



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**

**“DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD HIPOTENSORA DE LOS  
COMPUESTOS MORFOLÍNICOS (LQM-302, LQM-312),  
TIOMORFOLÍNICOS (LQM-324, LQM-337) Y PIPERIDÍNICOS (LQM-  
335, LQM-336, LQM-344 Y LQM-345) EN RATA WISTAR  
ANESTESIADA”**

**T E S I S :**

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

**P R E S E N T A :**

**CÉSAR BRIONES BELTRÁN**

**ASESORES: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR  
QFB. MARIA ELIZABETH TAPIA LOPEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

U.N.A.M.  
CUALIDAD DE LOS ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

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

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

Determinación de la actividad hipotensora de los compuestos  
Morfolínicos (LOM-302, LOM-312), Tiomorfolínicos (LOM-324,  
LOM-337) y Piperidínicos (LOM-335, LOM-336, LOM-344 y LOM-345)  
en rata Wistar anestesiada.

que presenta el pasante: César Briones Beltrán  
con número de cuenta: 40 301179-5 para obtener el título de :  
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de Julio de 2008.

PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Dr. Enrique Ramón Angeles Anguiano	
SECRETARIO	MFC. Cecilia Hernández Barba	
PRIMER SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Jazmín Flores Monroy	

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, bajo la tutoría de la Dra. Luisa Martínez Aguilar. Con el apoyo de la Dirección General de asuntos del Personal Académico (DGAPA) - UNAM, los proyectos PAPIIT IN207705, proyecto PAPIME EN201004 y Cátedra de Investigación IN1-17.

## **Agradecimientos:**

A Jehová Dios por su bondad amorosa al brindarme la oportunidad de vivir, de existir y compartir lo maravillosa que es la vida a lado de mi mama y mis hermanos. Y darnos la esperanza de que esto sea para siempre.

A ti...que abriste el camino de mis pasos y lograste que mi mundo flote libre...gracias mama. Por el cariño, comprensión, entendimiento, porque me escuchas y estas aquí siempre que te he necesitado. Sin ti difícilmente estaría presentando este trabajo por que has sido un pilar indestructible en mi vida

A Oscar, Elizabeth y Elva, por acompañarme toda esta vida, brindándome su cariño y apoyo incondicional que, sin duda, a sido trascendental en cada etapa de mi vida. Y aunque a veces las cosas no son como deberían ser, saben que los quiero muchísimo y que estaremos juntos para siempre.

Mi mas amplio agradecimiento a Dra. Luisa Martínez Aguilar, cuyo invaluable apoyo e interés hicieron posible la realización de este proyecto, así como a QFB Elizabeth Tapia por su valiosa dirección y ayuda en la conclusión del mismo.

A mis entrañables amigos del pT: Beto, Bolillo, Bruno, Buho, Mona, Emerson, Estefany, Edith, Ana, Carlos, Hugo (el Hooligan), Sandra, Fabiola y Jun Carlos. Gracias por cada momento que compartimos y por los que quedan por vivir. Por que una amistad como la que tenemos dura toda la vida.

A mis amigos de la generación: Pilar, Rogger, Pedro, Leti, Angélica, Héctor, Itzmel, Dalila, Pame, José y Claudia. A mis amigos industriales: Miguel, Luis Miguel, Marcos y Alejandro les pareció mucho y valoro la oportunidad que me dieron de poderles conocer. En verdad les deseo un gran y maravilloso porvenir.

A todos los profesores que han contribuido en mi formación académica y profesional, gracias por sacar lo mejor de mí y enseñarme que la superación es una constante.

A la tierra que me convirtió en árbol y me hizo crecer hasta tocar el cielo, alimentando el mineral del alma. Gracias Abril Meilan, te quiero mucho y sabes que tu sola presencia me hace muy feliz.

A square image containing a handwritten signature in black ink. The signature is stylized and appears to read 'Caessar'.

Briones Beltrán Caessar

“el ombligo de la luna tiene que brillar en el universo”

## INDICE

INDICE DE TABLAS	I
INDICE DE FIGURAS	II
INDICE DE GRAFICAS	III
ABREVIATURAS	IV
1.- INTRODUCCION	1
2.- GENERALIDADES	3
2.1 Diseño de nuevos fármacos	3
2.1.1 Antecedentes históricos	3
2.1.2 Costo de innovación	4
2.1.3 Diseño racional	4
2.2 Sistema cardiovascular	5
2.2.1 Función del sistema cardiovascular	5
2.2.2 Anatomía y fisiología del Corazón	5
2.2.3 Anatomía de los vasos sanguíneo	8
2.2.4 Ciclo cardiaco	11
2.2.5 Mecanismos de regulación de la función cardiovascular	13
2.3 Hipertensión arterial	19
2.3.1 Definición de la hipertensión arteria	19
2.3.2 Control de la presión arterial	20
2.3.3 Etiología y tipos de hipertensión	20
2.3.4 Factores de riesgo	24
2.3.5 Efectos dañinos	24
2.3.6 Tratamiento	26
2.3.6.1 Tratamiento Farmacológico	26
2.3.6.2 Tratamiento No farmacológico	30
2.4 Compuestos morfólinicos, tiomorfólinicos y piperidinicos	31
3.- HIPÓTESIS	32
4.- OBJETIVOS	32
4.1 Objetivo general	32
4.2 Objetivos particulares	32
5.- DESARROLLO EXPERIMENTAL	33
5.1 Material y equipo	33
5.2 Metodología	34
6.- RESULTADOS	37
6.1 Determinación de las curvas dosis efecto	39
6.2 Determinación de la potencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfolinicos y piperidinicos evaluados	48
7.- ANÁLISIS DE RESULTADOS	55
8.- CONCLUSIONES	57
9. - REFERENCIAS	59
10. - ANEXO I	61

## INDICE DE TABLAS

Tabla	No. Página
1. Causas más frecuentes de HT secundaria.	22
2. Grados de hipertensión arterial según los valores de tensión en mayores de 18 años	23
3. Factores de riesgo relacionados con la presencia de HTA.	24
4. Clasificación de los bloqueantes adrenérgicos beta	27
5. Clasificación de los fármacos antagonistas de Ca <sup>+</sup>	28
6. Compuestos LQM evaluados mediante modelo experimental de presión arterial invasiva.	37
7. Efecto de los compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos Y Piperidínicos en la PAM a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)	48
8. Efecto de los compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos Y Piperidínicos en PAS a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)	48
9. Efecto de los compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos Y Piperidínicos en PAD a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)	49
10. Efecto de los compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos Y Piperidínicos en FC a dosis de 3.0mg/Kg. tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)	50

## INDICE DE FIGURAS:

FIGURA	No. Página
1. Anatomía del corazón. Se muestra las estructuras del pericardio y pared cardiaca	6
2. Anatomía del corazón: Vista anterior del Corazón en la cual se observan las principales estructuras involucradas en el trabajo cardiaco óptimo del ser humano	8
3. Estructura comparativa de los vasos sanguíneos: Arteria, Vena y Capilares	9
4. Anatomía de los vasos sanguíneos. Se muestra la integración de las arterias, venas, vénulas, y capilares en el organismo	11
5. Fases del ciclo cardiaco	13
6. Localización anatómica de los Barorreceptores	14
7. Neuroregulación de la presión sanguínea	15
8. Mecanismos de regulación hormonal de la presión sanguínea	17
9. Reacción química de síntesis de la serie de compuestos morfólicicos y Tiomorfólicicos	31
10. Traqueotomía	35
11. Esquema general a seguir en la evaluación de los compuestos	36
12. Curvas Dosis-Efecto del LQM-302	39
13. Curvas Dosis-Efecto del LQM-312	40
14. Curvas Dosis-Efecto del LQM-324	41
15. Curvas Dosis-Efecto del LQM-335	42
16. Curvas Dosis-Efecto del LQM-336	43
17. Curvas Dosis-Efecto del LQM-337	44
18. Curvas Dosis-Efecto del LQM-344	45
19. Curvas Dosis-Efecto del LQM-345	46
20. Curvas Dosis-Efecto del Blanco	47

## INDICE DE GRAFICAS

<b>Gráfica</b>	<b>No. de página</b>
Gráfica 1. Curva Dosis- % de Efecto sobre la PAM	51
Gráfica 2. Curva Dosis- % de Efecto sobre la PAS	52
Gráfica 3. Curva Dosis- % de Efecto sobre la PAD	53
Gráfica 4. Curva Dosis- % de Efecto sobre la FC	54

## ABREVIATURAS

$\mu$ L microlitro

ADH Hormona antidiurética

ADP adenosina difosfato

AMPc 3`5`, monofosfato de adenosina cíclico

ANP Péptido natriurético auricular

AREA Antagonistas de los Receptores Específicos de la Angiotensina

ASI actividad simpaticomimética intrínseca

ATPasa Adenosin trifosfatasa

cm centímetros

CMPC

DM-2 diabetes mellitus tipo 2

ECA Enzima Convertidora de la Angiotensina

EUA Estados Unidos de América

FC Frecuencia cardiaca

$F_{exp}$  Valor de F obtenido experimentalmente

$F_{tan}$  Valor de F obtenido de tablas de Ffisher

g gramos

GC gasto cardiaco

$H_0$  Hipótesis nula

$H_A$  Hipótesis alterna

HCl ácido clorhídrico

HTA hipertensión arterial

HVI hipertrofia ventricular izquierda

IC insuficiencia cardiaca

IECA Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina

Km kilómetros

L litros

LEC liquido extracelular

LQM Laboratorio de Química Medicinal

mg miligramos

ml mililitros

mm Hg milímetros de mercurio

N normal

NaHCO<sub>3</sub> bicarbonato de sodio

OMS organización mundial de la salud

OPS organización panamericana de la salud

PA presión arterial

PAD presión arterial diastólica

PAM presión arterial media

PAS presión arterial sistólica

RTP resistencia periférica total

s segundos

SSF Solución salina fisiológica

## 1.- INTRODUCCION

El desarrollo de nuevos fármacos ha revolucionado la práctica de medicina, convirtiendo enfermedades alguna vez mortales en ejercicios terapéuticos rutinarios, es decir, enfermedades tratables o curables. La investigación y desarrollo exitoso de un fármaco nuevo implica elevados costos, que van desde 150 millones hasta más de 800 millones de dólares (EUA). El costo por cada fármaco activo encontrado, aumentó exponencialmente llegando a sólo 4 activos por cada 1000 empleados, en un lapso de tiempo de hasta 15 años entre descubrimiento y su posición en el mercado. Es por ello que se han tenido que implementar técnicas que permitan acortar los tiempos y los costos de la investigación. Las nuevas técnicas prometen según estimaciones, 14 nuevos activos por 1000 empleados/año, disminuyendo el tiempo hasta el lanzamiento a 8-10 años<sup>1,2</sup>.

Una de las técnicas que promete mejores resultados es llevar a cabo una química combinatoria que tiene como objetivo primordial sintetizar una cantidad muy grande de moléculas al mismo tiempo, corroborar su bioactividad, afinidad con el receptor y otras propiedades, y de esta manera aislar e identificar únicamente las moléculas más prometedoras para el siguiente desarrollo<sup>1</sup>.

En las últimas décadas se han observado un aumento progresivo de las enfermedades crónico-degenerativas, particularmente las cardiovasculares, de las cuales la hipertensión arterial es una de las más relevantes. En México se considera la hipertensión arterial como un problema de salud pública, ya que favorece la aparición de otras enfermedades, acorta la vida de quien la padece y se traduce en años potenciales de vida perdidos<sup>5</sup>.

En México existen cerca de 18 millones de hipertensos entre los 20 y 69 años de los cuales un 26.3% corresponde a un sector femenino y el restante corresponde al sector masculino, destacando además un 61% de los hipertensos quienes ignoran el padecimiento de la enfermedad y solo un 3% quienes siguen un tratamiento de control. Se estima una mortalidad anual del 1- 2% causada directamente en la población hipertensa no controlada en todo el mundo<sup>3,5,4</sup>.

Para el tratamiento de esta enfermedad se busca desarrollar medicamentos, capaces de generar una disminución de la presión arterial a largo plazo de 5-6 mm Hg en la presión arterial diastólica, mediante la disminución del gasto cardiaco o de ambas, teniendo como principales clases de fármacos antihipertensivos a los diuréticos, los bloqueadores selectivos de los receptores  $\alpha_1$ , antagonistas de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y los Inhibidores de la Enzima convertidora de la angiotensina (ACE) <sup>4,6,7,8,9</sup>.

El estudio de las moléculas base para el diseño de nuevos fármacos asistidos por computadora ha permitido el descubrimiento de nuevos compuestos con mejores propiedades farmacológicas y algunos de ellos con un mínimo de efectos adversos.

En el laboratorio de Química Medicinal de Posgrado, de la Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán, se lleva a cabo la investigación en el diseño y la síntesis de compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos, con clave LQM, a los cuales se les realiza el estudio de la actividad farmacológica en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, dentro de la misma entidad académica. Tales compuestos, al ser evaluados mediante un modelo experimental de presión arterial invasiva y no invasiva en rata Wistar normotensa e hipertensa espontánea, muestran una respuesta hipotensora y antihipertensiva significativa. Lo anterior es un gran logro dentro de la investigación científica para la institución académica y el país, ya que de esta manera se provee un gran avance en la investigación y tratamiento de este padecimiento cardiovascular, que día a día es causal de alteraciones en el estilo de vida y que pueden llegar a ser irreversibles como la muerte. Por lo que en este estudio se evaluara el efecto hipotensivo de ocho compuestos sintetizados y caracterizados en el Laboratorio de Química Medicina, mediante el modelo experimental de presión arterial invasiva en rata Wistar macho normotensa y de este manera identificar los compuestos que presenten efecto mas significativo y por tanto sean los mas prometedores para proseguir con su desarrollo dentro de la entidad académica <sup>10, 11, 12</sup>.

## **2.- GENERALIDADES**

### **2.1.- Diseño de nuevos fármacos**

#### **2.1.1 Antecedentes históricos**

El desarrollo de nuevos medicamentos ha revolucionado la práctica de medicina, convirtiendo enfermedades alguna vez mortales en ejercicios terapéuticos rutinarios, es decir, enfermedades tratables o curables<sup>1</sup>.

La búsqueda de medicinas para tratar las enfermedades humanas inicio con los productos naturales. Hasta comienzos del siglo XX los medicamentos derivaban por completo de productos naturales como el metanol que se obtenía a partir de la planta de menta y se utilizaba para combatir la tos y el resfrió. Era muy habitual el reunir y preparar hierbas secas para tratamiento de algunos padecimientos. El te de Boneset reducía fiebre, la menta aliviaba el dolor de los dientes o los cólicos de un bebe. Los primeros desafíos consintieron en poder desarrollar y fabricar fármacos de potencia y calidad uniformes dado que la calidad a menudo variaba según las características de la materia prima empleada<sup>1, 2</sup>.

Hasta la Primera Guerra Mundial la investigación, síntesis y desarrollo de medicamentos recaía en las compañías Europeas. Con la guerra el abastecimiento de medicinas de Europa a los Estados Unidos se vio interrumpido, por lo que surgió el impulso necesario para establecer en el país una industria química y farmacéutica independiente. Para ello se emprendió la producción de productos químicos y fármacos, lo que constituyo un gran estímulo para el desarrollo de la investigación industrial<sup>1</sup>.

Durante los siguientes años la industria farmacéutica norteamericana contribuyó de manera significativa mediante el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos y ocupó una posición de liderazgo en el mundo. Entre los fármacos más importantes descubiertas o desarrolladas en los Estados Unidos durante este periodo se encuentran la insulina, las sulfamidias, la penicilina y antibióticos de amplio espectro, la cortisona y otros compuestos esteroides, la isoniacida para el tratamiento de la tuberculosis, los diuréticos y los tranquilizantes<sup>1</sup>.

### 2.1.2 Costo de innovación

La investigación y desarrollo exitoso de un fármaco nuevo implica elevados costos, que van desde 150 millones hasta más de 800 millones de dólares (EUA). Por cada nuevo medicamento lanzado al mercado se sintetizan miles de compuestos y se prueban partiendo de los ya existentes<sup>1</sup>.

Al mismo tiempo, los incentivos para el éxito en el desarrollo de fármacos también es enorme. El mercado mundial de los farmacéuticos de prescripción se estimó en 364 mil millones de dólares en 2001. Por otra parte, se calcula que durante la segunda mitad del siglo XX los medicamentos producidos por industrias farmacéuticas han salvado más de 1.5 millones de vidas y ahorrado más de 140 mil millones de dólares, en los costos de tuberculosis, poliomielitis, enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebro vascular, entre otras<sup>1,4</sup>.

### 2.1.3 Diseño racional

Casi todos los candidatos a fármacos se identifican por uno o más de cinco procedimientos, como son:

1. Identificación de nuevos fármacos blanco.
2. Diseño racional de fármacos basado en la comprensión de mecanismos biológicos, estructura receptora del fármaco y estructura del fármaco.
3. Modificación química de una molécula conocida.
4. Investigación de la actividad biológica de abundantes productos naturales, bancos de entidades químicas ya descubiertas, y grandes bibliotecas de información sobre péptidos y ácidos nucleicos y otras moléculas orgánicas.
5. Biotecnología y clonación de genes para producir proteínas y péptidos más grandes<sup>4</sup>.

Aunado a lo anterior, la automatización, miniaturización e informática han facilitado realizar millones de ensayos por mes. Para ello se ha creado el *modelaje molecular*, el cual consiste en la generación, manipulación y representación de la forma tridimensional de las moléculas, apoyada así de *gráficos moleculares* que representan la estructura molecular pero para poder llevar a cabo este tipo de diseño es preciso conocer la

estructura de una enzima o un receptor, mediante estudios de rayos X, comenzando por diseñar fármacos hipotéticos que realmente interactúen con el receptor<sup>17</sup>.

## **2.2 Sistema cardiovascular**

### **2.2.1 Función del sistema cardiovascular**

El sistema cardiovascular comprende sangre, corazón y vasos sanguíneos. Con el fin de que la sangre cumpla sus funciones primarias, que consisten en aportar a los tejidos nutrientes requeridos para mantener la actividad metabólica y retirar de ellos los productos de ésta, debe de ser impulsada constantemente por los vasos sanguíneos. El corazón es la bomba que la hace circular por alrededor de 100000 km de vasos sanguíneos. Esta bomba hace circular más de 14000 L diarios de sangre, en el organismo de un individuo en estado de reposo. Sin embargo este volumen bombeado es mucho mayor durante la actividad física<sup>7, 8</sup>.

### **2.2.2 Anatomía y fisiología del Corazón**

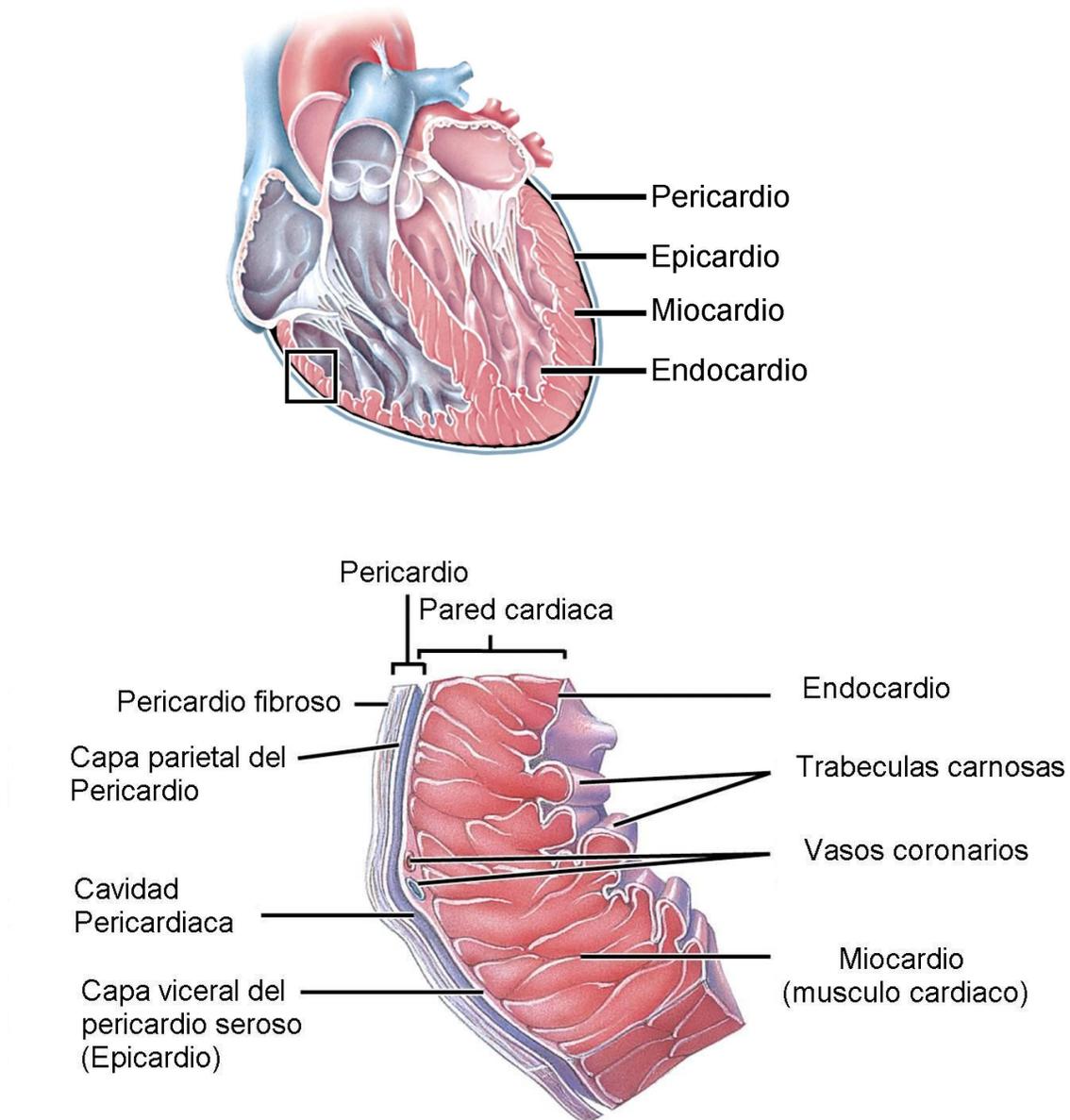
El corazón es una estructura cónica de unos 12cm de longitud, 9cm de anchura y 6cm de grosor. Su peso oscila entre 250 y 300 g en mujeres y varones adultos, respectivamente. Se localiza en el plano superior inmediato al diafragma en el mediastino. Dos tercios de su masa se ubican a la izquierda de la línea media del cuerpo. Se visualiza como un cono apoyado sobre su lado derecho<sup>8, 9</sup>.

