0E-7	2	2,24751429	1,123757145	1,503229368
1,0E-6	2	2,376857183	1,188428591	1,938199146
1,0E-5	2	2,409086114	1,204543057	2,079750174

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	4,451764439	1	4,451764439	12,76889677	0,011736579	5,987377584
Columnas	2,656544454	6	0,442757409	1,269951213	0,389555684	4,283865714
Error	2,091847645	6	0,348641274			
Total	9,200156538	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 314

Tabla 5. ANOVA PARA EL COMPUESTO 318 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 318	0,2180	0,1880	0,2780	0,4240	0,6920	0,7480	0,8340

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 318	7	3,382	0,483142857	0,073310476
1,0E-11	2	0,326666667	0,163333333	0,005976889
1,0E-10	2	0,352	0,176	0,000288
1,0E-9	2	0,893333333	0,446666667	0,056896889
1,0E-8	2	1,674666667	0,837333333	0,341688889
1,0E-7	2	2,346666667	1,173333333	0,463363556
1,0E-6	2	2,606	1,303	0,61605
1,0E-5	2	2,814666667	1,407333333	0,657422222

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	1,290178571	1	1,290178571	9,091015684	0,023544305	5,987377584
Columnas	3,361927302	6	0,560321217	3,9482046	0,059540436	4,283865714
Error	0,851507873	6	0,141917979			
Total	5,503613746	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 318

Tabla 6. ANOVA PARA EL COMPUESTO 318 EN AORTA ABDOMINAL

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 318	0,1820	0,1820	0,3320	0,6640	0,9820	1,1480	1,2600

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 318	7	4,75	0,678571429	0,210663619

1,0E-11	2	0,377714286	0,188857143	9,40408E-05
1,0E-10	2	0,411285714	0,205642857	0,001117969
1,0E-9	2	1,160571429	0,580285714	0,123291592
1,0E-8	2	2,167571429	1,083785714	0,352440092
1,0E-7	2	2,972714286	1,486357143	0,508752255
1,0E-6	2	3,320857143	1,660428571	0,525166082
1,0E-5	2	3,484285714	1,742142857	0,464923469

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	1,379716071	1	1,379716071	13,88814127	0,009774918	5,987377584
Columnas	5,390455143	6	0,89840919	9,043334358	0,008455554	4,283865714
Error	0,596069429	6	0,099344905			
Total	7,366240643	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 318

Tabla 7. ANOVA PARA EL COMPUESTO 324 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 324	0,2540	0,2500	0,2000	0,2100	0,2100	0,2640	0,7340

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,09028571	0,62892872
LQM 324	7	2,122	0,30314286	0,03673314
1,0E-11	2	0,36266667	0,18133333	0,01056089
1,0E-10	2	0,414	0,207	0,003698
1,0E-9	2	0,81533333	0,40766667	0,08625089
1,0E-8	2	1,46066667	0,73033333	0,54149356
1,0E-7	2	1,86466667	0,93233333	1,04353089
1,0E-6	2	2,122	1,061	1,270418
1,0E-5	2	2,71466667	1,35733333	0,77708889

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	2,16857857	1	2,16857857	8,31689548	0,02791499	5,98737758
Columnas	2,42950863	6	0,40491811	1,552935	0,30320955	4,28386571
Error	1,56446254	6	0,26074376			
Total	6,16254975	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 324

Tabla 8. ANOVA PARA EL COMPUESTO 324 EN AORTA ABDOMINAL

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 324	0,0220	0,0420	0,0140	0,0120	0,0240	0,1500	0,5980

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 324	7	0,862	0,123142857	0,046186476

1,0E-11	2	0,217714286	0,108857143	0,015088327
1,0E-10	2	0,271285714	0,135642857	0,017537969
1,0E-9	2	0,842571429	0,421285714	0,331763306
1,0E-8	2	1,515571429	0,757785714	1,112392663
1,0E-7	2	2,014714286	1,007357143	1,933982541
1,0E-6	2	2,322857143	1,161428571	2,04597551
1,0E-5	2	2,822285714	1,411142857	1,322402612