El corazón está rodeado por el *pericardio*, el cual es una membrana que lo protege, e impide que este se desplace de su posición en el mediastino, al mismo tiempo permite libertad de movimientos para su contracción rápida y fuerte. El pericardio consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y seroso (figura 1)<sup>19, 21</sup>.

El primero es una membrana superficial que previene el estiramiento excesivo del corazón, lo protege y fija en el mediastino. El pericardio seroso es una membrana mas delgada situado en la porción profunda. La capa parietal externa del pericardio seroso se fusiona con el pericardio fibroso. Su capa visceral interna (epicardio) se inserta en la superficie del corazón. Entre ambas capas se encuentra el liquido pericárdico que reduce

la fricción entre las membranas resultante de los movimientos cardiacos. Este liquido esta contenido en la cavidad pericárdica<sup>8</sup>.

La pared del corazón se forma con tres capas: epicardio (externa), miocardio (intermedia) y endocardio (interna). El miocardio (también llamado músculo cardiaco), abarca gran parte de la masa cardiaca y de el depende la función de bombeo (figura 1).

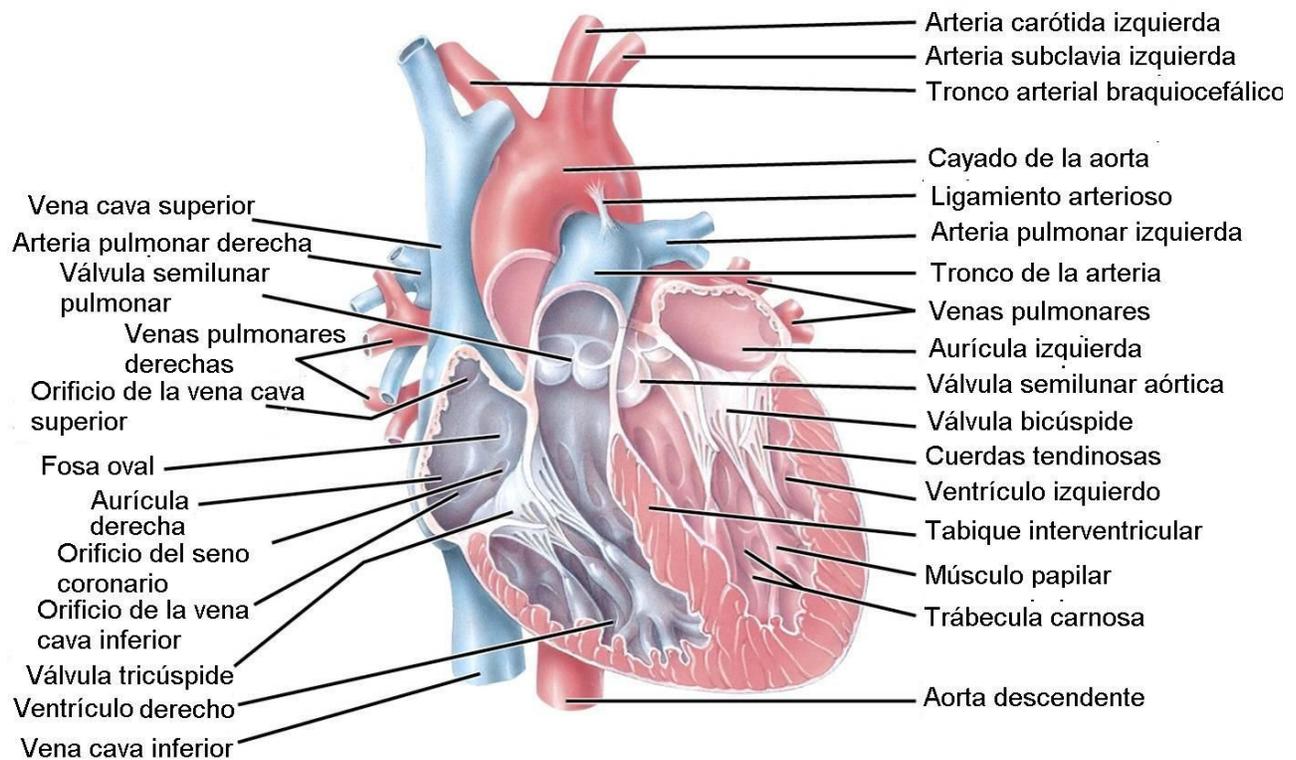


**Figura 1.** Anatomía del corazón. Se muestra las estructuras del pericardio y pared cardiaca<sup>8</sup>

El corazón está constituido por cuatro cavidades: dos superiores denominadas aurículas y dos inferiores los ventrículos.

La aurícula derecha recibe sangre de tres vasos, las venas cava superior e inferior, y el seno coronario. La pared posterior es lisa mientras que la anterior es rugosa por la presencia de los músculos pectíneos. Entre las dos aurículas está una división fina, el tabique ínterauricular. La sangre fluye de la aurícula derecha al ventrículo derecho por la válvula tricúspide. La aurícula izquierda recibe sangre de los pulmones por cuatro venas pulmonares. Su interior tiene una pared posterior lisa. Los músculos pectíneos se limitan a la orejuela de la aurícula izquierda, de modo que su pared anterior también es lisa. La sangre pasa de esta cavidad al ventrículo izquierdo por la válvula mitra o bicúspide (figura 2)<sup>8, 9, 13</sup>.

Los ventrículos presentan un tamaño mayor con respecto a las aurículas, y debido a su acción de bombeo, poseen una pared más gruesa. El ventrículo derecho forma el gran parte de la cara anterior del corazón. En su interior contiene las trabéculas carnosas las cuales contienen la mayor parte del sistema de conducción de impulsos nerviosos del corazón. La sangre fluye del ventrículo derecho a través de la válvula semilunar pulmonar a una gran arteria, el tronco de la arteria pulmonar, que se divide en arterias pulmonares derecha e izquierda. El ventrículo izquierdo forma el vértice del corazón, posee trabéculas carnosas y cuerdas tendinosas, que fijan las cúspides de la válvula mitral en los músculos papilares. La sangre pasa del ventrículo izquierdo, por la válvula semilunar aórtica, a la aorta ascendente. Este ventrículo debe de impulsar la sangre por todos los vasos, excepto los que van hacia los pulmones y vuelven de ellos, por lo tanto su pared es más gruesa con respecto al derecho (figura 2)<sup>8, 9, 13</sup>.

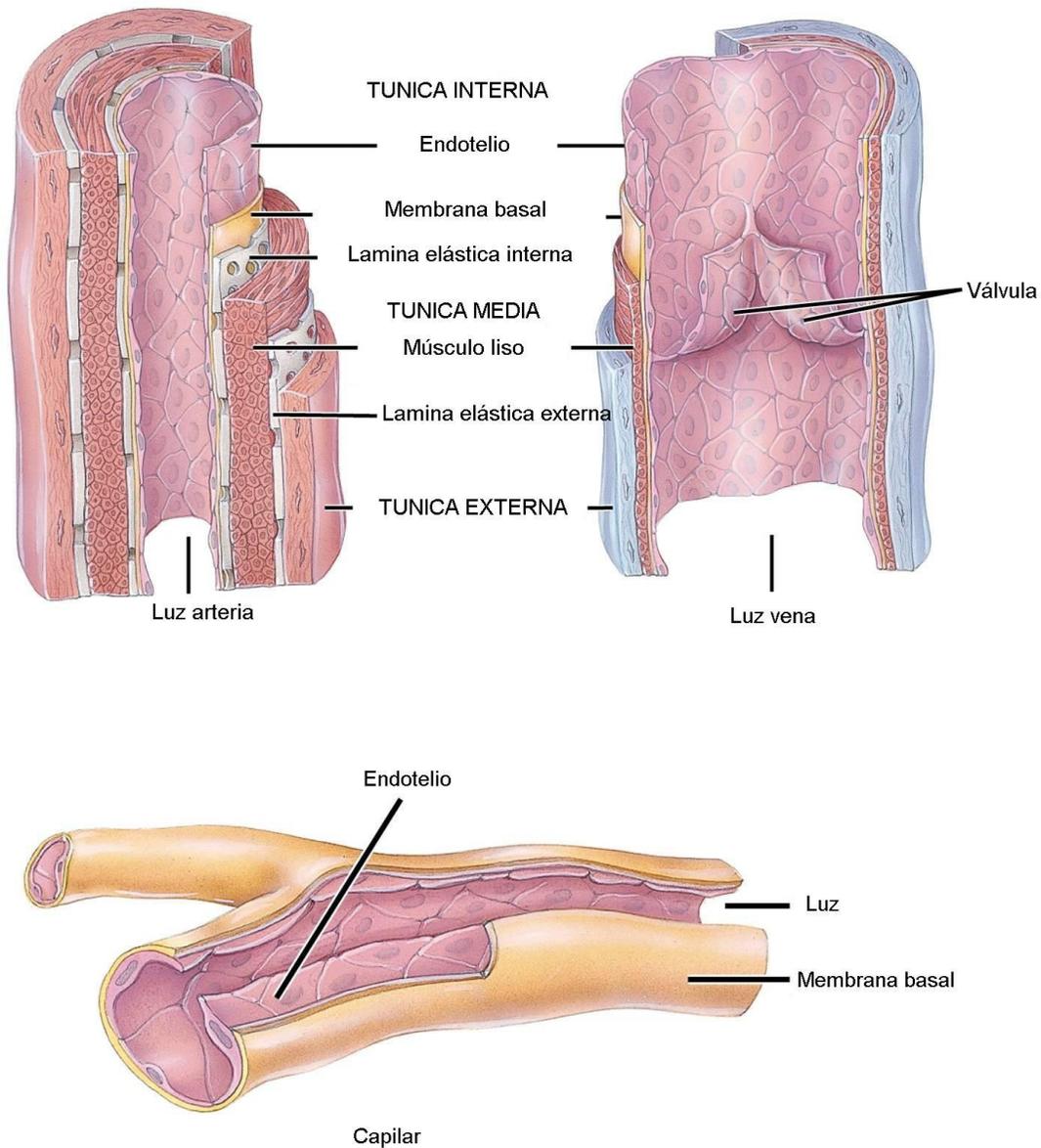


**Figura 2.** Anatomía del corazón: Vista anterior del Corazón en la cual se observan las principales estructuras involucradas en el trabajo cardiaco óptimo del ser humano<sup>8</sup>.

### 2.2.3 Anatomía de los vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos forman un sistema de conductos cerrados que llevan la sangre que bombea el corazón a los tejidos del cuerpo y luego la regresan a la válvula cardiaca. Es te sistema consta de las arterias→ arteriolas→capilares→ vénulas y venas<sup>7, 8</sup>.

*Arterias.* Su pared esta constituida de tres capas o túnica: 1) interna, 2) intermedia y 3) externa. La interna es la túnica íntima, compuesta de endotelio, membrana basal y una lamina elástica interna. El endotelio es una túnica continua de células que reviste la cara interna de todo el sistema cardiovascular. La túnica íntima es la más cercana a la luz o espacio interno de los vasos sanguíneos, a través del cual fluye la sangre. La túnica media consta de fibra elástica y músculo liso, es más gruesa que la túnica intima. La abundancia de fibras elásticas ofrece una alta distensibilidad, lo cual significa que su pared se estira o expande sin desgarrarse en respuesta a pequeños incrementos de presión. La túnica externa se compone de fibras elásticas y colágena (figura 3)<sup>8</sup>.



**Figura 3** Estructura comparativa de los vasos sanguíneos: Arteria, Vena y Capilares.<sup>8</sup>

Las arterias de mayor tamaño se conocen como arterias elásticas porque su capa media contiene una alta proporción de fibras elásticas y sus paredes son relativamente delgadas. Ayudan a impulsar el flujo anterógrado de la sangre cuando los ventrículos están relajados. Conducen la sangre del corazón a las de calibre intermedio, que son más musculares, por lo que también se les denomina arterias de conducción. Ejemplo de arterias elásticas son la aorta, el tronco arterial braquiocefálico y la arteria carótida

primitiva, subclavia, vertebral, el tronco de la arteria pulmonar e iliacas primitivas (figura 4)  
8,21.

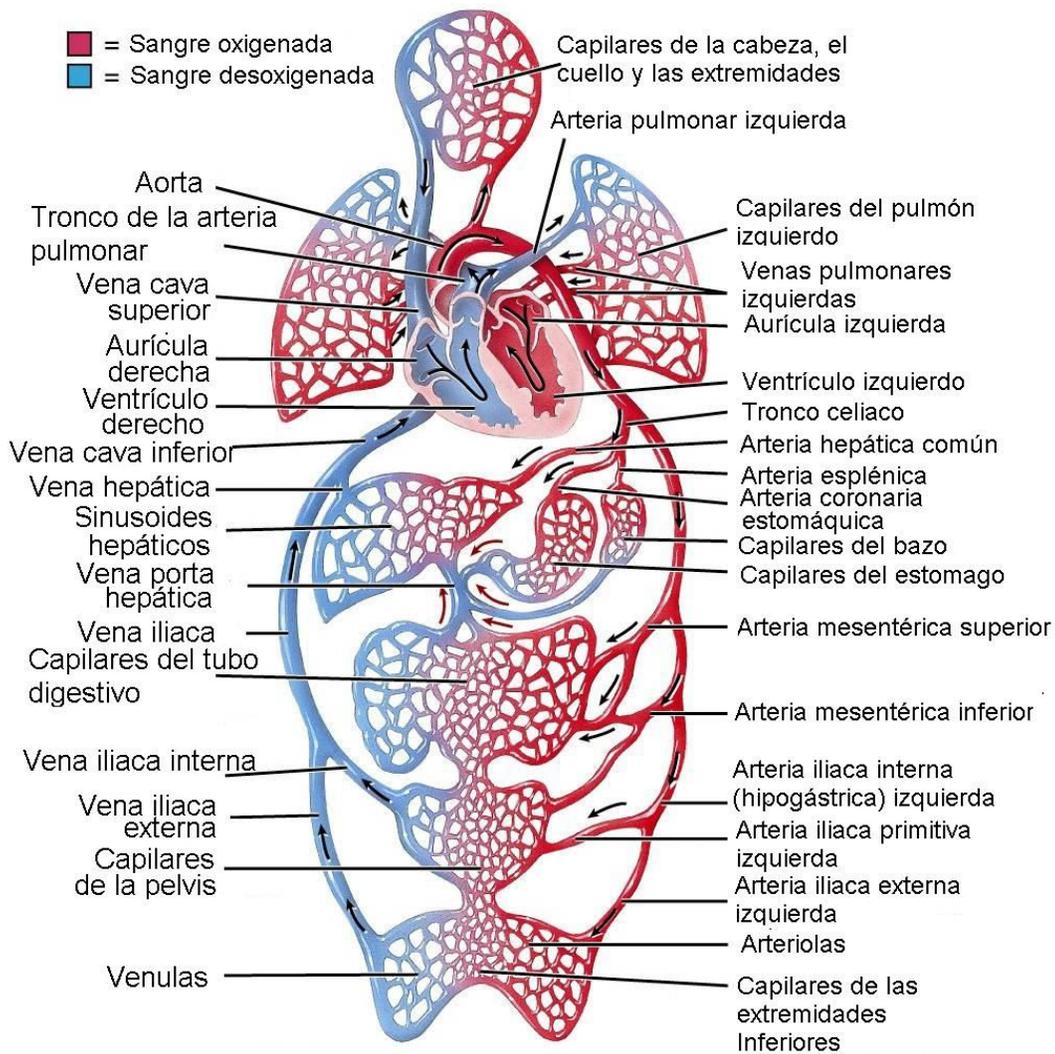
Las arterias de calibre intermedio se llaman arterias musculares porque su túnica media contiene más músculo liso y menos fibras elásticas que las arterias de conducción. Por tanto su pared es más gruesa. También se denominan arterias de distribución, ya que llevan sangre a diversas partes del cuerpo. Pertenecen a este grupo la arteria humeral en brazo y la radial en el antebrazo (figura 4)<sup>8, 9,13</sup>.

*Arteriolas.* Transportan la sangre a los capilares, son de menor diámetro que las arterias. Poseen una túnica íntima como la arterial, otra media de músculo liso y unas cuantas fibras elásticas, así como una externa formada de fibras elásticas y colágena. Controlan la distribución y la velocidad del flujo sanguíneo<sup>7, 8, 9</sup>.

*Capilares.* Son vasos microscópicos que conectan a las arteriolas con las vénulas. Llegan a casi todas las células del cuerpo. Estos diminutos vasos permiten el intercambio de nutrimentos y desechos entre la sangre y las células de los tejidos a través del líquido intersticial. Su pared contiene una sola capa de células epiteliales y membrana basal, las sustancias de la sangre solo cruzan una capa celular para llegar a líquido intersticial y a las células de los tejidos (figura 3)<sup>7, 8, 9</sup>.

*Vénulas.* Son conductos que reciben la sangre de los capilares y la drenan en las venas. Las vénulas mas pequeñas solo tiene capa íntima o endotelio y media, con fibras de músculo liso y fibroblastos dispersos<sup>8, 9</sup>.

*Venas.* Constan de las mismas tres capas que las arterias. Su íntima es mas delgada que la arterial, y la media, es mucho mas fina que en las arterias, con fibras de músculo liso y elásticas relativamente escasas. Carecen de láminas elásticas interna y externa, sin embargo poseen distensibilidad suficiente para adaptarse a las variaciones de volumen y presión de la sangre que fluye en ellas (figura 3)<sup>7, 8, 9</sup>.



**Figura 4.** Anatomía de los vasos sanguíneos. Se muestra la integración de las arterias, venas, venulas, y capilares en el organismo.<sup>8</sup>

### 2.2.4 Ciclo cardiaco

El ciclo cardiaco comprende los fenómenos relacionados con un sólo latido cardiaco. Las aurículas y ventrículos se contraen y relajan alternadamente, lo que hace que la sangre fluya de las áreas de alta presión a las de baja presión<sup>7, 8, 9</sup>.

En un ciclo cardiaco normal, las aurículas se contraen mientras los ventrículos se relajan, y a la inversa. La fase de contracción se conoce como sístole, y diástole a la fase de relajación. El ciclo cardiaco comprende la sístole y diástole ventriculares y auriculares.

*Fases del ciclo cardíaco.* El ciclo cardíaco en reposo se divide en tres fases:

*Relajación isovolumétrica.* Inicia la relajación ventricular, por tanto disminuye la presión en las cavidades y la sangre empieza a refluir del tronco de la arteria pulmonar y aorta hacia los ventrículos. Tal reflujo queda atrapado en las cúspides de las válvulas semilunares y las cierra. Posteriormente existe un intervalo de relajación isovolumétrica, en que no se modifica el volumen sanguíneo ventricular, ya que las válvulas auriculoventricular también están cerradas. Con la relajación ventricular se expande el espacio interior y la presión desciende. Cuando se vuelve menor que la presión auricular, se abren las válvulas auriculoventricular y se inicia el llenado ventricular (figura 5)<sup>8, 19, 21</sup>.

*Llenado ventricular.* La sangre que estaba fluyendo a las aurículas y se había acumulado en ellas mientras los ventrículos se contraían, ahora fluye hacia estos. El primer tercio de llenado se denomina llenado ventricular rápido, el segundo tercio es llamado diastasis. La sístole auricular ocurre en el último tercio del llenado ventricular. Al final de la diástole ventricular, cada ventrículo contiene cerca de 130ml (volumen telediastólico). La sístole auricular contribuye con el 20 – 30% del volumen total de sangre ventricular. Durante el llenado ventricular, las válvulas auriculoventriculares están abiertas y las semilunares cerradas (figura 5)<sup>7, 8, 9</sup>.

*Sístole ventricular.* Durante los siguientes 0.3 s las aurículas están relajadas y los ventrículos se contraen. En la sístole ventricular la sangre se desplaza hacia las válvulas auriculoventriculares y fuerza su cierre. Las cuatro válvulas están cerradas durante 0.005 s, lo que se denomina contracción isovolumétrica. En este intervalo las fibras miocárdicas se contraen, aumentando la presión interior de las cavidades cardíacas. Cuando la del ventrículo izquierdo supera a la aortica, (80 mm Hg), y la ventricular es mayor que la del tronco de la arteria pulmonar (20 mm Hg), se abren las válvulas semilunares y se inicia la expulsión de la sangre. La presión ventricular izquierda aumenta hasta 120 mm Hg y la del derecho hasta 30 mm Hg. Cuando comienza la relajación de los ventrículos, desciende la presión en su interior, se abren las válvulas semilunares y se inicia un nuevo periodo de relajación (figura 5)<sup>8, 9</sup>.

## Fases del ciclo cardiaco

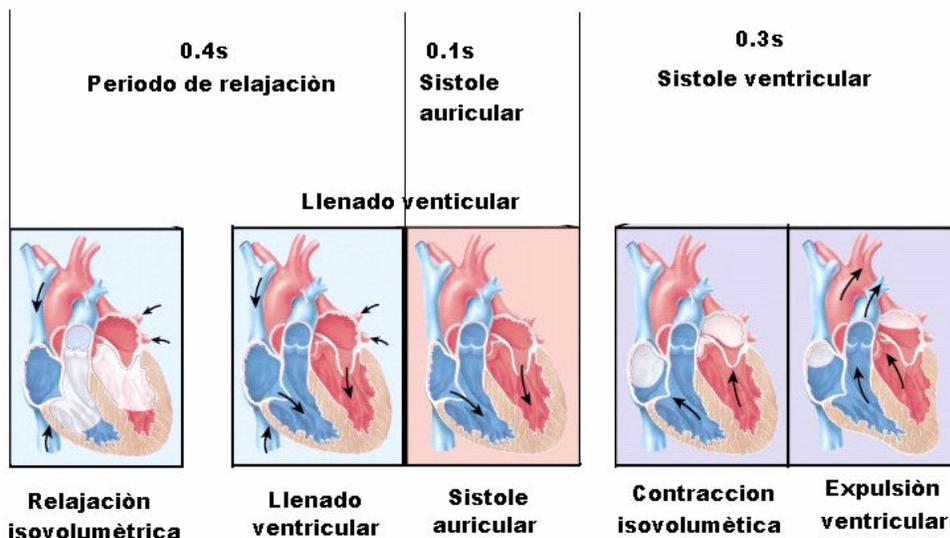


Figura 5. Fases del ciclo cardiaco<sup>8</sup>

### 2.2.5 Mecanismos de regulación de la función cardiovascular

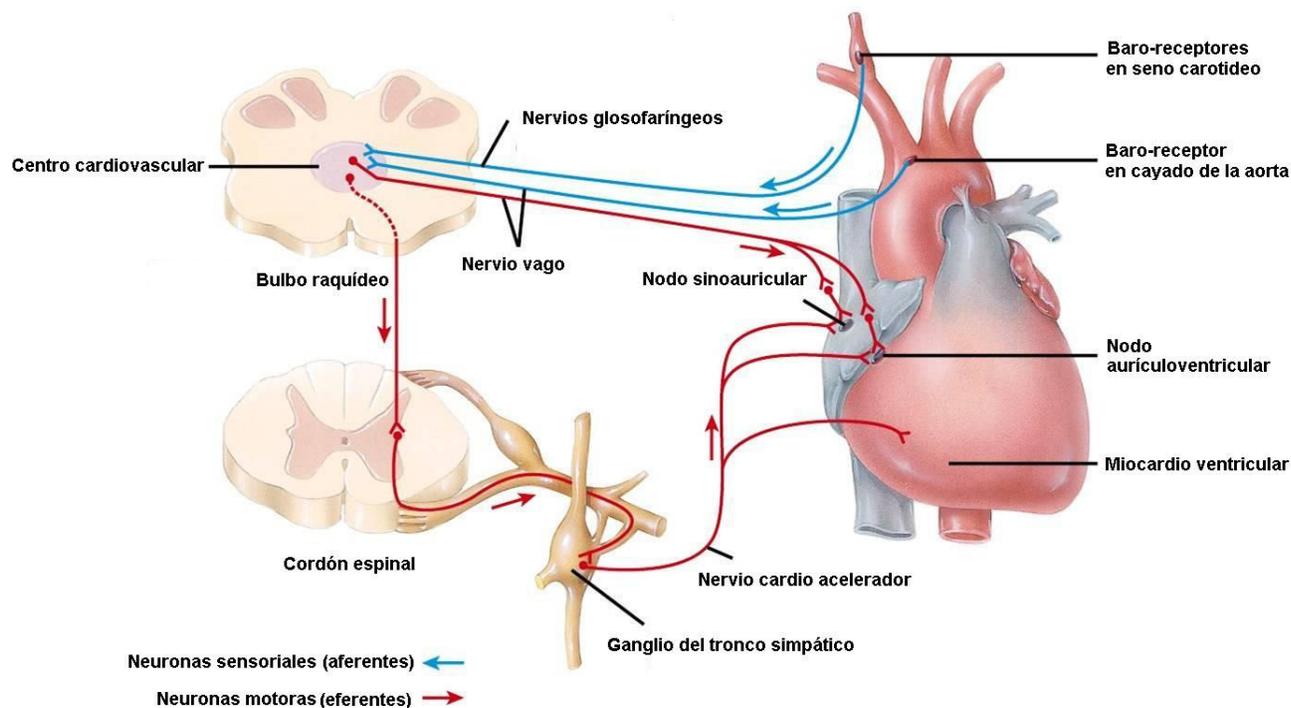
Constantemente varios sistemas de retroalimentación negativa interconectados regulan la presión sanguínea mediante ajustes de frecuencia cardiaca, el volumen sistólico, la resistencia vascular periférica y el volumen sanguíneo<sup>4, 8</sup>.

El sistema nervioso regula la presión de la sangre mediante asas de retroalimentación negativa en dos tipos de reflejos, de barorreceptores y de quimiorreceptores.

#### *Neurorregulación de la presión sanguínea. Barorreceptores y quimiorreceptores.*

Los barorreceptores de las paredes de ciertas arterias y venas detectan la presión sanguínea. Los dos sistemas de retroalimentación negativa más importantes relacionados con los barorreceptores son los reflejos aórtico y de los senos carotídeos. Todo aumento de la presión sanguínea estira la pared de los senos carotídeos, con lo que se estimulan los barorreceptores. Los impulsos nerviosos se propagan desde tales receptores por fibras sensoriales del nervio glosofaríngeo al centro cardiovascular del bulbo raquídeo. El reflejo aórtico rige la presión sanguínea global en la circulación general, se inicia por efecto de

los barorreceptores localizados en la pared de la aorta ascendente y su cayado. Los impulsos llegan al centro cardiovascular por fibras sensoriales del nervio vago (Figura 6)<sup>4, 8, 9</sup>.

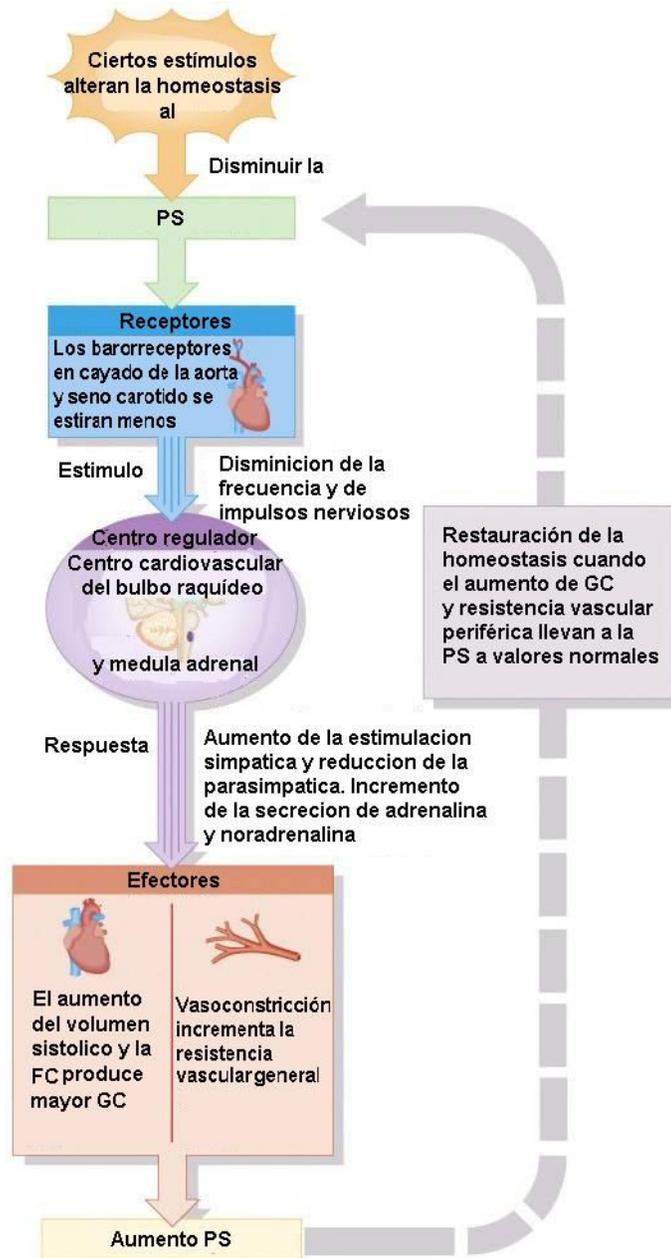


**Figura 6.** Localización anatómica de los Barorreceptores<sup>8</sup>

Por otro lado, si la presión sanguínea desciende, el estiramiento de los barorreceptores disminuye y envía señales con menor frecuencia al centro cardiovascular, que en respuesta reduce la estimulación parasimpática del corazón por fibras motoras del nervio vago e incrementa la estimulación simpática de la víscera cardíaca por los nervios cardioaceleradores. También aumenta la secreción suprarrenal de adrenalina y noradrenalina, estas sustancias aceleran la frecuencia cardíaca, la contractilidad y promueven la vasoconstricción. Cuando late más rápido el corazón, con mayor fuerza y aumenta la resistencia vascular en la circulación general, se incrementa la presión sanguínea y ello promueve la restauración de la homeostasis hasta que se normaliza la presión sanguínea<sup>4, 7, 8</sup>.

De manera inversa, cuando los barorreceptores correspondientes detectan aumentos de presión en las arterias carótidas y aorta, el centro cardiovascular incrementa la

estimulación parasimpática y reduce la simpática. Sin embargo, el descenso resultante, tanto de la frecuencia como de la contractilidad, hace que disminuya el gasto cardiaco. El centro cardiovascular desacelera los impulsos simpáticos enviados por las fibras vasomotoras, los que normalmente generan vasoconstricción. La consecuente vasodilatación aminora la resistencia periférica vascular. El descenso de esta y el gasto cardiaco reducen la presión sanguínea vascular en la circulación general (Figura 7) <sup>8</sup>.



**Figura 7.** Neuroregulación de la presión sanguínea<sup>8</sup>

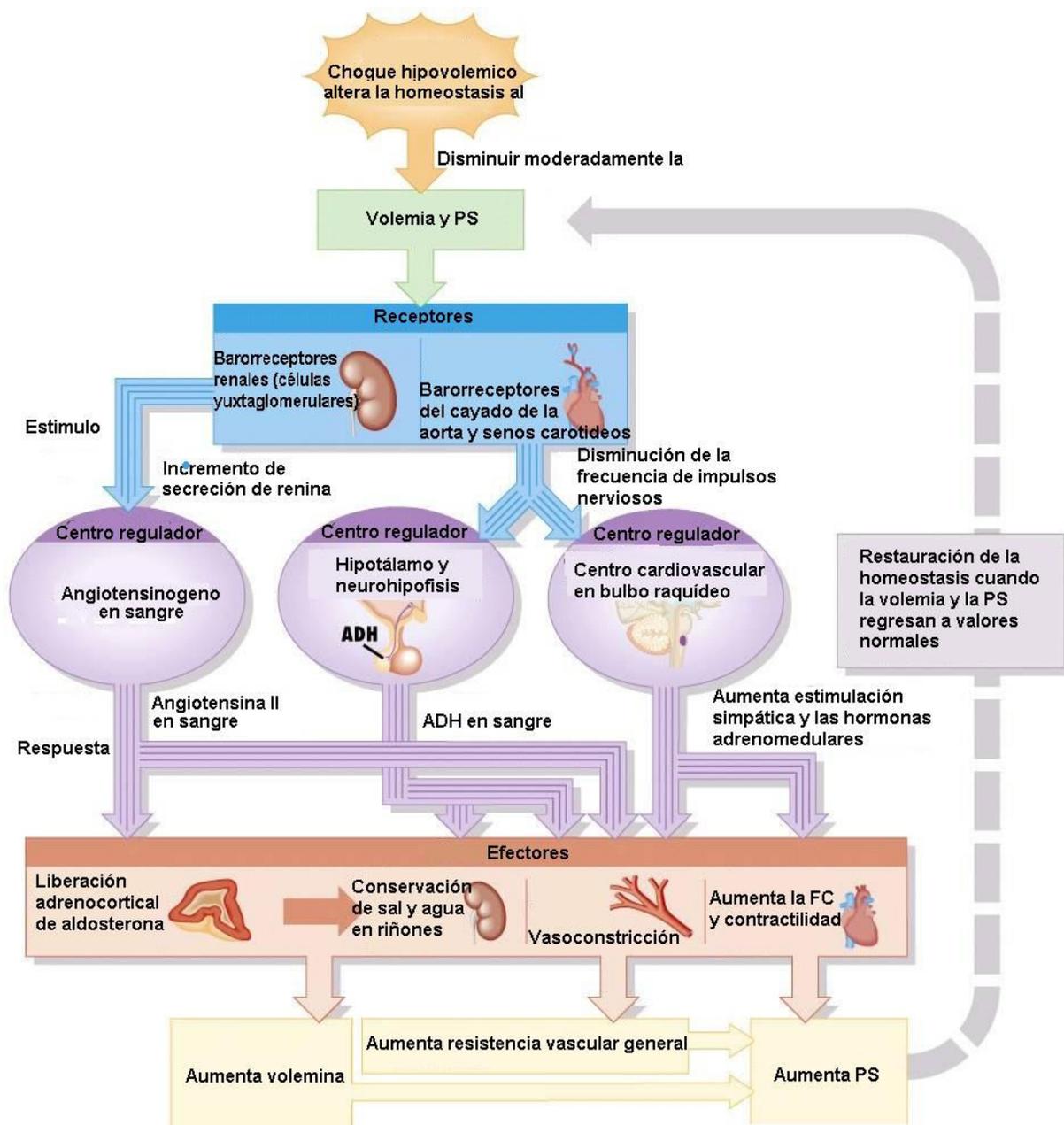
*Los quimiorreceptores*, que detectan la composición química de la sangre, se localizan cerca de los barorreceptores de los senos carotideos y el cayado de la aorta en pequeñas estructuras, denominadas cuerpos carotideos y aórticos. Estos receptores detectan cambios en los valores sanguíneos de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y H<sup>+</sup>. Trastornos como la hipoxia, la acidosis o la hipercapnia estimulan a los quimiorreceptores, que envían impulsos al centro cardiovascular. En respuesta, este aumenta la estimulación simpática de las arteriolas y venas, lo cual produce vasoconstricción y ascenso de la presión sanguínea. También transmiten señales aferentes al centro respiratorio del tronco encefálico para el ajuste de la frecuencia respiratoria<sup>7, 8</sup>.

#### *Regulación hormonal de la presión sanguínea.*

Las hormonas y los sistemas hormonales participan en la regulación de la presión y el flujo sanguíneo al modificar el gasto cardíaco, la resistencia vascular en la circulación sistémica y la volemia total<sup>7, 8</sup>.

*Sistema renina-angiotensina-aldosterona.* Las células yuxtaglomerulares de los riñones libran más renina en el torrente sanguíneo cuando disminuye la volemia o flujo sanguíneo renal. A su vez, la renina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) actúan en sus respectivos sustratos para que se produzca la hormona activa angiotensina II, que aumenta la presión sanguínea de dos maneras. En primer término, dicha hormona es un vasoconstrictor potente, que induce mayor resistencia vascular en la circulación general. En segundo lugar, estimula la secreción de aldosterona, que incrementa la reabsorción renal de iones de sodio (Na<sup>+</sup>) y agua (Figura 7). Este mecanismo aumenta la volemia y, por ende, la PA (Figura 8)<sup>8, 9, 13</sup>.

*Adrenalina y noradrenalina.* Estas hormonas elevan el gasto cardíaco al aumentar la contractilidad y la frecuencia cardíaca; además, originan constricción arteriolar y venosa en la piel y vísceras abdominales. Asimismo la adrenalina produce dilatación arteriolar en el miocardio y los músculos esqueléticos (Figura 8)<sup>7, 8, 9</sup>.



**Figura 8.** Mecanismos de regulación hormonal de la presión sanguínea<sup>8</sup>.

*Hormona antidiurética (ADH).* Causa vasoconstricción. También se conoce como vasopresina (figura 8)<sup>7, 8, 9</sup>.

*Péptido natriurético auricular (ANP).* Lo liberan las células auriculares del corazón y disminuye la presión sanguínea al causar vasodilatación y promover la excreción de sal y agua en la orina, lo cual reduce la volemia<sup>7, 8, 19</sup>.

### *Regulación local de la presión sanguínea*

Las sustancias vasodilatadoras ocasionan dilatación arteriolar local y relajación de los esfínteres pre-capilares; como resultado ocurre un incremento de flujo sanguíneo hacia los lechos capilares, lo que restaura los niveles normales de oxígeno. Los compuestos vasoconstrictores tienen efecto opuesto. Se denomina autorregulación a la capacidad de los tejidos para ajustar de manera automática su flujo sanguíneo conforme a las necesidades metabólicas de oxígeno y nutrientes, a sí como la eliminación de los desechos<sup>7, 8, 9,13</sup>.

Son dos tipos generales de estímulos que producen cambios autorreguladores del flujo sanguíneo:

*Cambios físicos.* El calor propicia la vasodilatación, y el frío, la vasoconstricción. Además, el músculo liso arteriolar posee lo que se llama respuesta miógena, es decir, se contrae con más fuerza cuando se estira y se relaja si disminuye su estiramiento. En las arteriolas, el grado de estiramiento del músculo liso depende del flujo sanguíneo local: si este se reduce, sucede lo mismo con el estiramiento; el músculo liso se relaja y produce vasodilatación, lo que incrementa el flujo sanguíneo<sup>8, 9</sup>.

*Mediadores químicos.* Varios tipos de células, como leucocitos, plaquetas, fibras de músculo liso, macrófagos y endotelios, liberan una amplia variedad de factores vasoactivos, los cuales modifican el diámetro vascular. Las células de los tejidos con actividad metabólica intensa liberan agentes vasodilatadores, como son los iones  $K^+$ ,  $H^+$ , ácido láctico (lactato) y adenosina (proviene del ADP). Otro importante vasodilatador que liberan las células endoteliales es el óxido nítrico, conocido como factor de relajación derivado del endotelio. Los traumatismos o la inflamación de los tejidos promueven la liberación de histamina y cininas vasodilatadores. Entre los compuestos vasoconstrictores, se encuentran ciertos eicosanoides, como el tromboxano  $A_2$  y la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , radicales súperóxido, serotonina plaquetaria y endotelinas<sup>6,7, 8, 9, 13</sup>.

## **2.3 Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA), es la enfermedad cardiovascular mas frecuente. En México en el año 2000 la prevalencia informada de HTA entre los 20 y 69 años fue del 30.05%, es decir, más de 15 millones de mexicanos, en dicho grupo de edad. Lamentablemente el 61% de los hipertensos detectados en la encuesta nacional 2000, desconocieron ser portadores del mal, situación que es de extrema importancia ya que, en general, en México el paciente acude al médico cuando ya han transcurrido varios años desde el inicio de su HTAS y, probablemente, ya habrá en su mayoría algún grado de daño a órganos blanco. La HTA daña los vasos sanguíneos de riñones, corazón y encéfalo, además de incrementar la insuficiencia renal, trastornos coronarios, insuficiencia cardiaca y evento vascular cerebral. Se ha demostrado que la disminución farmacológica eficaz de la presión arterial evita el daño en los vasos sanguíneos y con ello reduce sustancialmente las tasas de morbilidad y mortalidad <sup>3,4</sup>.

### **2.3.1 Definición de la hipertensión arteria**

La hipertensión o presión sanguínea alta persistente se define como los valores sistólicos de 140 mm Hg o más y diastólicos de 90 mm Hg o más. Los valores normales y recomendables en adultos sanos es que se ubique la presión en 120 / 90mm Hg<sup>8</sup>.

La presión arterial (PA) sanguínea es controlada por el gasto cardíaco y la resistencia periférica total. Sin embargo ninguno de éstos la controla de manera absoluta porque a su vez éstos dependen de muchos otros factores fisiológicos como son:

Gasto Cardíaco (GC): Está determinado por la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción, estos a su vez están en función del retorno venoso que depende de otros factores como son: la actividad constrictora o dilatadora de las venas, la actividad del sistema renal, etc<sup>3, 19</sup>.

Resistencia Periférica Total (RPT): Dependerá de la actividad constrictora o dilatadora de las arteriolas, del eje renina angiotensina y de la propia magnitud del GC entre otros.

En consecuencia el GC y la RPT son operadores para el control de la PA, que se deben a sistemas de mecanismos de regulación más complejos relacionados entre sí y tienen a su cargo funciones específicas<sup>3, 19</sup>.

Con ello es posible observar que en la regulación de la presión arterial participan muchos factores, y cuando uno o varios de los factores se alteran, aparece hipertensión arterial; por desgracia, en la mayor parte de los casos (90 a 95%) no es posible saber cuál de ellos es el que origina la hipertensión<sup>23, 24</sup>.

### **2.3.2 Control de la presión arterial**

Mediante un control de la presión arterial el organismo asegura el flujo adecuado para el metabolismo de los tejidos manteniendo la presión arterial dentro de los valores propios organismo.

Fisiológicamente la PA se mantiene mediante una regulación, momento a momento, del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica, ejercida en tres sitios anatómicos: arteriolas, venulas postacilares y corazón. Un cuarto sitio de control anatómico, los riñones, contribuyen con el mantenimiento de la PA al regular el volumen de líquido intravascular. Los barorreflejos, mediados por los nervios autónomos, actúan en combinación con mecanismos humorales, incluyendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona, para coordinar el funcionamiento de estos cuatro sitios de control y a si mantener la PA normal. Finalmente la liberación local de hormonas del endotelio vascular puede además estar involucrada en la regulación de la resistencia vascular. Por ejemplo el oxido nítrico relaja los vasos sanguíneos y la endotelina-1 los contrae<sup>7, 8, 9, 21, 25</sup>.

### **2.3.3 Etiología y tipos de hipertensión**

La HTA suele provocarse por una combinación de varias anormalidades (multifactorial). Pruebas epidemiológicas señalan que factores hereditarios, estrés y factores ambientales, así como alimentarios (aumento del consumo de sal y decremento de  $K^+$  o  $Ca^+$ ) contribuyen al desarrollo de la HTA. En poblaciones con poca ingesta de sodio al día no se detecta aumento en la PA con la edad. La posibilidad de heredar la hipertensión se estima en alrededor del 30%. Se ha ligado mutación de varios genes a causas diversas de

hipertensión. Las variaciones funcionales del gen de angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el receptor  $\beta_2$  adrenérgico, parecen contribuir en algunos casos de hipertensión.

A pesar de estos estudios se estima que quizás solo en 10 a 15 % de los pacientes puede establecerse una causa específica de HTA.

*La HTA primaria*, se dice que aproximadamente del 90 al 95% de todas las personas que presentan HTA tienen HTA primaria. Este término significa simplemente que no se conoce causa orgánica evidente<sup>8, 23, 24</sup>.

La etiopatogenia no se conoce aún pero los distintos estudios indican que los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de la HTA primaria.

A continuación se mencionan las diferentes teorías que abordan tan compleja enfermedad<sup>8, 17, 23, 25</sup>.

- 
- Factores genéticos.
  - Factores alimentarios.
  - Factores ambientales.
  - Factores psicosociales.
  - Síndrome de estrés y adaptativo de Selye.
  - Teoría neurovisceral de Miasnikov.
  - Iones de sodio-potasio y la ATPasa. Otros iones.
  - Disbalance en la relación GMPc - AMPc.
  - Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
  - Prostaglandinas.
  - Sistema kalicreína - kinina.
  - Metabolismo de los glúcidos.
  - SN.
  - Endotelinas.
  - Otros factores:
    - Sedentarismo.
    - Tabaquismo

La obesidad y el hábito de fumar se plantean, por la organización panamericana de la salud (OPS), que pueden intervenir para explicar entre el 10 y el 15% de las variaciones de este fenómeno en la población general.

*La HTA secundaria.* Es la hipertensión de causa conocida, aproximadamente se encuentra entre el 5 y el 10%. Es importante diagnosticarla porque en algunos casos pueden curarse con cirugía o con tratamiento médico específico<sup>3, 5, 23</sup>.

- A. Estos pueden ser por carga de volumen con aumento del líquido extracelular (LEC).
- B. Por vasoconstricción que da un aumento de la RPT.
- C. Por combinación de sobrecarga de volumen y vasoconstricción.