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	4,900577786	1	4,900577786	15,65208789	0,007483645	5,987377584
Columnas	3,121096571	6	0,520182762	1,661425787	0,276425404	4,283865714
Error	1,878565143	6	0,31309419			
Total	9,9002395	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 324

Tabla 9. ANOVA PARA EL COMPUESTO 335 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 335	0,1340	0,1780	0,3160	0,7340	1,0460	1,2200	1,3080

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 335	7	4,936	0,705142857	0,250174476
1,0E-11	2	0,242666667	0,121333333	0,000320889
1,0E-10	2	0,342	0,171	9,8E-05
1,0E-9	2	0,931333333	0,465666667	0,044800222
1,0E-8	2	1,984666667	0,992333333	0,133472222
1,0E-7	2	2,700666667	1,350333333	0,185237556
1,0E-6	2	3,078	1,539	0,203522
1,0E-5	2	3,288666667	1,644333333	0,226240222

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,519172571	1	0,519172571	11,34726796	0,01506905	5,987377584
Columnas	5,000100635	6	0,833350106	18,21407268	0,001301984	4,283865714
Error	0,27451854	6	0,04575309			
Total	5,793791746	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 335

Tabla 10. ANOVA PARA EL COMPUESTO 335 EN AORTA ABDOMINAL

	<i>Contracción (g)</i>						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 335	0,1000	0,1420	0,4440	1,1700	1,5540	1,8000	1,8740

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 335	7	7,084	1,012	0,598997333

1,0E-11	2	0,295714286	0,147857143	0,004580612
1,0E-10	2	0,371285714	0,185642857	0,003809398
1,0E-9	2	1,272571429	0,636285714	0,073947592
1,0E-8	2	2,673571429	1,336785714	0,055634949
1,0E-7	2	3,544714286	1,772357143	0,095359684
1,0E-6	2	3,972857143	1,986428571	0,069511224
1,0E-5	2	4,098285714	2,049142857	0,061350041

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,303408643	1	0,303408643	29,94910151	0,001554163	5,987377584
Columnas	8,255742	6	1,375957	135,8190574	3,86177E-06	4,283865714
Error	0,060784857	6	0,01013081			
Total	8,6199355	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 335

Tabla 11. ANOVA PARA EL COMPUESTO 336 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 336	0,0580	0,0600	0,2560	0,6260	0,9140	1,1580	1,2580

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 336	7	4,33	0,618571429	0,257480952
1,0E-11	2	0,166666667	0,083333333	0,001283556
1,0E-10	2	0,224	0,112	0,005408
1,0E-9	2	0,871333333	0,435666667	0,064560222
1,0E-8	2	1,876666667	0,938333333	0,195104222
1,0E-7	2	2,568666667	1,284333333	0,274293556
1,0E-6	2	3,016	1,508	0,245
1,0E-5	2	3,238666667	1,619333333	0,261123556

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,778800286	1	0,778800286	17,43759543	0,005840488	5,987377584
Columnas	5,050485206	6	0,841747534	18,8470051	0,001184405	4,283865714
Error	0,267972825	6	0,044662138			
Total	6,097258317	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 336

Tabla 12. ANOVA PARA EL COMPUESTO 336 EN AORTA ABDOMINAL

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 336	0,0940	0,1480	0,9060	1,3700	1,6880	1,8540	1,9300

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 336	7	7,99	1,141428571	0,603336952

1,0E-11	2	0,289714286	0,144857143	0,005172898
1,0E-10	2	0,377285714	0,188642857	0,003303684
1,0E-9	2	1,734571429	0,867285714	0,002997592
1,0E-8	2	2,873571429	1,436785714	0,008920663
1,0E-7	2	3,678714286	1,839357143	0,045817969
1,0E-6	2	4,026857143	2,013428571	0,050834939
1,0E-5	2	4,154285714	2,077142857	0,043302041

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,0952875	1	0,0952875	8,787348826	0,025140944	5,987377584
Columnas	8,277502286	6	1,379583714	127,2242774	4,68808E-06	4,283865714
Error	0,065062286	6	0,010843714			
Total	8,437852071	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 336