**Tabla 1.** Causas más frecuentes de HT secundaria.

Renales	<p>Enfermedad del Parénquima</p> <p>Nefritis crónica.</p> <p>Enfermedad poliquística.</p> <p>Enfermedad del colágeno vascular.</p> <p>Nefropatía diabética.</p> <p>Hidronefrosis.</p> <p>Glomerulonefritis aguda.</p>
Renovascular	<p>Cualquier lesión que obstruya las arterias renales.</p> <p>Estenosis renal.</p> <p>Infarto renal y otros.</p> <p>Trasplante renal.</p> <p>Tumores secretores de renina.</p>
Endocrinas	<p>Suprarrenales</p> <p>Feocromocitoma.</p> <p>Aldosteronismo primario.</p> <p>-Producción excesiva de: DOC y 18OH-DOC y otros mineralocorticoides.</p> <p>Hiperplasia suprarrenal congénita</p> <p>Síndrome de Cushing por tumoración suprarrenal, por tumores hipofisarios.</p> <p>Tumores cromafines extrasuprarrenales.</p>

	Hiperparatiroidismo. Acromegalia.
Trastornos neurológicos	HT intracraneana. Cuadriplejía. Envenenamiento por plomo. Síndrome de Guillain-Barré
Fármacos y sustancias químicas	Ciclosporina. Anticonceptivos orales. Glucocorticoides. Mineralocorticoides. Simpaticomiméticos. Tiramina e inhibidores de la MAO
Tóxicas	Plomo. Talio. Mercurio
Otras	HT por embarazo. Coartación de la aorta. Post-operatorio

Pseudohipertensión: Es un fenómeno frecuente en ancianos debido a la arteriosclerosis y calcificación de las paredes de las arterias que se vuelven rígidas, determinando cifras de presión sistólica superiores a las reales, por lo que podrían confundirse con una hipertensión<sup>3, 19, 25</sup>.

El sistema de clasificación adoptado en 1997 clasifica los valores de presión sanguínea en adulto como:

**Tabla 2.** Grados de hipertensión arterial según los valores de tensión en mayores de 18 años<sup>8, 17</sup>

<b>HIPERTENSION</b>	<b>SISTÓLICA (mm Hg)</b>	<b>DIASTÓLICA (mm Hg)</b>
Normal elevada	130-139	85-89
Estadio 1 (leve)	140-159	90-99
Estadio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estadio 3 (grave)	180-209	110-119
Estadio 4 (muy grave)	> 210	>120

### 2.3.4 Factores de riesgo

La prevalencia de enfermedades como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2), dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular se han incrementado de manera notable en la última década. Así para DM-2 se informó una prevalencia nacional del 10.8%. La obesidad y el tabaquismo también han aumentado su prevalencia (24.4% y 36.6%, respectivamente). El conocimiento de estos datos es relevante ya que se encontró una fuerte asociación con la presencia de HTA<sup>3, 5, 17</sup>

**Tabla 3.** Factores de riesgo relacionados con la presencia de HAT.

Tabaquismo	Consumo de alcohol	Diabetes	Antecedentes familiares
Sexo y edad	Sedentarismo	Arteriosclerosis	Raza
Obesidad	Estrés	Consumo de café	Personalidad
Hipercolesterolemia	Dieta	Ingesta de sal	Uso de anticonceptivos

### 2.3.5 Efectos dañinos

Los principales órganos que sufren daño por efecto de la hipertensión son el corazón, cerebro, riñón y los vasos sanguíneos.

**Corazón.** La cardiopatía hipertensiva representa la más relevante, precoz y grave, de todas cuantas complicaciones viscerales provoca la HTA, siendo por tanto la que motiva un mayor gasto sanitario<sup>3, 8, 5, 15</sup>

La afectación cardíaca de la HTA se localiza fundamentalmente a cuatro niveles:

1. Hipertrofia ventricular izquierda (HVI).
2. Insuficiencia cardíaca (IC).
3. Isquemia miocárdica.
4. Arritmias.

Estas tres últimas complicaciones son consecuencia directa de la primera (HVI).

**Cerebro.** En el cerebro de pacientes hipertensos se pueden observar anomalías que no suelen estar habitualmente presentes en la población normotensa, como infartos lacunares múltiples, arteriosclerosis generalizada o parcelar, degeneración vascular hialina, o aneurismas de Charcot-Bouchard. Es obvio que estas anomalías puedan facilitar la ruptura de los vasos secundariamente al aumento de las fuerzas hemodinámicas del torrente sanguíneo. Las hemorragias cerebrales del hipertenso pueden producirse tanto a nivel intraparenquimatoso como en el espacio subaracnoideo<sup>3, 8, 25</sup>.

La encefalopatía hipertensiva secundaria a una situación de *hiperperfusión cerebral* induce edema y papiledema, siendo característico un estado de confusión más o menos avanzado, cefalea intensa, que en caso de progresión provocaría convulsiones y coma. Al ser una emergencia hipertensiva se impone una actuación médica inmediata.<sup>3, 8, 25</sup>

**Riñón.** El riñón en la HTA desempeña un doble papel, de forma que puede ser la víctima de la enfermedad o por el contrario ser causa de la misma. Así enfermedades renales como la glomerulonefritis, pielonefritis, poliquistosis, nefrosis, nefropatía diabética, tumores o las alteraciones vasculares que reducen el flujo, son las causas inductoras más prevalentes de HTA secundaria, responsables del 2-5% de todas las causas de HTA. La causa hemodinámica inmediata es un aumento del volumen circulante<sup>3, 25</sup>.

No obstante, la complicación renal más importante que se produce en el curso evolutivo de la HTA es la nefroangioesclerosis relacionada proporcionalmente al grado de severidad hipertensiva<sup>25</sup>.

A medida que la HTA evoluciona se va instaurando lentamente una insuficiencia renal progresiva, evaluable a través de la pérdida urinaria de proteínas, el nivel de nitrógeno ureico plasmático, o el aclaramiento de la creatinina, hasta llegar al fracaso renal absoluto subsidiario de tratamiento con diálisis periódicas<sup>25</sup>

**Vasos sanguíneos.** Todo el sistema arterial se ve forzosamente involucrado por el proceso hipertensivo al ser las arterias los elementos de resistencia que se oponen a las fuerzas dinámicas del torrente sanguíneo. Las arterias se ven por un lado sometidas a un invariable proceso de arterioesclerosis, pero también a través de sus propios mecanismos

vasoreguladores, pueden transformarse en un poderoso factor etiológico, no sólo para el desarrollo sino también para el mantenimiento del proceso<sup>3, 8, 25</sup>.

Aparte de la arteriosclerosis generalizada a nivel de los grandes troncos arteriales, y de las transformaciones anatomofuncionales de los lechos arteriolares de resistencia, la HTA facilita el desarrollo de aneurismas y provoca su disección y ruptura<sup>3, 25</sup>.

## **2.3.6 Tratamiento**

### **2.3.6.1 Tratamiento Farmacológico**

Medicamentos con diversos mecanismos de acción son eficaces para reducir la presión sanguínea. En muchas personas, tienen éxito el tratamiento con diuréticos, agentes que disminuyen la presión arterial al reducir la volemia dado que incrementan la eliminación de agua y sodio en la orina. Los inhibidores de la ECA bloquean la formación de la angiotensina II y, con ello, promueven la vasodilatación e inhiben la liberación de aldosterona. Los bloqueadores beta-adrenérgicos tienen el mismo efecto al inhibir la secreción de renina y disminuir la frecuencia y contractilidad cardiacas. Los vasodilatadores relajan el músculo liso de la pared arterial y hacen que se expanda, con lo que desciende la PA por la reducción de la resistencia vascular. Los bloqueadores de canal de calcio, desaceleran el flujo de  $Ca^{+2}$  a las células del músculo liso vascular. Además, reducen la carga de trabajo del corazón al inhibir la entrada de  $Ca^{+2}$  en las fibras miocárdicas y, de tal suerte, disminuyen la contractilidad del miocardio<sup>3, 5, 13</sup>.

**Diuréticos.** Los diuréticos han supuesto un fármaco clave para el tratamiento de la HTA. En la actualidad, siguen siendo uno de los grupos terapéuticos de primera elección como queda reflejado el último informe de la OMS.

Existen básicamente cuatro familias de diuréticos que difieren por sus mecanismos de acción: *Tiacidas*, bloquean la reabsorción de  $Na^{+}$  en la porción inicial del túbulo distal en el segmento de dilución cortical. *Diuréticos de asa*, bloquean la reabsorción de  $Na^{+}$  en la porción ascendente del asa de Henle. *Diuréticos ahorradores de potasio*, su capacidad natriurética es baja y por ello su efecto antihipertensivo es limitado. La espironolactona produce un bloqueo competitivo de la aldosterona en el túbulo contorneado distal. El triamtereno y la amilorida inhiben la secreción tubular de  $K^{+}$ <sup>4, 14, 22</sup>.

**Betabloqueantes adrenérgicos.** Los betabloqueantes adrenérgicos constituyen, junto a los diuréticos, los fármacos recomendados a en el tratamiento de la HTA. Mecanismos de acción de los betabloqueantes en la hipertensión arterial

- Reducen el gasto cardíaco
- Reducen el volumen sistólico
- Reducen la frecuencia cardíaca
- Inhiben la secreción de renina
- Poseen efecto antisimpático central
- Estimulan la producción de cininas
- Estimulan la liberación del péptido natriurético atrial

Los fármacos que componen este grupo son muy heterogéneos y su aplicación en la HTA va a depender de tres características: 1) Selectividad para receptores beta-1, 2) actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) y 3) actividad alfa-bloqueante asociada<sup>4, 14, 22</sup>.

Los estudios realizados con estos agentes, han demostrado su capacidad para rebajar de forma sustancial las tasas de morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular en pacientes hipertensos.

**Tabla 4.** Clasificación de los bloqueantes adrenergéticos beta

No selectivos	Sin ASI Nadolol, propranolol, timolol, sotalol, tertalol
	Con ASI Pindolol, carteolol, penbutolol, oxprenolol, alprenolol
Selectivos	Sin ASI Atenolol, bisoprolol, metoprolol, betaxolol
	Con ASI Acebutolol, celiprolol
Con actividad αbloqueante	Labetalol, bucindolol, carvedilol

**Antagonistas de canales de Ca<sup>2+</sup>.** Los calcioantagonistas (CAA) son un grupo farmacológico con amplias aplicaciones en la HTA, ya que su eficacia y seguridad compensan suficientemente la ocasionalmente elevada tasa de efectos colaterales. Recordemos que el Ca<sup>2+</sup> interviene prácticamente en todos los procesos cardiovasculares (excitación, conducción, acoplamiento, actividad marcapasos, vasorrelajación, etc.). Reducen la entrada de calcio al interior de la célula muscular lisa vascular a través de los canales voltaje-dependientes, disminuyendo la contractilidad miocárdica y el tono de la célula muscular lisa, induciendo vasorrelajación y un cierto efecto depresor de la acción cardíaca. Por sus acciones específicas inducen vasorrelajación y por tanto reducción de las cifras de PA y aumento de la reserva coronaria, condiciones ambas de extraordinaria importancia en la cardiopatía hipertensiva<sup>4, 14, 22</sup>.

Existen tres grandes grupos que difieren por su lugar de acción y sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas:

**Tabla 5.** Clasificación de los fármacos antagonistas de Ca<sup>+</sup>

Dihidropiridinas	De primera generación y acción corta: tipo nifedipino  De segunda generación y acción sostenida: amlodipino, nisoldipino, lacidipino, nicardipino, felodipino, nitrendipino, nimodipino, isradipino
Benzotiazepinas	Diltiacem.
Fenilalquilaminas	Verapamilo, gallopamilo

**Antagonistas del sistema renina-angiotensina.** Dentro de este grupo farmacológico, cuya irrupción en la farmacoterapia antihipertensiva supuso un considerable avance, podemos diferenciar dos grupos genuinos<sup>4, 14, 22</sup>:

**Inhibidores de la enzima convertidora (IECA).** Este grupo de fármacos fue descubierto en la década de los sesenta-setenta, y desde entonces se han incorporado de forma progresiva al tratamiento de la HTA como fármacos de primera línea. En la actualidad

constituyen uno de los soportes básicos en el tratamiento de cualquier tipo de HTA, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Desde un punto de vista conceptual, los IECA actúan en la HTA del modo fisiopatológicamente más razonable, ya que al inhibir la cascada hormonal en el paso más crítico, esto es, desde la angiotensina I, vascularmente inactiva, a la angiotensina II, uno de los vasoconstrictores más poderosos, bloquean uno de los mecanismos más activos en el desarrollo y mantenimiento de la HTA.<sup>4, 14, 22</sup>

Además, los IECA actúan inhibiendo el sistema de degradación de las bradicinas, estimulando al mismo tiempo la biodisponibilidad de las prostaciclinas y del factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico), lo que además les confiere propiedades vasodilatadoras periféricas de gran interés.

**Antagonistas de los Receptores Específicos de la Angiotensina II (AREA-II).** Los antagonistas de los receptores AT1 de la ANG-II (AREA-II), cuyo primer representante clínicamente probado es el losartán, se muestran como agentes antihipertensivos de eficacia por lo menos similar a los IECA y con pocos o nulos efectos secundarios. Su acción se centra en el bloqueo del receptor específico AT1, con lo que la acción directa de la angiotensina II queda anulada<sup>4, 14, 22</sup>.

**Alfa-1-bloqueantes.** Bloquean la unión de las catecolaminas a los receptores alfa1 postsinápticos inhibiendo la vasoconstricción mediada por éstas e induciendo por tanto vasodilatación<sup>4, 14, 22</sup>.

**Agonistas centrales adrenérgicos.** En este grupo se incluyen: Metildopa, Clonidina, Guanabenz y Guanfacina.

Es común a todos ellos por medio de un efecto agonista alfa<sub>2</sub> receptor en los centros vasomotores cerebrales disminuyendo el flujo simpático e induciendo vasodilatación<sup>4, 14, 22</sup>.

**Antagonistas adrenérgicos periféricos.** Son fármacos muy utilizados en el pasado y que en la actualidad tienen poca aplicación clínica. Cabe incluir en este grupo a la reserpina, guanadrel y guanadrel. Actúan inhibiendo el sistema nervioso simpático tanto a nivel central como periférico<sup>4, 14, 22</sup>.

**Agonistas de los canales de potasio.** Estos agentes cuyo representante genuino es el nicorandil activan los canales transmembrana de K<sup>+</sup> hiperpolarizando la célula al tiempo que determinan la salida del Ca<sup>+</sup> induciendo vasorrelajación<sup>4, 14, 22</sup>.

### 2.3.6.2 Tratamiento no farmacológico

Para disminuir la presión sanguínea, los cambios en las costumbres diarias han resultado eficaces en el manejo de la hipertensión:

☆ *Pérdida de peso corporal.* Es la mejor medida terapéutica contra la hipertensión. La disminución incluso de unos cuantos kilogramos de peso ayuda a reducir la hipertensión en obesos<sup>3, 8</sup>.

☆ *Reducción de ingesta de sodio.* Casi la mitad de las personas con hipertensión son sensibles a la sal. En ellas una dieta hiposódica tiende a disminuir su presión sanguínea<sup>3, 8</sup>.

☆ *Practicar ejercicio físico.* Mejorar el estado físico con actividades moderadas (como la caminata rápida) varias veces por semana durante 30 a 45 minutos en cada sesión puede reducir la presión sistólica en unos 10 mm Hg<sup>3, 8</sup>.

☆ *Evitar el tabaquismo.* El tabaquismo tiene efectos devastadores en el corazón y puede agravar las consecuencias dañinas de la hipertensión al promover la vasoconstricción<sup>3, 8</sup>.

☆ *Control del estrés.* Diversas técnicas de meditación y retroalimentación ayudan a ciertas personas a reducir la presión sanguínea alta. Se cree que estos métodos producen tal efecto al disminuir la liberación cotidiana de adrenalina y noradrenalina por la medula suprarrenal<sup>3, 8</sup>.

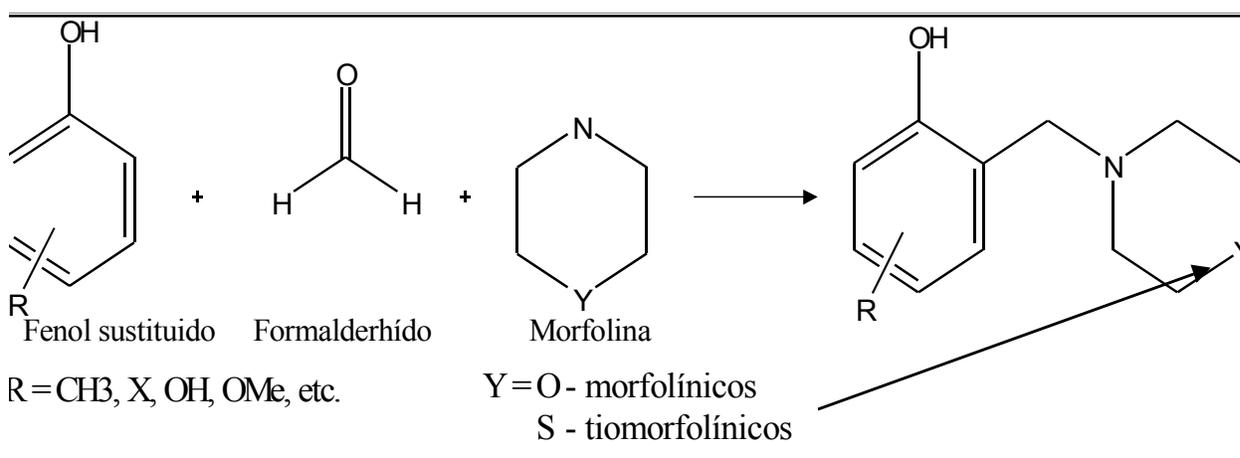
☆ *Restricción de alcohol.* Se deben ingerir menos de 60 mL de una bebida de 100° G.L. o evitar por completo el consumo de alcohol<sup>3, 8</sup>.

☆ *Ingesta adecuada de de potasio, calcio y magnesio.* Las concentraciones altas de potasio, calcio y magnesio en los alimentos se ha relacionado con menor riesgo de hipertensión<sup>3, 8</sup>.

## 2.4 Compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos

El grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campos-1, han llevado acabo la investigación del diseño y síntesis de diversos compuestos, entre ellos los tiomorfolínicos y morfolínicos, a los cuales se les realiza el estudio de la actividad farmacológica el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, de la misma instancia académica, encontrándose que estos compuestos derivados del fenol mostraban una respuesta hipotensora, al ser probados en el modelo de presión arterial invasiva en rata normotensa, lo cual es un gran logro dentro de la investigación científica de la institución.

La síntesis de estos compuestos tiomorfolínicos, morfolínicos y piperidínicos, se fundamenta en la reacción química entre un fenol sustituido, un formaldehído más una molécula de morfina, tiomorfina o piperidina, con lo cual se obtiene una serie de compuestos con la clave LQM<sup>11, 12, 17, 18</sup>.



**Figura 9.** Reacción química de síntesis de la serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos.

### **3.- HIPÓTESIS**

Si se evalúan los compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidinicos diseñados y sintetizados en el Laboratorio Química Medicinal, mediante las curvas Dosis- Efecto en rata Wistar macho, entonces se podrá determinar la actividad hipotensora de tales compuestos empleando como fármaco de referencia al Captopril y así obtener la eficacia y potencia de los compuestos.

### **4.- OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo general**

Evaluar el efecto hipotensor de los compuestos LQM 302, LQM 312, LQM 324, LQM 335, LQM 336, LQM 337, LQM 344 y LQM 345, mediante un modelo de presión arterial invasiva en ratas Wistar macho para determinar las curvas Dosis-Efecto de cada compuesto.

#### **4.2 Objetivos particulares**

- Aprender a usar el equipo Digi-Med®- PBA (Blood Pressure Analyzer™ ) para determinar la presión arterial mediante un modelo de canulación invasiva en rata Wistar macho anestesiada.
- Utilizar como fármaco antihipertensivo de referencia al Captopril, para determinar las Curvas Dosis-Efecto en este modelo experimental utilizando el analizador Digi-Med®- PBA (Blood Pressure Analyzer™)
- Determinar las curvas Dosis-Efecto de los compuestos LQM 302, LQM 312, LQM 324, LQM 335, LQM 336, LQM 337, LQM 344 y LQM 345 mediante el modelo de presión arterial invasiva en ratas Wistar macho anestesiadas.
- Obtener la eficacia y potencia de los compuestos LQM 302, LQM 312, LQM 324, LQM 335, LQM 336, LQM 337, LQM 344 y LQM 345, a través de la curva Dosis- % de Efecto hipotensor para comparar el efecto de los compuestos desarrollados con el Captopril como fármaco antihipertensivo de referencia.

## 5.- DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 5.1 Material y equipo

Equipo:

- Manómetro de mercurio
- Transductor de presión
- PC Pentium III
- Software DMSI-200\_1
- DIGI-MED®- PBA (Blood Pressure Analyzer™ )
- Balanza analítica (Sartorius®, BL60S 0.1mg-60g)
- Balanza granataria (OHAUS® 0.1-2610g)
- Catéter PE50, y PE20

Material:

- Solución salina fisiológica(SSF)
- Solución de heparina (2.5mg/ml)
- Pentobarbital Sódico (0.063g/ml)
- Solución de HCl 0.01M
- Solución de Bicarbonato de Sodio al 2%
- Piseta
- Micropipetas Wilson Pipetman® de 100 y 1000 µl
- Jeringas de insulina
- Válvulas con 3 llaves
- Viales ámbar
- Balanza para animales con canasta
- Algodón
- Hilo ceda de 4/0, 3/0 y 2/0
- Hilo cáñamo
- Estuche de disección
- Compuestos problema Morfolínicos (LQM-302, LQM-312), Tiomorfolínicos (LQM-324, LQM-337) y Piperidínicos LQM 336, LQM 344 y LQM 345.
- Animales de laboratorio (ratas Wistar macho con peso promedio de entre 250-350g)
- Cajas petri

## 5.2 Metodología

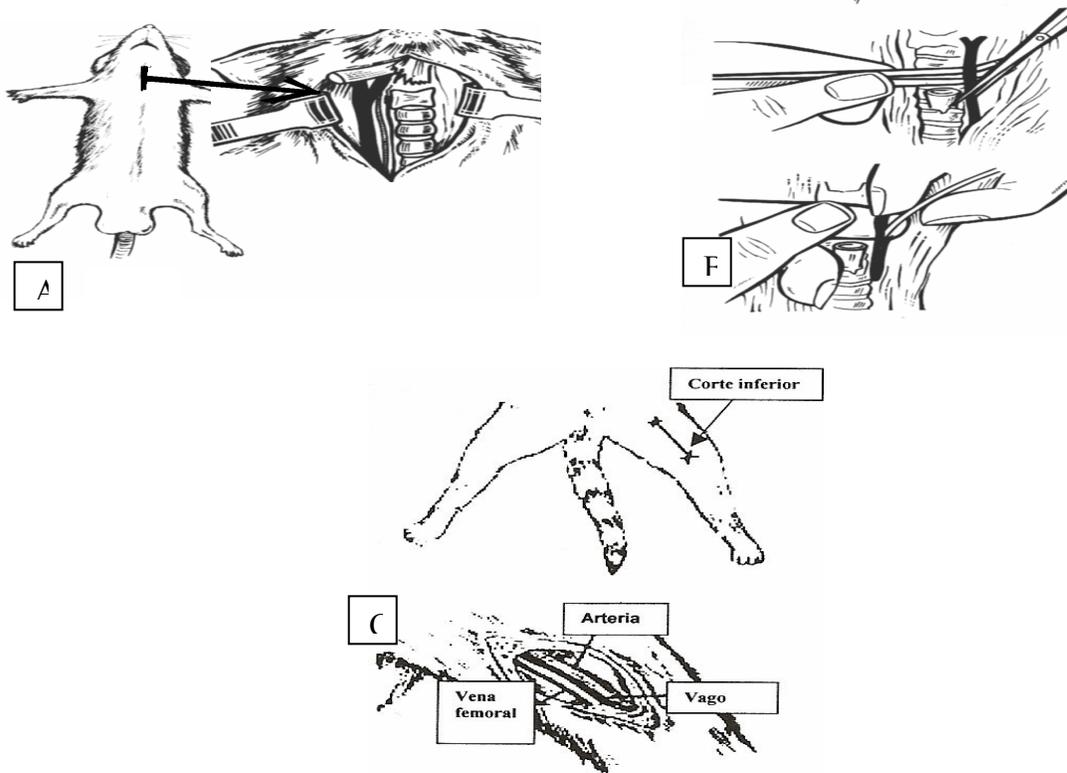
### DETERMINACION DE SOLUBILIDAD:

Se determina la solubilidad de los compuestos en un medio ácido (HCl 0.1N) así como en un medio básico que fue una solución de carbonato al 2% para su administración, agregando en cantidades crecientes de volumen con micropipetas, hasta el momento de la formación de una solución.

### DETERMINACIÓN DE LAS SOLUCIONES DE LOS COMPUESTOS:

- Se obtiene la dosis de los compuestos a administrar para cada animal basándose en su peso, teniendo como referencia una dosis de 1mg/Kg., a partir de esta se hicieron diluciones 1:10 para obtener las concentraciones de  $10^{-1}$  ,  $10^{-2}$  ,  $10^{-3}$  y  $10^{-4}$  mg/kg, y aunado a la concentración de 1mg/kg se obtienen cinco dosis para administrar. La preparación de la primera dosis consiste en solubilizar, en 300 $\mu$ L, el compuesto en el medio adecuado, posteriormente a la solubilización llevar a un volumen de 1000 $\mu$ L (1ml) con solución salina fisiológica, a partir de esta solución se realizaron las diluciones mencionadas.
- De igual manera a partir del peso de cada rata se obtiene la dosis de Pentobarbital Sódico empleado como anestésico general, teniendo como referencia una dosis de 40 mg/Kg
- Se anestesia a la rata con la dosis calculada de pentobarbital sódico vía intraperitoneal.
- Una vez anestesiada la rata se coloca sobre la tabla de disección.
- Se localiza la traquea del animal y se procederá a realizar una traqueotomía para que el animal tenga una mejor ventilación.
- Se localiza la arteria carótida, se separará del nervio vago y se cánula con el catéter que se encontrará conectado directamente al transductor de presión.
- Una vez canulada la arteria carótida se procede a localizar del lado izquierdo de la pata posterior la vena femoral, se lleva a cabo una incisión para disecarla y se proceder a canular con el catéter el cual está unido a una válvula con dos vías previamente

purgadas con solución salina fisiológica y la otra con el compuesto previamente disuelto.



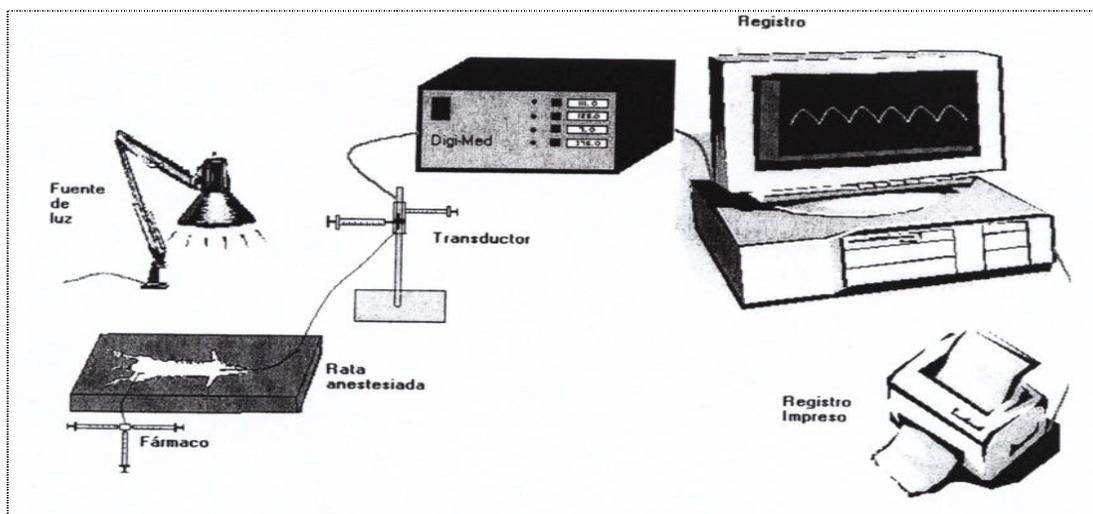
**Figura 10.** Traqueotomía, disección de la arteria carótida y vena femoral. Traqueotomía (A), Disección y canulación de la arteria carótida con un catéter heparinizado conectado al transductor (B). Disección y canulación de la vena femoral a la llave de tres vías.

- Posteriormente al animal se le registra la presión arterial sistólica, diastólica y media basales a través del analizador de presión (Digi-Med) estos resultados se obtienen a través del software DMSI-200\_1.

- A través de la vena femoral se le administra la primer dosis del compuesto que en este caso es la de menor dosis ( $10^{-4}$ mg/Kg), se registrar el cambio de presión producida y se debe esperar a que se logre estabilizar la presión hasta asemejar a la presión basal registrada.
- Proceder a cambiar la jeringa que contiene la siguiente solución de compuesto ( $10^{-3}$ mg/Kg), cerrando la válvula a la atmósfera para evitar la entrada de aire. Tomar lectura basal y administrar el compuesto. Se registra los parámetros basales y los modificados por la administración del compuesto.
- Una vez estabilizada se debe registrar la presión basal en ese momento y se procede a administrarle la siguiente solución que es de  $10^{-2}$  mg/Kg, se deberá registrar el cambio de presión producida a si como la basal.
- Los pasos anteriores deberán repetirse para todas las dosis preparadas.

#### TRATAMIENTO DE RESULTADOS:

- El procedimiento anterior se lleva a cabo por 5 veces para asegurar que el efecto será reproducible.
- Para la recolección de datos se utiliza el programa Excel, en el que se tabularán los cambios de presión para cada una de las dosis y cada uno de los experimentos a realizar, se obtienen un valor promedio del efecto para cada una de las dosis, así mismo un valor de desviación estándar y el error estimado.
- Se realiza una gráfica con los valores de dosis vs PAM, PAS, PAD Y FC, para la obtención de la curva Dosis-Efecto para cada uno de los compuestos de la serie LQM.
- Se analiza cada uno de los gráficos y se procede a hacer una selección de los compuestos producen mayor efecto y a que dosis, de esta manera analizar sus efectos por grupo.

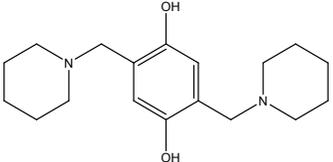
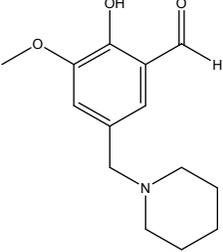
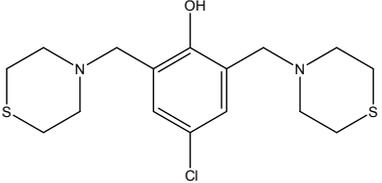
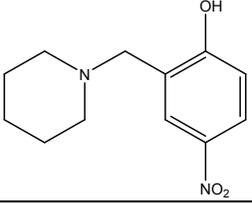
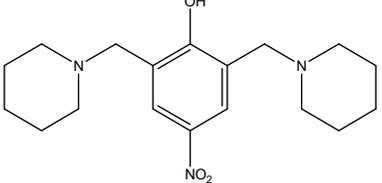


**Figura 11.** Esquema general a seguir en la evaluación de los compuestos, mediante un modelo de Presión arterial vía invasiva, acoplado a un transductor Digi-Med®- PBA (Blood Pressure Analyzer™) en rata Wistar macho

## 6.- RESULTADOS

**Tabla 11.** Compuestos LQM evaluados mediante modelo experimental de presión arterial invasiva.

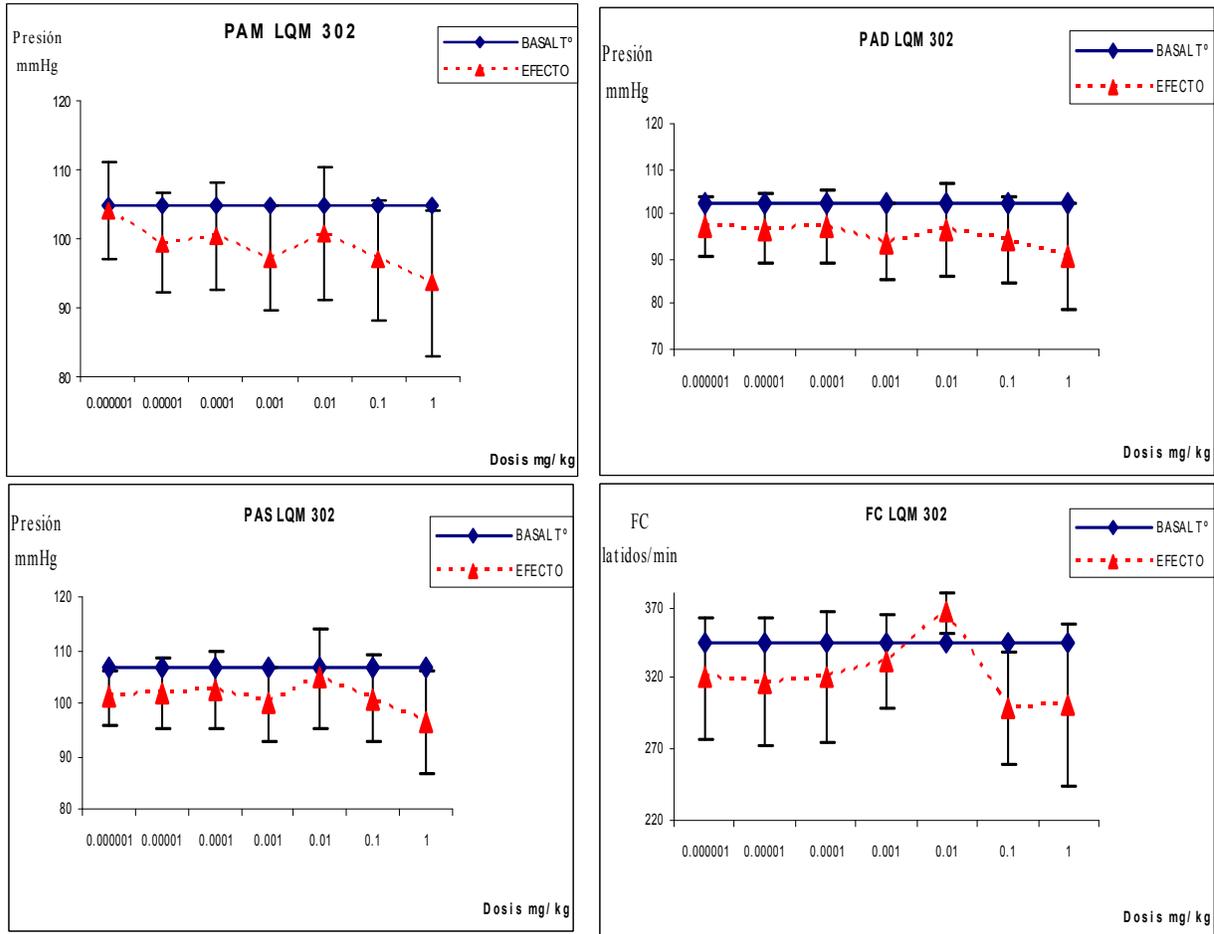
Clave	Estructura	Nomenclatura Química	Solubilización en HCl 0.01M	Solubilización en NaHCO3 2%
LQM 302		4,4'-(propano-2,2-diyl)bis(2-(morfolinometil)fenol)	+	-
LQM 312		2,6-bis(morfolinometil)-4-nitrofenol	+	-
LQM 324		4-nitro-2-(tiomorfolinometil)fenol	+	-

LQM 335		2, 5-bis(piperidin-1- ilmetil) benceno-1, 4-diol	+	-
LQM 336		2-hidroxi-3-metoxi-5- (piperidin-1- metil)benzaldehido	+	-
LQM 337		4-cloro-2,6- bis(tiomorfolinometil)fenol	+	-
LQM 344		4-nitro-2-( piperidin-1- ilmetil)fenol	+	-
LQM 345		4-nitro-2,6-bis(piperidin- 1-ilmetil)fenol	+	-

+ Solubilización del compuesto  
- No solubilización el compuesto

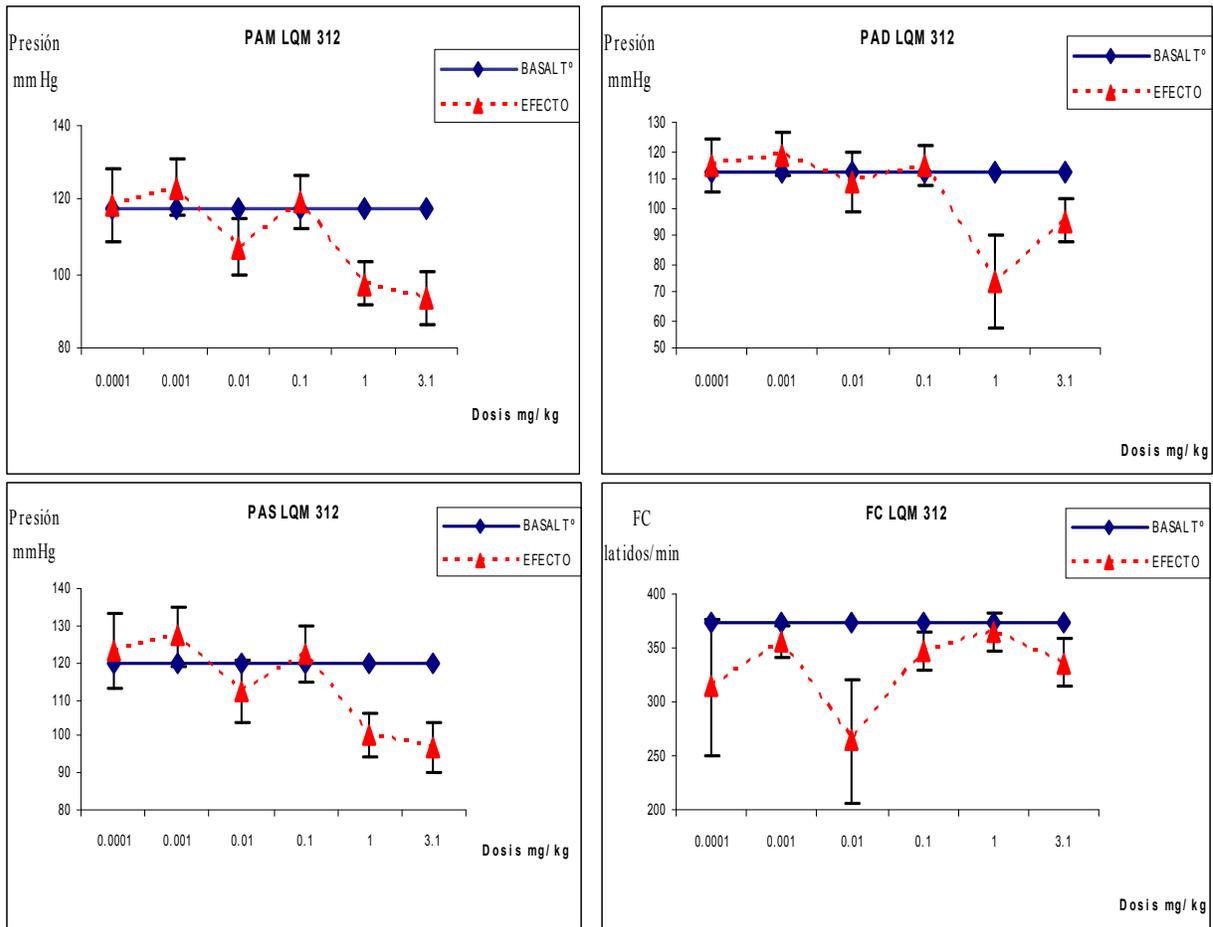
## 6.1 Determinación de las curvas dosis efecto.

### Compuesto LQM 302



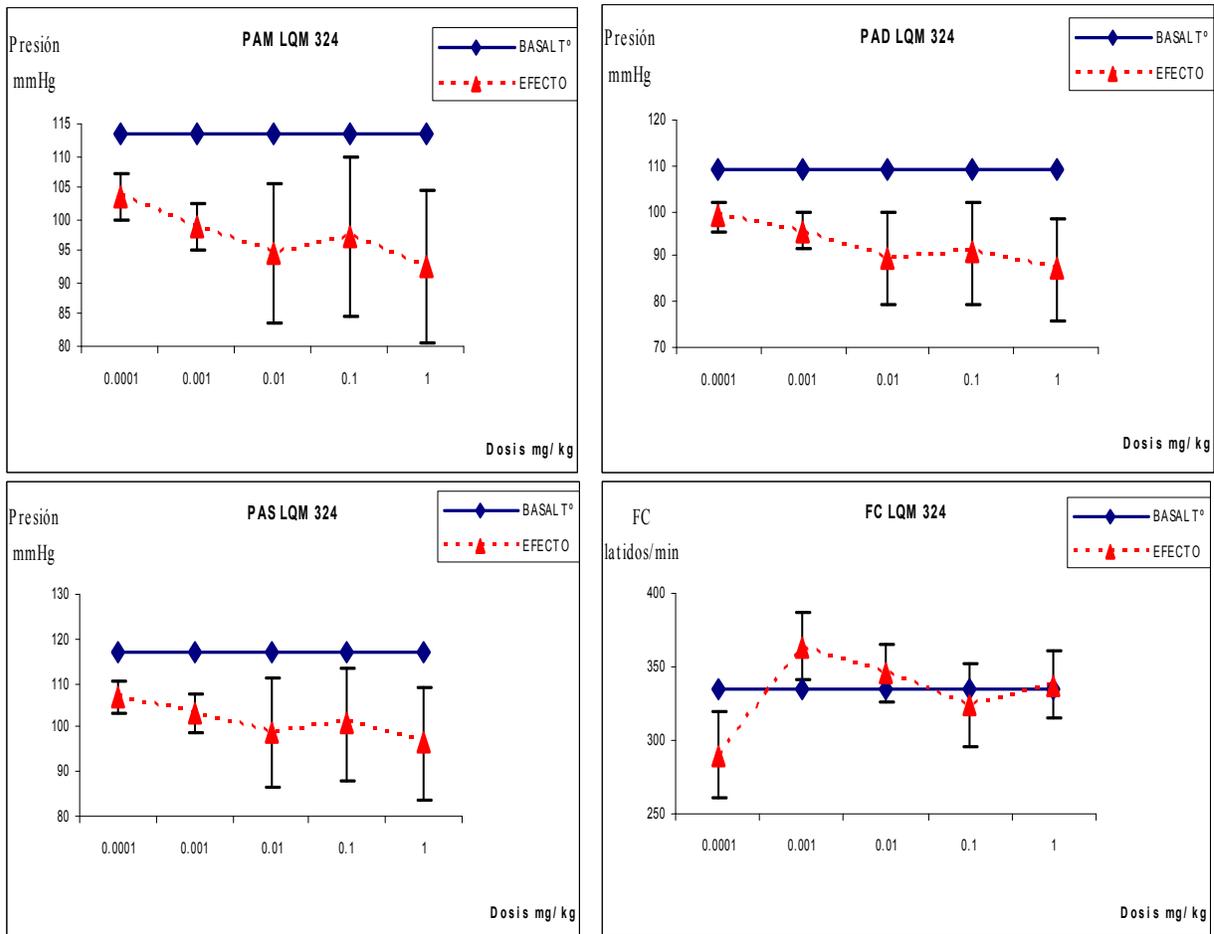
**Figura 12.** Curvas Dosis-Efecto del LQM-302 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardíaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-302 en la PAM, PAS y PAD fue significativo a en todas las dosis; así como la disminución de la frecuencia cardíaca.