Tabla 13. ANOVA PARA EL COMPUESTO 341 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 341	0,2360	0,3060	0,4900	1,1820	1,6920	1,8620	2,2280

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 341	7	7,996	1,142285714	0,657788571
1,0E-11	2	0,344666667	0,172333333	0,008106889
1,0E-10	2	0,47	0,235	0,010082
1,0E-9	2	1,105333333	0,552666667	0,007854222
1,0E-8	2	2,432666667	1,216333333	0,002357556
1,0E-7	2	3,346666667	1,673333333	0,000696889
1,0E-6	2	3,72	1,86	8E-06
1,0E-5	2	4,208666667	2,104333333	0,030586889

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,009464	1	0,009464	1,130514803	0,32857417	5,987377584
Columnas	7,670075302	6	1,278345884	152,7038192	2,72708E-06	4,283865714
Error	0,050228444	6	0,008371407			
Total	7,729767746	13				

Se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 341

Tabla 14. ANOVA PARA EL COMPUESTO 341 EN AORTA ABDOMINAL

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 341	0,1280	0,1440	0,4020	1,4600	2,3120	2,6900	1,7280

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 341	7	8,864	1,266285714	1,112232571

1,0E-11	2	0,323714286	0,161857143	0,002292612
1,0E-10	2	0,373285714	0,186642857	0,003636827
1,0E-9	2	1,230571429	0,615285714	0,090981592
1,0E-8	2	2,963571429	1,481785714	0,000949235
1,0E-7	2	4,302714286	2,151357143	0,051612255
1,0E-6	2	4,862857143	2,431428571	0,133718367
1,0E-5	2	3,952285714	1,976142857	0,123149755

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,005640071	1	0,005640071	0,084453158	0,781134199	5,987377584
Columnas	10,99523771	6	1,832539619	27,44003502	0,000412114	4,283865714
Error	0,400700571	6	0,066783429			
Total	11,40157836	13				

Se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 341

Tabla 15. ANOVA PARA EL COMPUESTO 345 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 345	0,0680	0,1560	0,5200	1,6980	2,3920	2,7120	2,7800

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 345	7	10,326	1,475142857	1,45920781
1,0E-11	2	0,176666667	0,088333333	0,000826889
1,0E-10	2	0,32	0,16	3,2E-05
1,0E-9	2	1,135333333	0,567666667	0,004544222
1,0E-8	2	2,948666667	1,474333333	0,100053556
1,0E-7	2	4,046666667	2,023333333	0,271830222
1,0E-6	2	4,57	2,285	0,364658
1,0E-5	2	4,760666667	2,380333333	0,319466889

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,518402571	1	0,518402571	5,728108091	0,053780318	5,987377584
Columnas	11,98580997	6	1,997634995	22,07294062	0,000762115	4,283865714
Error	0,543009206	6	0,090501534			
Total	13,04722175	13				

Se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 345

Tabla 16. ANOVA PARA EL COMPUESTO 345 EN AORTA ABDOMINAL

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 345	0,0540	0,1100	0,4360	1,5140	2,4880	2,8720	2,6400

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 345	7	10,114	1,444857143	1,54869181

1,0E-11	2	0,249714286	0,124857143	0,010041469
1,0E-10	2	0,339285714	0,169642857	0,007114541
1,0E-9	2	1,264571429	0,632285714	0,077056163
1,0E-8	2	3,017571429	1,508785714	5,43776E-05
1,0E-7	2	4,478714286	2,239357143	0,123646541
1,0E-6	2	5,044857143	2,522428571	0,244400367
1,0E-5	2	4,864285714	2,432142857	0,086409184

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,067068643	1	0,067068643	0,835479114	0,395938036	5,987377584
Columnas	13,53303971	6	2,255506619	28,09701511	0,000385294	4,283865714
Error	0,481654	6	0,080275667			
Total	14,08176236	13				

Se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 345

Tabla 17. ANOVA PARA EL COMPUESTO 352 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 352	0,1100	0,1040	0,1440	0,4820	0,9020	1,1160	1,2540

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 352	7	4,112	0,587428571	0,248674286
1,0E-11	2	0,218666667	0,109333333	8,88889E-07
1,0E-10	2	0,268	0,134	0,0018
1,0E-9	2	0,759333333	0,379666667	0,111077556
1,0E-8	2	1,732666667	0,866333333	0,295424222
1,0E-7	2	2,556666667	1,278333333	0,283253556
1,0E-6	2	2,974	1,487	0,275282
1,0E-5	2	3,234666667	1,617333333	0,264022222

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,885028571	1	0,885028571	15,3547774	0,007815326	5,987377584
Columnas	4,919786159	6	0,81996436	14,22594776	0,002561239	4,283865714
Error	0,345831873	6	0,057638646			
Total	6,150646603	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 352

Tabla 18. ANOVA PARA EL COMPUESTO 352 EN AORTA ABDOMINAL

	<i>Contracción (g)</i>						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 352	0,1080	0,0920	0,4180	1,0840	1,4780	1,7200	1,8500

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 352	7	6,75	0,964285714	0,571060571

1,0E-11	2	0,303714286	0,151857143	0,003846898
1,0E-10	2	0,321285714	0,160642857	0,009423684
1,0E-9	2	1,246571429	0,623285714	0,084284449
1,0E-8	2	2,587571429	1,293785714	0,088020092
1,0E-7	2	3,468714286	1,734357143	0,131437969
1,0E-6	2	3,892857143	1,946428571	0,102539796
1,0E-5	2	4,074285714	2,037142857	0,070044898

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,409716071	1	0,409716071	30,77420722	0,001449519	5,987377584
Columnas	8,069024571	6	1,344837429	101,0121608	9,28189E-06	4,283865714
Error	0,079881714	6	0,013313619			
Total	8,558622357	13				

Se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 352

Tabla 19. ANOVA PARA EL COMPUESTO 401 EN AORTA TORÁCICA

	Contracción (g)						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1087	0,1640	0,6153	1,2507	1,6547	1,8580	1,9807
LQM 401	0,0960	0,1140	0,1540	0,4240	0,9940	1,2560	1,4360

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Control	7	7,632	1,090285714	0,62892872
LQM 401	7	4,474	0,639142857	0,33230781
1,0E-11	2	0,204666667	0,102333333	8,02222E-05
1,0E-10	2	0,278	0,139	0,00125
1,0E-9	2	0,769333333	0,384666667	0,106414222
1,0E-8	2	1,674666667	0,837333333	0,341688889
1,0E-7	2	2,648666667	1,324333333	0,218240222
1,0E-6	2	3,114	1,557	0,181202
1,0E-5	2	3,416666667	1,708333333	0,148330889

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,712354571	1	0,712354571	15,00473696	0,008231521	5,987377584
Columnas	5,482567302	6	0,913761217	19,2470818	0,0011173	4,283865714
Error	0,284851873	6	0,047475312			
Total	6,479773746	13				

No se rechaza H_0 para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM 401

Tabla 20. ANOVA PARA EL COMPUESTO 401 EN AORTA ABDOMINAL

	<i>Contracción (g)</i>						
[M]	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06	1,00E-05
Control	0,1957	0,2293	0,8286	1,5036	1,9907	2,1729	2,2243
LQM 401	0,0940	0,1020	0,2400	0,8440	1,3940	1,6680	1,8080

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Control	7	9,145	1,306428571	0,787090476
LQM 401	7	6,15	0,878571429	0,563380952

1,0E-11	2	0,289714286	0,144857143	0,005172898
1,0E-10	2	0,331285714	0,165642857	0,008100827
1,0E-9	2	1,068571429	0,534285714	0,173208163
1,0E-8	2	2,347571429	1,173785714	0,217517235
1,0E-7	2	3,384714286	1,692357143	0,178033969
1,0E-6	2	3,840857143	1,920428571	0,127440367
1,0E-5	2	4,032285714	2,016142857	0,086646898

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,640716071	1	0,640716071	24,73739003	0,002517598	5,987377584
Columnas	7,947424286	6	1,324570714	51,14031604	6,85331E-05	4,283865714
Error	0,155404286	6	0,025900714			
Total	8,743544643	13				