## Compuesto LQM 312



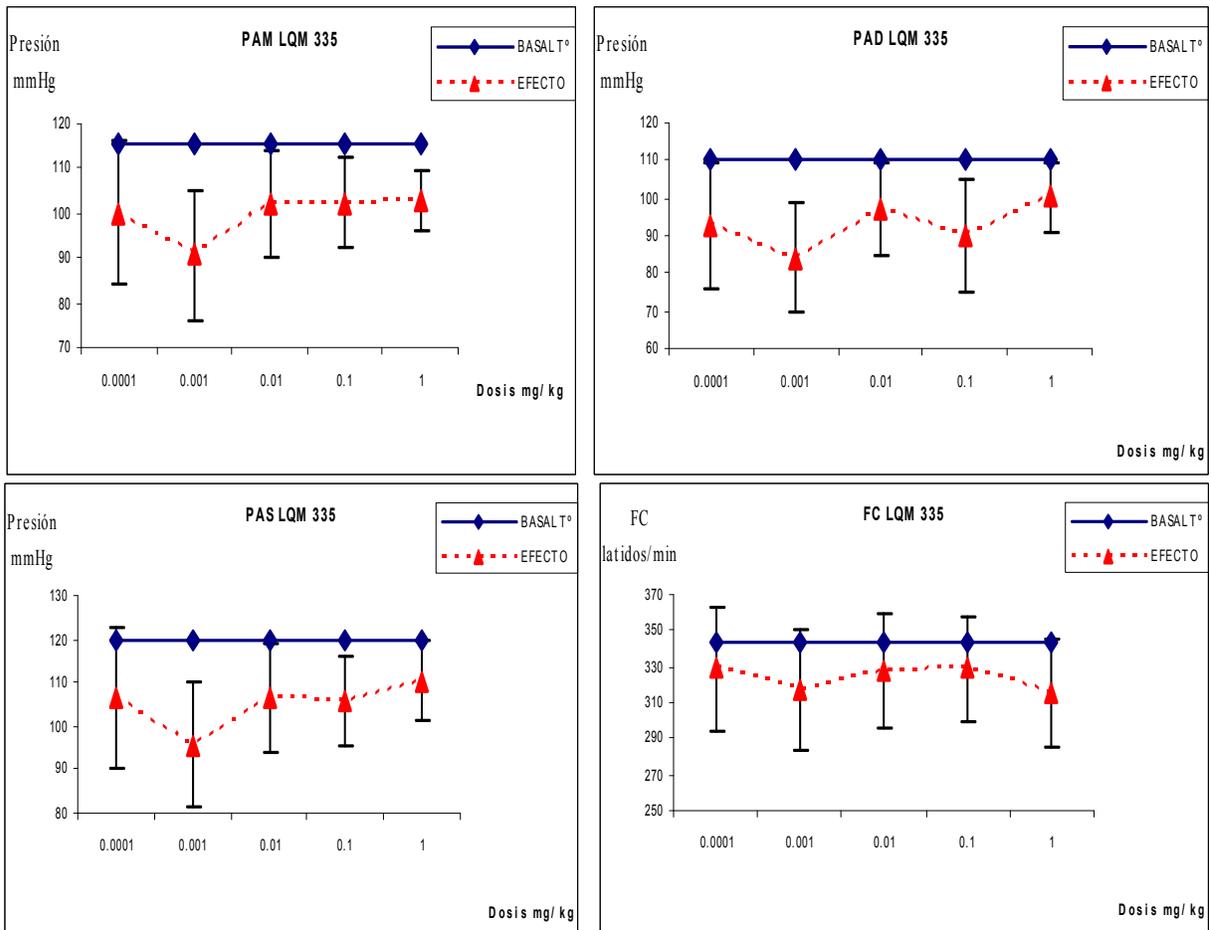
**Figura 13.** Curvas Dosis-Efecto del LQM-312 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardíaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-312 en la PAM, PAS y PAD no es significativo en todas las dosis; así mismo la disminución de la frecuencia cardíaca si es significativa.

## Compuesto LQM 324



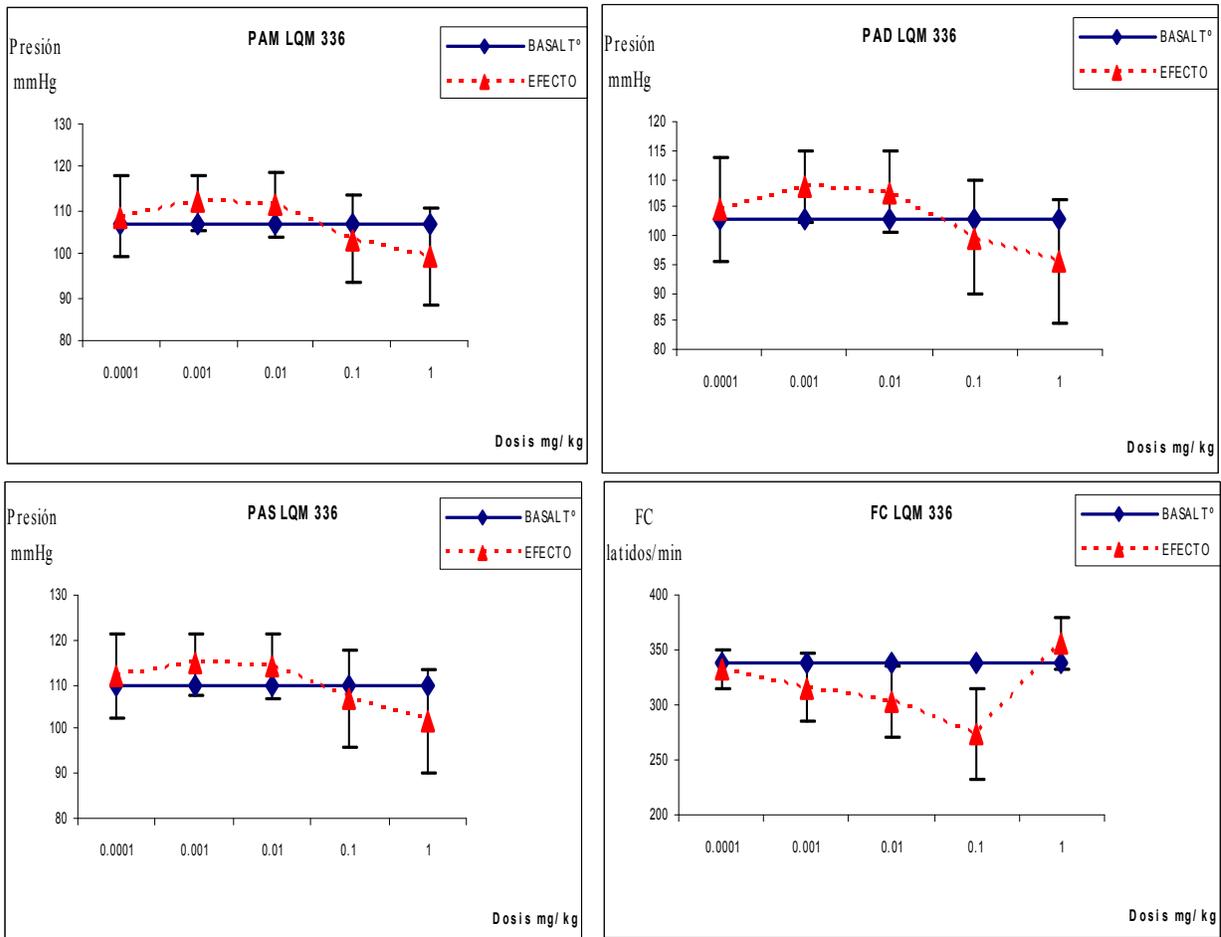
**Figura 14.** Curvas Dosis-Efecto del LQM-324 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardíaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-324 en la PAM, PAS y PAD fue significativo a en todas las dosis; sin embargo la disminución de la frecuencia cardíaca no presenta variación significativa.

## Compuesto LQM 335



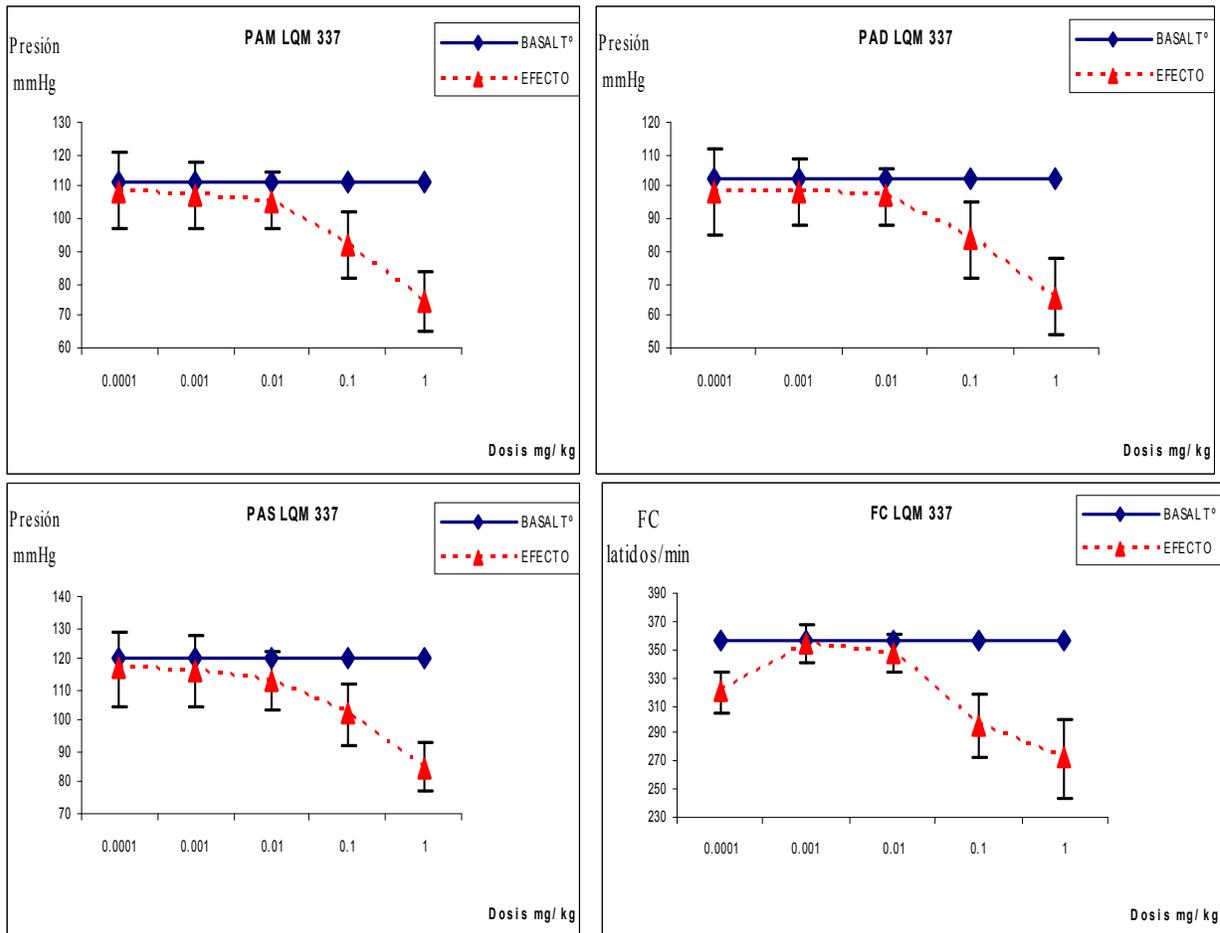
**Figura 15.** Curvas Dosis-Efecto del LQM-335 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardíaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-335 en la PAM, PAS y PAD fue significativo a en todas las dosis; así como la disminución de la frecuencia cardíaca.

## Compuesto LQM 336



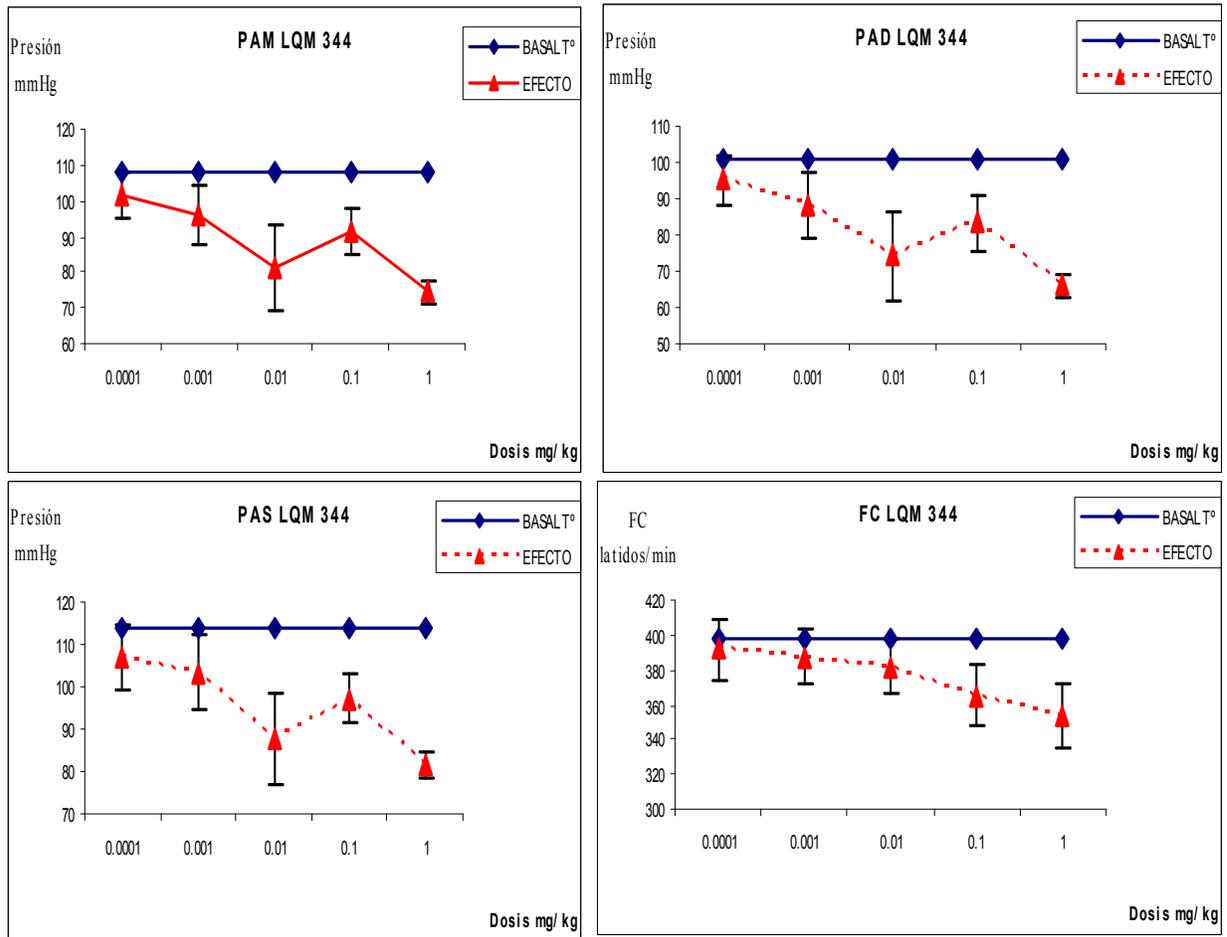
**Figura 16** Curvas Dosis-Efecto del LQM-336 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardiaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-326 en la PAM, PAS y PAD no es significativo a en todas las dosis; al igual que la disminución de la frecuencia cardiaca no presenta diferencia significativa.

## Compuesto LQM 337



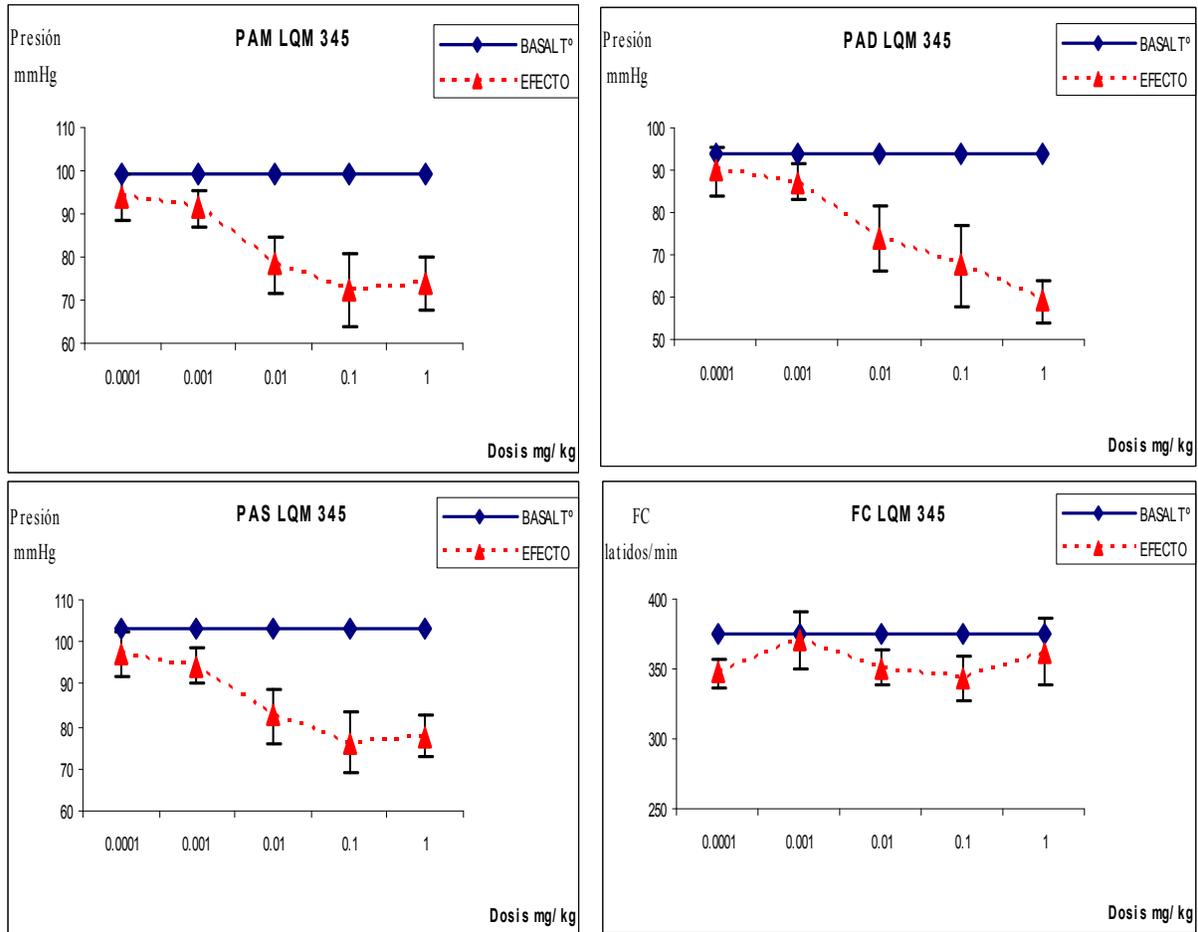
**Figura 17.** Curvas Dosis-Efecto del LQM-337 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardiaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-337 en la PAM, PAS y PAD no es significativo a en todas las dosis; al igual que la disminución de la frecuencia cardiaca no presenta diferencia significativa.

## Compuesto LQM 344



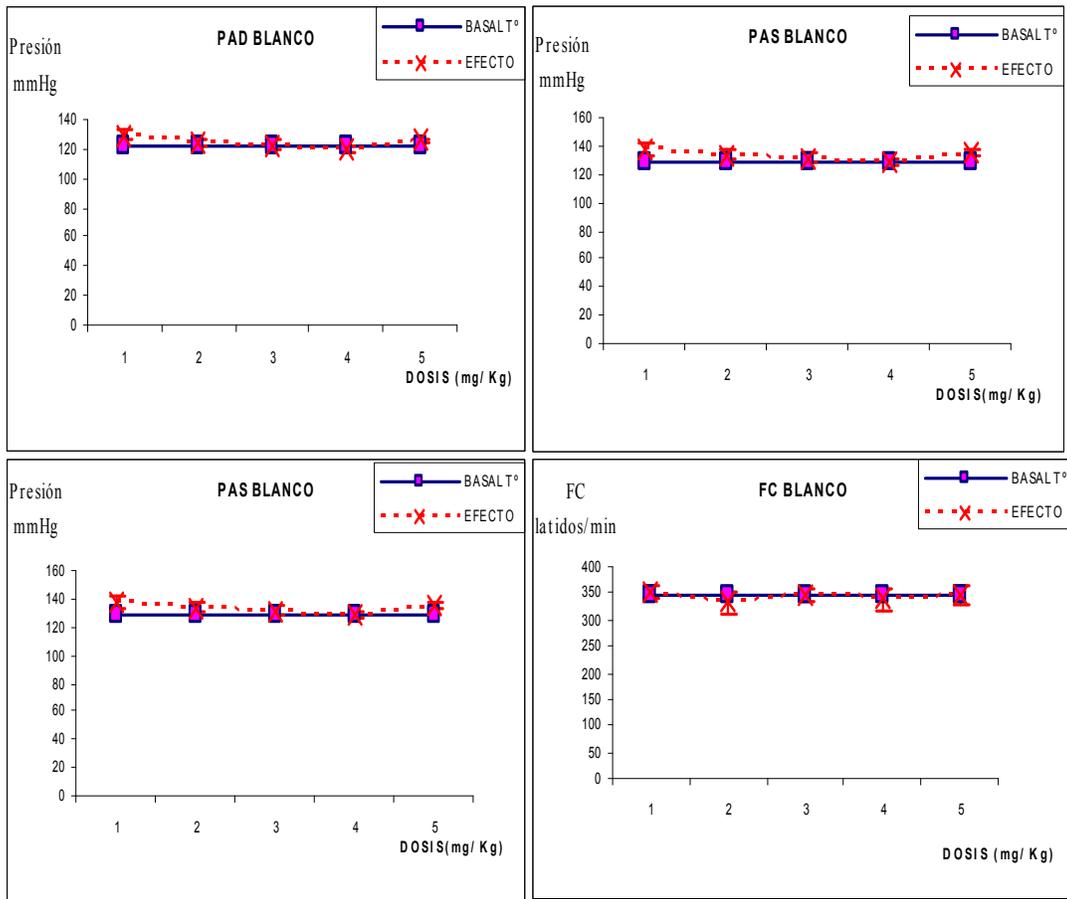
**Figura 18.** Curvas Dosis-Efecto del LQM-344 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardíaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-344 en la PAM, PAS y PAD es significativo a en todas las dosis; al igual que la disminución de la frecuencia cardíaca diferencia significativa.

## Compuesto LQM 345



**Figura 19.** Curvas Dosis-Efecto del LQM-345 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardíaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una  $\alpha = 0.05$ , *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-345 en la PAM, PAS y PAD es significativo a en todas las dosis; al igual que la disminución de la frecuencia cardíaca presenta diferencia significativa.

## Blanco



**Figura 20.**Curvas Dosis-Efecto del Blanco en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.. Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD) y Frecuencia Cardiaca (FC). La línea punteada muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del Blanco (efecto); en tanto la línea continua muestra los parámetros en tiempo cero (basal T°).

## 6.2 Determinación de la potencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfólinicos y piperidínicos evaluados.