Se rechaza H_0 para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM 401

ANEXO II. Método de Doble Recíproca ^(19, 21)

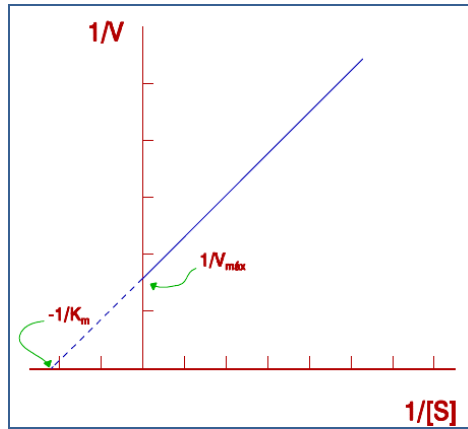


Figura 1. Gráfica teórica Doble Recíproca. (24)

La ecuación de Michaelis – Menten aplicable a la cinética enzimática es:

$$V = \frac{V_m(S)}{K_m + (S)}$$

en que V = velocidad de la reacción enzimática

V_m = velocidad máxima

(S) = concentración del sustrato

K_m = constante de Michaelis que se puede definir como la concentración molar de sustrato con la cual la velocidad de reacción enzimática es el 50 % de la velocidad máxima.

Empleando la expresión doble recíproca, la ecuación de Michaelis – Menten se transforma en una recta cuya ecuación es la siguiente:

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_m} \cdot \frac{1}{(S)} + \frac{1}{V_m}$$

Representada gráficamente la ecuación de la expresión doble recíproca puede observarse que la ordenada en el origen es el valor $1/V_m$ y la abscisa en el origen es $-1/K_m$. Como dos puntos definen una recta, haciendo dos determinaciones se obtienen los valores de $1/V_m$ y de $1/K_m$.

La relación Concentración efecto se puede expresar mediante la siguiente ecuación análoga a la de Michaelis – Menten:

$$E = \frac{E_m(A)}{K_A + (A)}$$

en que E = efecto del fármaco

E_m = efecto máximo

A = concentración molar del fármaco o agonista

K_A = constante de disociación o de afinidad del fármaco o agonista definida como:

“Concentración molar de agonista que produce una respuesta igual al 50 % de la respuesta máxima”. Su logaritmo cambiado de signo es el pD_2 .

Empleando la expresión doble recíproca se obtiene:

$$\frac{1}{E} = \frac{K_A}{E_m} \cdot \frac{1}{A} + \frac{1}{E_m}$$

en que $1/E_m$ es la ordenada en el origen y $-1/K_A$ es la abscisa en el origen.

La gráfica doble recíproca también se emplea para determinar el tipo de antagonismo, **competitivo** (fármaco capaz de unirse al receptor pero incapaz de producir respuesta, por lo que el efecto máximo es el mismo pero su constante de afinidad es diferente) o **no competitivo** (fármaco que evita la unión del agonista, por lo que el efecto máximo se reduce y la constante de afinidad es igual) (**Figura 17 y 18**)

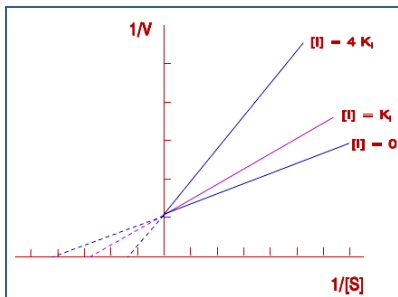


Figura 2. Antagonismo competitivo. (21)

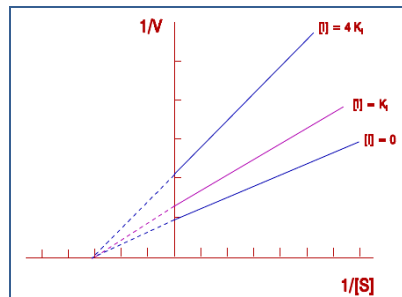


Figura 3. Antagonismo no competitivo. (21)