**Tabla 7.** Efecto de los compuestos Dimorfólinicos, Tiomorfólinicos Y Piperidínicos en la PAM a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/FARMACO	% EFECTO
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-337	90.13
PIPERIDINICO	LQM-344	81.89
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	75.77
PIPERIDINICO	LQM-345	62.51
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	55.17
DIMORFOLINICO	LQM-312	56.7
MORFOLÍNICO	LQM-302	53.73
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-324	49.92
DIMORFOLÍNICO	LQM-301	41.59
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	32.99
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	32.95
PIPERIDINICO	LQM-335	31.02
TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	30.7
TIOMORFOLÍNICO	LQM-320	29.5
IEN	OMAPATRILAT	29.15
TIOMORFOLINICO	LQM-318	27.32
DIMORFOLÍNICO	LQM-314	25.14
TIOMORFOLÍNICO	LQM-317	22.52
DIMORFOLÍNICO	LQM-306	20.34
PIPERIDINICO	LQM-336	19.38
DIMORFOLINICO	LQM-340	18.16
DIMORFOLINICO	LQM-310	14.38
DIMORFOLINICO	LQM-309	14.14
ARAT <sub>1</sub>	LOSARTAN	13.57
MORFOLINICO	LQM-308	7.55
MORFOLÍNICO	LQM-304	6.59

**Tabla 8:** Efecto de los compuestos Dimorfólinicos, Tiomorfólinicos Y Piperidínicos en PAS a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/FARMACO	% EFECTO
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLINICO	LQM-337	88.26
PIPERIDINICO	LQM-344	80.31
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	77.81
PIPERIDINICO	LQM-345	62.46
DIMORFOLINICO	LQM-312	57.01

TIOMORFOLINICO	LQM-324	53.76
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	53.47
MORFOLÍNICO	LQM-301	53.29
MORFOLÍNICO	LQM-302	52.77
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	41.25
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-320	35.67
TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	35.15
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	33.68
IEN	OMAPATRILAT	33.34
DIMORFOLÍNICO	LQM-309	32.79
DIMORFOLÍNICO	LQM-340	31.21
DIMORFOLINICO	LQM-314	30.46
DIMORFOLINICO	LQM-306	29.47
ARAT <sub>1</sub>	LOSARTAN	25.28
PIPERIDINICO	LQM-335	23.3
PIPERIDINICO	LQM-336	20.32
TIOMORFOLINICO	LQM-317	17.57
DIMORFOLINICO	LQM-310	14.92
TIOMORFOLÍNICO	LQM-318	14.6
MORFOLINICO	LQM-308	12.24
MORFOLÍNICO	LQM-304	8.77

**Tabla 9:** Efecto de los compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos Y Piperidinicos en PAD a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

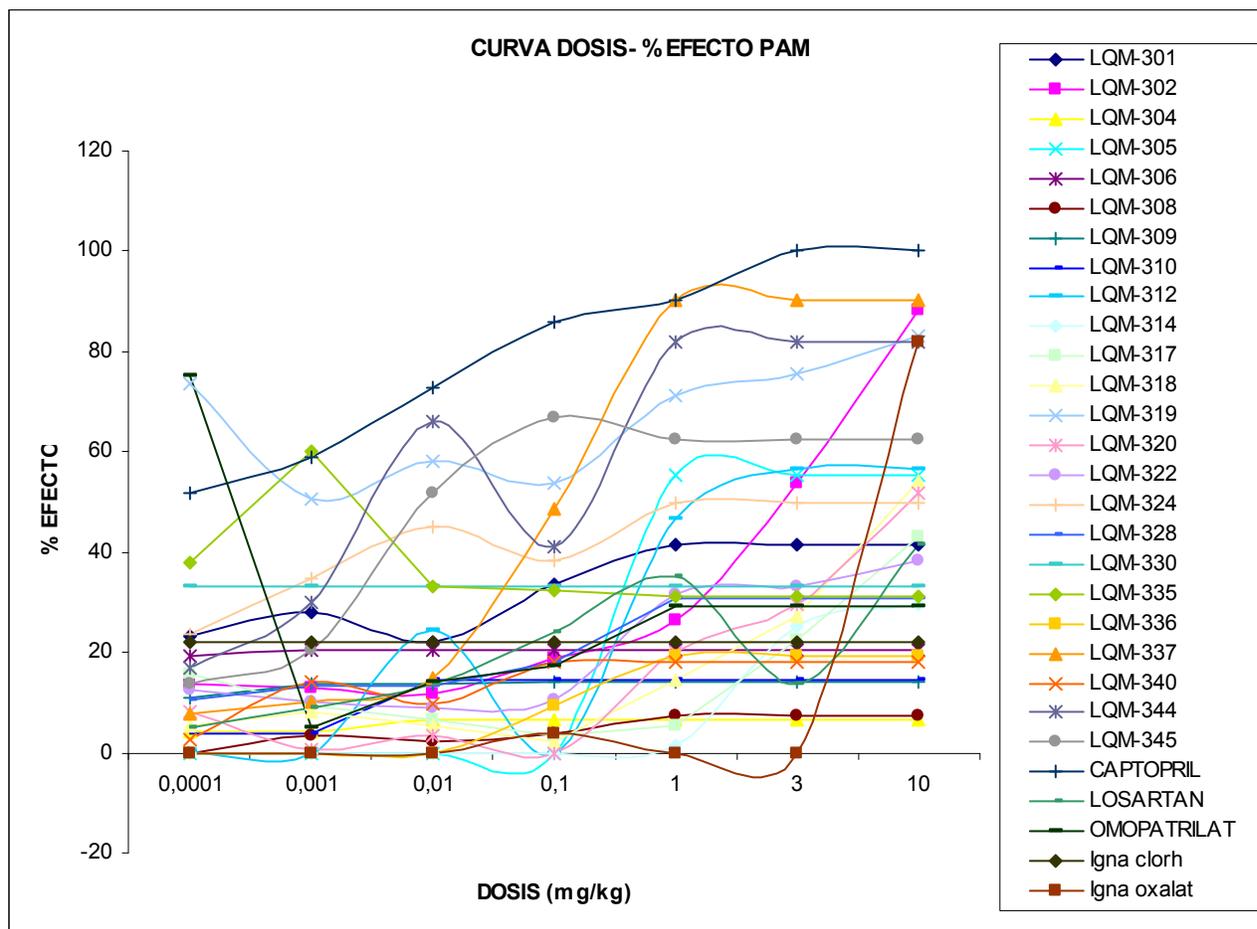
TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/FARMACO	% EFECTO
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	96.42
DITIOMORFOLINICO	LQM-337	91.24
PIPERIDINICO	LQM-344	86.8
PIPERIDINICO	LQM-345	86.31
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	68.7
MORFOLÍNICO	LQM-302	63.87
MORFOLÍNICO	LQM-301	52.77
TIOMORFOLINICO	LQM-324	51.07
ARAT <sub>1</sub>	LOSARTAN	45.64
DIMORFOLINICO	LQM-312	43.89
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	40.93
IEN	OMAPATRILAT	32.08
TIOMORFOLÍNICO	LQM-318	31.81
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-320	31.31
TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	30.9
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	29.17
TIOMORFOLINICO	LQM-317	29.09
PIPERIDINICO	LQM-335	24.66
DIMORFOLINICO	LQM-310	19.9
DIMORFOLÍNICO	LQM-340	19.48

PIPERIDINICO	LQM-336	17.75
DIMORFOLÍNICO	LQM-309	17.33
DIMORFOLINICO	LQM-306	16.03
MORFOLINICO	LQM-308	8.11
MORFOLÍNICO	LQM-304	6.68
DIMORFOLINICO	LQM-314	0

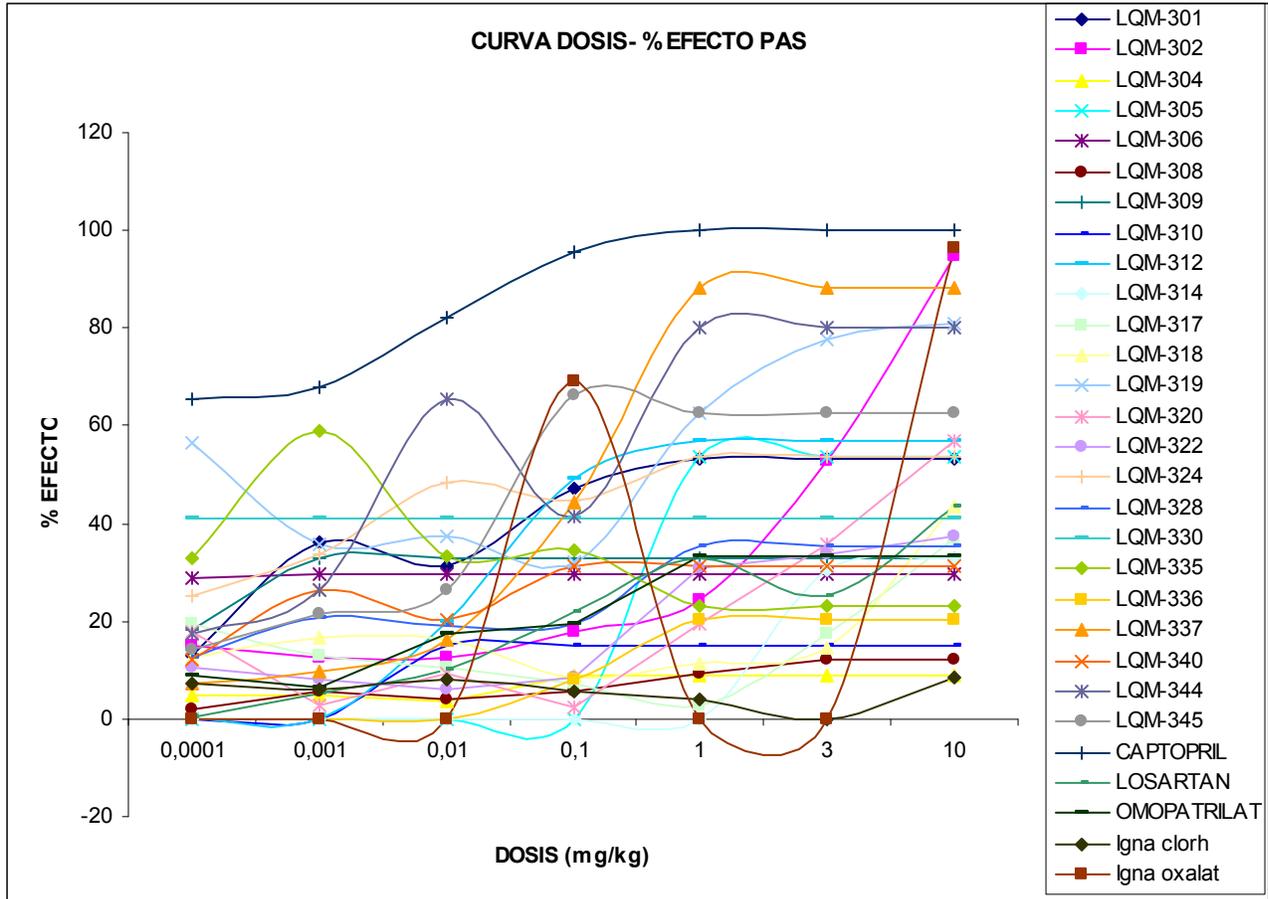
**Tabla 10:** Efecto de los compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos Y Piperidinicos en FC a dosis de 3.0mg/Kg. tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

<b>TIPO DE COMPUESTO</b>	<b>COMPUESTO/FARMACO</b>	<b>% EFECTO</b>
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	100
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	90.05
DITIOMORFOLINICO	LQM-337	76.79
DIMORFOLINICO	LQM-306	72.4
DIMORFOLÍNICO	LQM-309	55.81
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	49.76
MORFOLÍNICO	LQM-301	48.83
IECA	CAPTOPRIL	46
TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	44.33
PIPERIDINICO	LQM-344	40.03
MORFOLINICO	LQM-308	37.25
DIMORFOLINICO	LQM-312	32.93
TIOMORFOLÍNICO	LQM-318	31.94
IEN	OMAPATRILAT	29.42
ARAT <sub>1</sub>	LOSARTAN	27.23
PIPERIDINICO	LQM-335	25.66
DIMORFOLÍNICO	LQM-340	25.65
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-320	24.36
MORFOLÍNICO	LQM-302	23.33
TIOMORFOLINICO	LQM-317	22.47
DIMORFOLINICO	LQM-310	19.82
MORFOLÍNICO	LQM-304	15.07
PIPERIDINICO	LQM-345	12.55
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	10.22
DIMORFOLINICO	LQM-314	0
TIOMORFOLINICO	LQM-324	0
PIPERIDINICO	LQM-336	0

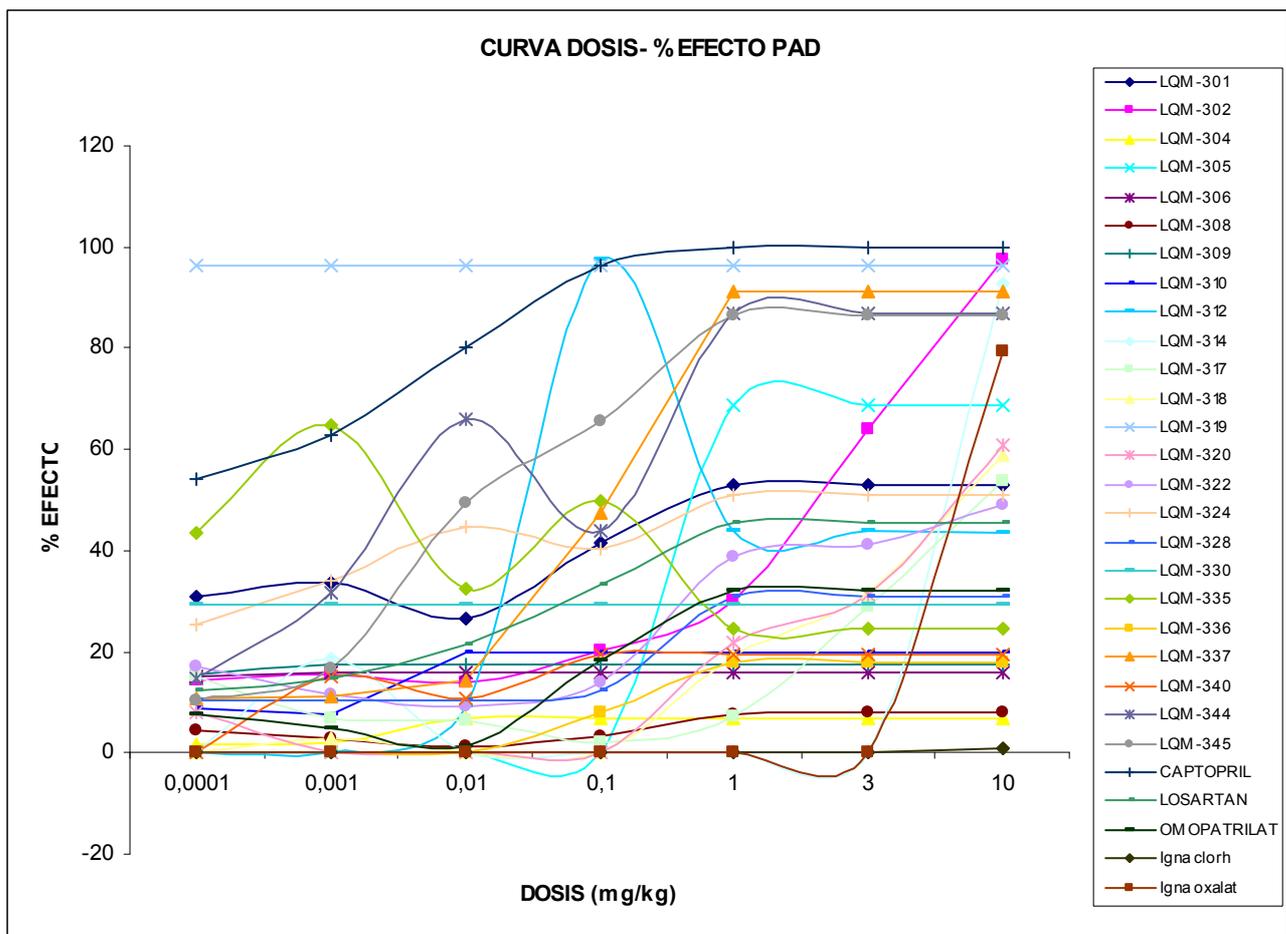
## 6.2 Determinación de la potencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfolinicos y piperidinicos evaluados.



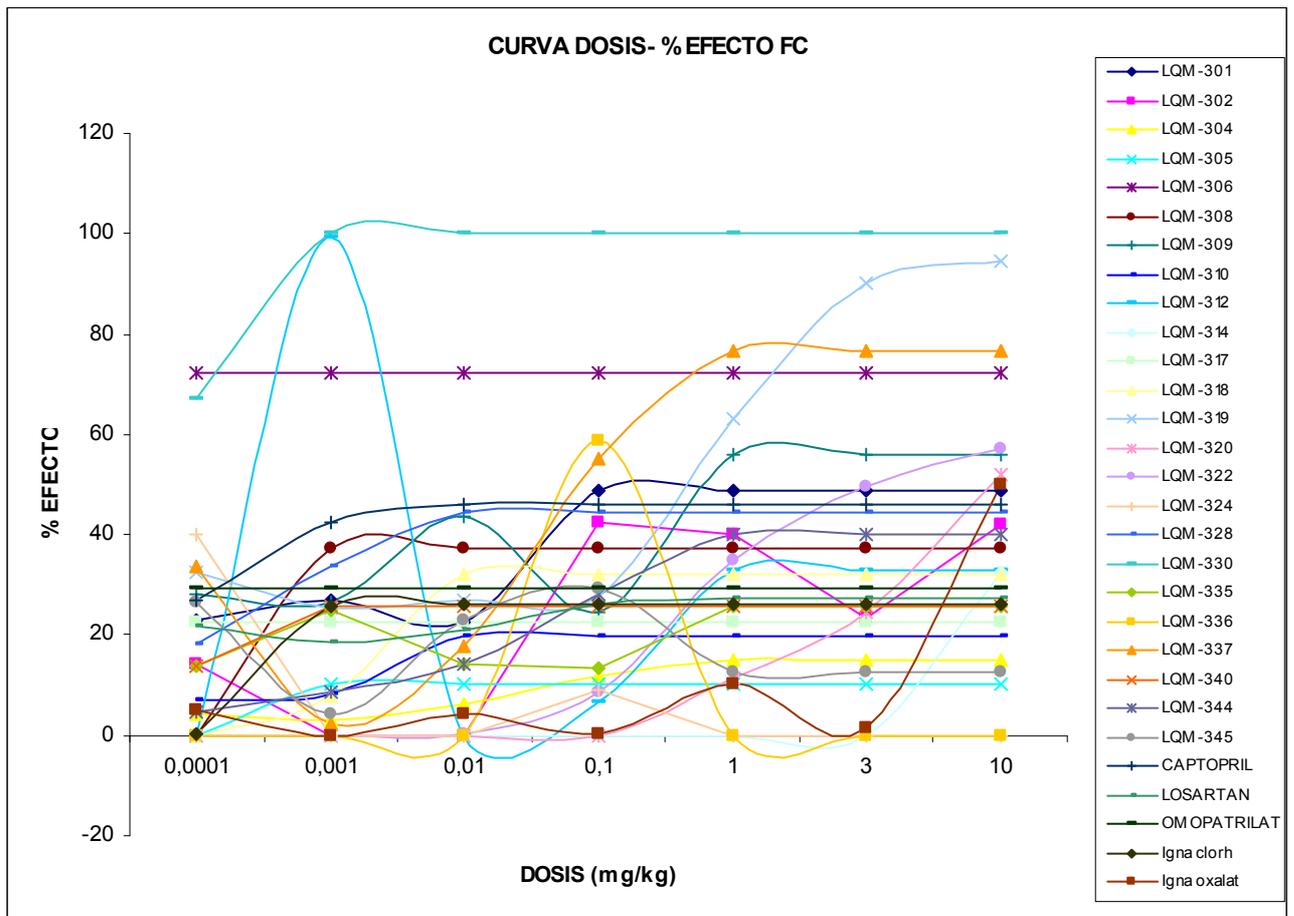
**Grafica 1.** La potencia de la serie de compuestos Dimorfólinicos, Tiomorfolinicos, Piperidinicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la PAM es: Captopril >> LQM337 >> LQM344 > LQM319 >> LQUM345 > LQM312 >LQM305 > LQM302 > LQM324 > LQM301 > LQM322 > LQM330 > LQM335 > LQM328 > LQM320 > Omapatrilat > LQM318 > LQM314 > LQM317 > LQM306 > LQM336 > LQM340 > LQM310 > LQM309 > Losartán > LQM308 > LQM304.



**Grafica 2.** La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la PAS es: Captopril >> LQM337 > LQM344 > LQM319 >> LQM345 > LQM312 > lqm324 > LQM305 > LQM301 > LQM302 > LQM330 > LQM320 > LQM328 > LQM322 > Omapatrilat > LQM309 > LQM340 > LQM314 > LQM306 > Losartán > lqm335 > lqm336 > LQM317 > LQM310 > LQM318 > LQM308 > LQM304.



**Grafica 3.** La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la PAD es: Captopril > LQM319 > LQM337 > LQM344 > LQM345 > LQM305 > LQM302 > LQM301 > LQM324 > Losartán > LQM312 > LQM322 > Omapatrilat > LQM318 > LQM20 > LQM328 > LQM330 > LQM317 > LQM335 > LQM310 > LQM340 > LQM336 > LQM309 > LQM306 > LQM308 > LQM304 > LQM314.



**Grafica 4.** La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos, Piperidínicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la FC es: LQM330 >> LQM319 >> LQM337 > LQM306 > LQM309 > LQM322 > LQM301 > Captopril > LQM328 > LQM344 > LQM308 > LQM312 > LQM318 > Omapatrilat > Losartán > LQM335 > LQM340 > LQM320 > LQM302 > LQM317 > LQM310 > LQM304 > LQM345 > LQM305 > LQM314 > LQM324 > LQM336.

## 7.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este proyecto de investigación, cuyo fin fue evaluar el efecto producido por los compuestos LQM sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal, se utilizaron los compuestos LQM 302, LQM312, LQM 324, LQM 335, LQM336, LQM337, LQM 344 y LQM345, en ese orden. Las dosis utilizadas fueron cinco diferentes de  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$ , y  $10^0$  mg/kg, y así establecer cual es la dosis a la que se observa mayor efecto hipotensivo, si es que el compuesto tiene efecto.

Para este proyecto se cuenta con un equipo transductor de presión Digi-Med BPA®, que se encarga de registrar la variación de presiones observada previa y durante la administración del compuesto a analizar. Este equipo registra la presión arterial media (PAM) que se define como el promedio estimado de la  $PAM = (2x PAD + PAS) / 3$ ., debido a que ambas presiones no son las mismas a través del tiempo, o bien  $PAM =$  al producto del volumen de sangre expulsado por minuto por la resistencia periférica total ( $PAM = GC \times RPT$ ). Por otro lado la presión arterial sistólica (PAS) también es registrada por este equipo y esta es la presión máxima alcanzada en la contracción, influida por el volumen de eyección del ventrículo izquierdo hacia la aorta y la rigidez de esta última ante el flujo de salida. La presión arterial diastólica (PAD) es el efecto de presión que ejerce la pared del vaso sobre la sangre. Finalmente el equipo también registra la frecuencia cardiaca (FC) definida como el número de latidos por minuto. Todos estos parámetros en conjunto sirven para evaluar el efecto producido por los compuestos LQM.

En base a los resultados obtenidos se realizaron las curvas Dosis- Efecto con la finalidad de determinar cual de la serie de los compuestos evaluados presenta un efecto hipotensor, ya que se relaciona el incremento de dosis con dicho efecto.

Los resultados obtenidos para cada compuesto se visualizan de la figura 12 a la figura 19 que corresponden a los compuestos morfolinicos (LQM302 y LQM312), tiomorfolinicos (LQM324 y LQM337), y piperidinicos (LQM 335, LQM 336, LQM 344 y LQM 345). En la figura 20 se presenta el efecto que ejerce el vehículo utilizado para disolver el compuesto, el cual no mostró efecto significativo.

Todos los compuestos estudiados son derivados de la changrolina, en la cual se descubrió que uno de sus componentes, el fenol, presenta propiedades antiarrítmicas, es decir afecta la FC. Por tanto se propuso modificar su estructura química para visualizar si podía mejorarse la eficacia y/o potencia del efecto, quedando en algunos

caso mono, di o hasta trisustituida. Los compuestos resultantes a esta modificación estructural se clasifican de acuerdo al tipo de sustituyente que contengan, si en este se encuentra el átomo de oxígeno se les da el prefijo *morfo*, si en el sustituyente esta un átomo de azufre se les da el prefijo *tio*, y finalmente si el sustituyente es una molécula de piperidina se le da el prefijo *piperidinico*.

La importancia del desarrollo de nuevos fármacos radica en obtener resultados satisfactorios sobre el efecto deseado, en este caso que los compuestos evaluados tengan efecto sobre la PAM, PAS, PAD y FC.

Con respecto a la eficacia mostrada por los compuestos, en las figuras 12 a 19 se observa que todos los compuestos muestran eficacia en los parámetros de PAM, PAD y PAS a las diferentes dosis empleadas, es decir, se observa que disminuye la presión sanguínea, esta disminución varía dependiendo del compuesto y para evaluar cual presenta mayor efecto se calcula la potencia, cuyos valores se observan en la tabla 7 a 9 para cada parámetro respectivamente. Sin embargo para la eficacia en la FC no se observa de igual manera en todos los compuestos, ya que en el LQM324 solo en la primera dosis tiene efecto, siendo esta la menor, en las restantes cuatro se visualiza que no surte efecto presentado la curva similar a la de basal tiempo cero.

Con la finalidad de conocer cual de los compuestos resulta ser más potente, los valores obtenidos en la determinación del efecto hipotensivo para cada compuesto se compararon con el efecto que ejerce el Captopril sobre la PAM, PAS, PAD y la FC, Obteniendo por tanto, a los compuestos que presentan mayor potencia a dosis de 3.0mg/Kg en referencia al Captopril, encontrando que el LQM-337 es el que presenta mayor potencia significativa, la potencia obtenida para los parámetros es de más del 80 % en PAM, PAS y PAD, no obstante en la FC se tiene una potencia que apenas supera el 70%. Este compuesto tiene la característica de ser ditiomorfolínico con un radical Cl.

De estructura muy similar son los compuestos LQM-344 y LQM-345, siendo los que le preceden en orden descendente en potencia al LQM 337. El LQM 344 presenta una piperidina y un nitrato, mientras que el LQM 345 presenta dos piperidinas y un grupo nitrato, exhiben una potencia del 80 % en la PAD, sin embargo hay notable diferencia en los restantes parámetros, siendo el LQM 344 el que visualiza mejor potencia en la PAM y la PAS, superior al 80%, es decir 20% más que el LQM 345 en cada uno de

estos parámetros. Por otro lado el efecto sobre la FC no es tan elevado, ya que el LQM 344 apenas supera el 40% y el LQM 345 no llega al 20% de potencian.

Los compuestos LQM 312 y LQM 324 presentan una potencia similar en PAM, PAD y en la PAS, que oscilando entre el 40 y el 60 %, sin embargo para la FC el único que presenta efecto es el primero, alrededor de 30%. El LQM 312 es un compuesto dimorfolinico con un grupo nitrato, mientras que el LQM 324 es tiomorfolinico, que presenta el grupo nitrato en la misma posición,

Los restantes compuestos LQM 302, LQM 335 y LQM 336 presenta una potencia menor al 40% para los parámetros PAM, PAS, PAD y FC, sin embargo para la FC el LQM 336 no presenta potencia. El LQM 336 presenta un aldehído, éter y una piperidina, LQM 335 dos piperidinas y un radical -OH, el LQM 302 es dimorfolinico, por las estructuras que presenten se esperaría que el LQM 302 tuviera mayor efecto.

Debido a que aun se desconoce a plenitud el mecanismo de acción de estos compuesto, seria importante poder compararlos con la potencia que ejercen otros fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, ya que el Captopril es un inhibidor de la ECA y como se sabe existen otros tipos de fármacos cuyo mecanismo de acción es diferente y por tanto su potencia varia.

Estos resultados, aunados con otros mas que se han ido obteniendo en los últimos años, son de gran importancia ya que si se logra seguir trabajando con estos compuestos que presentan eficacia y una elevada potencia con respecto a los fármacos en el mercado, en un futuro se podrían llegar a estar al alcance de la sociedad mexicana que necesita nuevas terapias para el tratamiento de sus padecimientos y sobre todo mas económicas. Además será de gran impacto para la institución educativa ya que se podrá invertir más en próximos proyectos de investigación.

## 8. CONCLUSIONES

- Se evaluó el efecto de los compuestos morfolinicos (LQM 302, LQM 312), tiomorfolinicos (LQM 324, LQM 337) y piperidinicos (LQM 335, LQM 336, LQM 344, LQM 345) mediante un modelo de presión arterial invasiva en ratas Wistar macho y se determino las curvas Dosis-Efecto de cada compuesto.
- Los compuestos LQM 302, LQM 335, LQM 337, LQM 344 y LQM 345 muestran un efecto hipotensor significativo sobre la PAM, PAS, PAD y FC, siendo el LQM 337 el que a dosis mas alta presenta mayor disminución de los parámetros.
- El compuesto LQM 312 solo mostró efecto hipotensor significativo en la FC, mientras que en PAM, PAD, y PAS no hay variación significativa.
- El compuesto LQM 324 solo mostró efecto hipotensor significativo en la PAM, PAD y PAS,
- El compuesto LQM 336 no mostró efecto hipotensor significativo en ninguno de los parámetros evaluados.
- La potencia y eficacia de los 8 compuestos sobre la PAM a dosis de 3.0mg/Kg es: LQM337 >> LQM344 >> LQM345 > LQM312 > LQM324 >> LQM335 > LQM302 > LQM336
- La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos y piperidinicos sobre la PAD a dosis de 3.0mg/Kg es: LQM337 >> LQM344 >> LQM345 >> LQM324 > LQM312 > LQM302 > LQM335 > LQM336
- La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos y piperidinicos sobre la PAS a dosis de 3.0mg/Kg es: LQM337 >> LQM344 >> LQM345 > LQM312 > LQM324 > LQM302 > LQM335 > LQM336
- La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos y piperidinicos sobre la FC a dosis de 3.0mg/Kg es: LQM337 >> LQM344 >> LQM302 >> LQM312 > LQM335 > LQM345 > LQM324 y LQM336 = 0

## 9. REFERENCIAS

1. GENNARO ALFONSO. 1998. FARMACIA. REMINGTON. TOMO I 19ª ed. PANAMERICANA. MADRID ESPAÑA. 611-623pp
2. GALBIS PEREZ JUAN ANTONIO, 2004. PANORAMA ACTUAL DE LA QUIMICA FARMACÉUTICA. 2ª ed. SECRETARIADO DE PUBLICACIONES DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA. SEVILLA, ESPAÑA.125-298pp
3. MATIN ROSAS, GUSTAVO PASTELLINI, JESUS MARTINEZ REDIG, JAIME HERRERA-ACOSTA, FAUSE ATTIE, 2004. HIPERTENSION ARTERIAL EN MEXICO. GUIAS Y RECOMENDACIONES PARA SU DETECCION, CONTROL Y TRATAMIENTO. ARCHIVOS DE CARDIOLOGIA DE MEXICO, vol. 74, NO.2, 134-157PP
4. KATZUNG, G. BERTTRAM, 2005. FARMACOLOGÍA BASICA Y CLINICA, 19ª ed. MANUAL MODERNO. MÉXICO, D.F. 163-205pp
5. GUERRERO-ROMERO JF, RODRIGUEZ-MORAN M., 1998, PREVALENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL Y FACTORES ASOCIADOS EN LA POBLACION RURAL MARGINADA, SALUD PUBLICA MEX, vol. 40, 339-346PP.
6. GANONG, F. WILLIAM, 2004. FISIOLOGIA MEDICA. 19ª ed. EL MANUAL MODERNO. MÉXICO D.F. 254-260pp
7. DVORKIN, MARIO A. CARDINALI, DANIEL P., 2003. BEST AND TYLOR, BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRACTICA MÉDICA. 13ª ed. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA. MADRID ESPAÑA. 693-695pp
8. TORTORA, J. GERARD, GRABOWSKY, REYNOLDS SANDRA, 2003. PRINCIPIOS DE ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA. 9ª ed. OXFORD UNIVERSITY PRESS, MEXICO S.A. de C.V. MÉXICO D.F. 643-698pp
9. RUSHMER, F. ROBERT, 1972. ANATOMÍA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR. NUEVA EDITORIAL INTERAMERICANA S.A. de C.V. MÉXICO D.F. 33-54, 174-185pp
10. PECINA, RAMIRO CESAR A, 2004. SÍNTESIS, CARACETRIZACIÓN Y MODELAJE MOLECULAR DE DERIVADOS MORFOLÍNICOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR. FES-CUAUTITLÁN. UNAM .MÉXICO, MEXICO. 10-11pp
11. HERRERA, SALAZAR ALMA, 2005. EVALUACION DE LA ACTIVIDAD HIPOTENSORA DE OCHO COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS EN RATA WISTAR. UNAM, MÉXICO. 43pp

12. VILLEGAS FRIAS M., 2005. DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD HIPOTENSORA DE OCHO COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS EN RATA WISTAR. UNAM, MÉXICO. 49-50pp.
13. PARKER CATHERINE ANTHONY AND THIBODEAU GARY A. 1985. ANATOMIA Y FISIOLOGIA. 10a. Ed. INTERAMERICANA, MEXICO D.F. 401-413pp
14. HARDMAN, LIMBIRD AND GILMAN, 2002. GOODMAN AND GILMAN, LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPÉUTICA. Vol. I, 10ª ed. Mac Graw-Hill, MÉXICO,D.F. 765-9106pp
15. <http://www.medynet.com/hta/manual/manual.htm>
16. [http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy\\_Esp/anato\\_sp.cfm](http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy_Esp/anato_sp.cfm)
17. TAPIA L. E. 2006. DETERMINACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR DE LA SERIE DE COMPUESTOS DISEÑADOS POR COMPUTADORA DIMORFOLINICOS Y TIOMORFOLINICOS. MÉXICO. PÁG. 32,33.
18. CORTES INCLAN SILVIA JEMIMAH. 2007. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LOS COMPUESTOS MORFOLINICOS Y TIOMORFOLINICOS SOBRE LA CONTRACCION DEL MUSCULO PAPILAR IZQUIERDO Y LA TIRA DEL VENTRICULO DERECHO DE CORAZON DE RATA WISTAR. MÉXICO. PÁG.19
19. BERNE Y LEVY. 2006. FISIOLOGIA. 4ª ed. Mac Graw-Hill, MÉXICO,D.F. PAG 288-294
20. HAROLD KALANT, 2002, PRINCIPIOS DE FARMACOLOGÍA MÉDICA, SEXTA EDICIÓN, OXFORD. PAG. 477-480, 931.
21. RENE DRUCKER COLIN. 2005. FISIOLOGIA MÉDICA. MANUAL MODERNO
22. VELAZCO MARTIN A. FARMACOLOGIA CLINICA Y TEREPEUTICA MÉDICA. Mac Graw-Hill, MÉXICO,D.F.
23. WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, LL. H.; BENNETT, J.C.: CECIL. TRATADO DE MEDICINA INTERNA. 19ed, V.1. MEXICO, 1994, PAG. 290-300.
24. GAYTON A.C.: TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA, 8ªED. NUEVA YORK: INTERAMERICANA. PAG 201-227. 1990
25. DELGADO VEGA MIRTHA, HATIM RICARDO ALBERTO, FLORES DELGADO ENRIQUE; FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION, 1999 INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS CAMAGUEY

## 10. ANEXO I

### ANÁLISIS DE VARIANZA

A continuación se muestra el análisis estadísticos de varianza (ANOVA) para cada compuesto evaluado, lo cual permite tener una visión con respecto a la diferencia significativa para el tipo de estudio que se llevó a cabo para determinar el efecto hipotensor de la serie de compuestos LQM-302, LQM-312, LQM-324, LQM-335, LQM-336, LQM-337, LQM-345 y LQM-346.

Para ello se plantea las siguientes hipótesis:

#### HIPÓTESIS:

$H_0$ : El valor de las medias para las curvas basales son iguales a los valores de las medias de las Curvas Dosis- Efecto, respectivamente.

$H_1$ : Por lo menos un par de medias son diferentes

Las cuales se corroboraron con los valores de F para una  $n = 5$  y con una  $\alpha = 0.05$  de significancia para cada compuesto evaluado, considerando entonces que:

SI  $F_{exp} < F_{tablas}$  SE ACEPTA  $H_0$

SI  $F_{exp} > F_{tablas}$  SE RECHAZA  $H_0$

### ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-302

#### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,000001	0,00001	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
BASAL T°	105	105	105	105	105	105	105
EFECTO	104	99,4	100,4	97,2	100,8	97	93,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	7	735	105	0
Presión Efecto	7	692,4	98,91428571	11,11809524
0,000001	2	209	104,5	0,5
0,00001	2	204,4	102,2	15,68
0,0001	2	205,4	102,7	10,58
0,001	2	202,2	101,1	30,42
0,01	2	205,8	102,9	8,82
0,1	2	202	101	32
1	2	198,6	99,3	64,98

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	129,6257143	1	129,6257143	23,31797156	0,002913616	5,987374152
Columnas	33,35428571	6	5,559047619	1	0,5	4,283862154
Error	33,35428571	6	5,559047619			
Total	196,3342857	13				

Se rechaza  $H_0$ , para la presión arterial media en el compuesto LQM-302

### PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

DOSIS mg/kg	0,000001	0,00001	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	102,4	102,4	102,4	102,4	102,4	102,4	102,4
<b>EFECTO</b>	97	96,6	97,4	93,8	96,6	94,2	90,8

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	7	716,8	102,4	2,42532E-12
Presión Efecto	7	666,4	95,2	5,72
0,000001	2	199,4	99,7	14,58
0,00001	2	199	99,5	16,82
0,0001	2	199,8	99,9	12,5
0,001	2	196,2	98,1	36,98
0,01	2	199	99,5	16,82
0,1	2	196,6	98,3	33,62
1	2	193,2	96,6	67,28

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	181,44	1	181,44	63,44055944	0,00020848	5,987374152
Columnas	17,16	6	2,86	1	0,5	4,283862154
Error	17,16	6	2,86			
<b>Total</b>	<b>215,76</b>	<b>13</b>				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-302

### PRESION ARTERIAL SISTOLICA

DOSIS mg/kg	0,000001	0,00001	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	106,6	106,6	106,6	106,6	106,6	106,6	106,6
<b>EFECTO</b>	101	101,6	102,2	99,8	104,6	100,8	96,4

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	7	746,2	106,6	0
Presión Efecto	7	706,4	100,9142857	6,224761905
0,000001	2	207,6	103,8	15,68
0,00001	2	208,2	104,1	12,5
0,0001	2	208,8	104,4	9,68
0,001	2	206,4	103,2	23,12
0,01	2	211,2	105,6	2
0,1	2	207,4	103,7	16,82
1	2	203	101,5	52,02

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	113,1457143	1	113,1457143	36,35342717	0,000940113	5,987374152
Columnas	18,67428571	6	3,112380952	1	0,5	4,283862154
Error	18,67428571	6	3,112380952			
<b>Total</b>	<b>150,4942857</b>	<b>13</b>				

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-302

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,000001	0,00001	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	345,2	345,2	345,2	345,2	345,2	345,2	345,2
<b>EFECTO</b>	320,2	317,2	320,4	331,6	365,8	298,6	301,2

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	7	2416,4	345,2	5,82077E-11
Presión Efecto	7	2255	322,1428571	503,2495238
0,000001	2	665,4	332,7	312,5
0,00001	2	662,4	331,2	392
0,0001	2	665,6	332,8	307,52
0,001	2	676,8	338,4	92,48
0,01	2	711	355,5	212,18
0,1	2	643,8	321,9	1085,78
1	2	646,4	323,2	968

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1860,711429	1	1860,711429	7,394786644	0,034673351	5,987374152
Columnas	1509,748571	6	251,6247619	1	0,5	4,283862154
Error	1509,748571	6	251,6247619			

Total 4880,208571 13

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-302

## ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-312

### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1	3,1
<b>BASAL T°</b>	117,2	117,2	117,2	117,2	117,2	117,2
<b>EFECTO</b>	118,2	123,2	107,2	119	97,4	93,8

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	6	703,2	117,2	0
Presión Efecto	6	658,8	109,8	150,256
0,0001	2	235,4	117,7	0,5
0,001	2	240,4	120,2	18
0,01	2	224,4	112,2	50
0,1	2	236,2	118,1	1,62
1	2	214,6	107,3	196,02
3,1	2	211	105,5	273,78

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	164,28	1	164,28	2,18667	0,199268847	6,607876912
Columnas	375,64	5	75,128	1	0,500000003	5,050338814
Error	375,64	5	75,128			

Total 915,56 11

Se acepta Ho, para la presión arterial media en el compuesto LQM-312

### PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

<b>DOSIS mg/kg</b>	0,0001	0,001	0,01	0,1	1	3,1
<b>BASAL T°</b>	112,8	112,8	112,8	112,8	112,8	112,8
<b>EFEECTO</b>	114,4	118,8	109	114,4	73,2	95

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	6	676,8	112,8	0
Presión Efecto	6	624,8	104,1333333	297,979
0,0001	2	227,2	113,6	1,28
0,001	2	231,6	115,8	18
0,01	2	221,8	110,9	7,22
0,1	2	227,2	113,6	1,28
1	2	186	93	784,08
3,1	2	207,8	103,9	158,42

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	225,3333333	1	225,3333333	1,51241	0,2734772	6,607876912
Columnas	744,9466667	5	148,9893333	1	0,499999997	5,050338814
Error	744,9466667	5	148,9893333			
Total	1715,226667	11				

Se acepta Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-312

### PRESION ARTERIAL SISTOLICA

<b>DOSIS mg/kg</b>	0,0001	0,001	0,01	0,1	1	3,1
<b>BASAL T°</b>	120	120	120	120	120	120
<b>EFEECTO</b>	123	127	112	122,4	100,2	97

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	6	720	120	0
Presión Efecto	6	681,6	113,6	160,608
0,0001	2	243	121,5	4,5
0,001	2	247	123,5	24,5
0,01	2	232	116	32
0,1	2	242,4	121,2	2,88
1	2	220,2	110,1	196,02
3,1	2	217	108,5	264,5

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	122,88	1	122,88	1,53019	0,271011759	6,607876912
Columnas	401,52	5	80,304	1	0,500000003	5,050338814
Error	401,52	5	80,304			
Total	925,92	11				

Se acepta Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-312

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1	3,1
<b>BASAL T°</b>	372,8	372,8	372,8	372,8	372,8	372,8
<b>EFECTO</b>	314,4	356,8	263,8	347,6	365,6	336,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	6	2236,8	372,8	0
Presión Efecto	6	1984,8	330,8	1392,18
0,0001	2	687,2	343,6	1705,28
0,001	2	729,6	364,8	128
0,01	2	636,6	318,3	5940,5
0,1	2	720,4	360,2	317,52
1	2	738,4	369,2	25,92
3,1	2	709,4	354,7	655,22

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	5292	1	5292	7,60249	0,039964315	6,607876912
Columnas	3480,44	5	696,088	1	0,500000003	5,050338814
Error	3480,44	5	696,088			
Total	12252,88	11				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-302

## ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-324

### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	113,2	113,2	113,2	113,2	113,2
<b>EFECTO</b>	103,4	98,8	94,6	97,4	92,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	566	113,2	0
Presión Efecto	5	486,8	97,36	17,208
0,0001	2	216,6	108,3	48,02
0,001	2	212	106	103,68
0,01	2	207,8	103,9	172,98
0,1	2	210,6	105,3	124,82
1	2	205,8	102,9	212,18

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	627,264	1	627,264	72,90377	0,001033	7,70864972
Columnas	34,416	4	8,604	1	0,5	6,38823394
Error	34,416	4	8,604			
Total	696,096	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial media en el compuesto LQM-324

**PRESION ARTERIAL DIASTOLICA**

<b>DOSIS mg/kg</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,1</b>	<b>1</b>
<b>BASAL T°</b>	109	109	109	109	109
<b>EFEECTO</b>	98,8	95,4	89,4	90,8	87,2

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>
Presión Basal	5	545	109	0
Presión Efecto	5	461,6	92,32	22,132
0,0001	2	207,8	103,9	52,02
0,001	2	204,4	102,2	92,48
0,01	2	198,4	99,2	192,08
0,1	2	199,8	99,9	165,62
1	2	196,2	98,1	237,62

**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	695,556	1	695,556	62,85523	0,00137	7,70864972
Columnas	44,264	4	11,066	1	0,5	6,38823394
Error	44,264	4	11,066			
<b>Total</b>	<b>784,084</b>	<b>9</b>				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-324

**PRESION ARTERIAL SISTOLICA**

<b>DOSIS mg/kg</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,1</b>	<b>1</b>
<b>BASAL T°</b>	117	117	117	117	117
<b>EFEECTO</b>	106,8	103,2	99	100,8	96,4

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>
Presión Basal	5	585	117	0
Presión Efecto	5	506,2	101,24	15,848
0,0001	2	223,8	111,9	52,02
0,001	2	220,2	110,1	95,22
0,01	2	216	108	162
0,1	2	217,8	108,9	131,22
1	2	213,4	106,7	212,18

**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	620,944	1	620,944	78,36244	0,000899	7,70864972
Columnas	31,696	4	7,924	1	0,5	6,38823394
Error	31,696	4	7,924			
<b>Total</b>	<b>684,336</b>	<b>9</b>				

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-324

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	334,2	334,2	334,2	334,2	334,2
<b>EFECTO</b>	290,2	363,8	345,8	324	337,2

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	1671	334,2	0
Presión Efecto	5	1661	332,2	759,94
0,0001	2	624,4	312,2	968
0,001	2	698	349	438,08
0,01	2	680	340	67,28
0,1	2	658,2	329,1	52,02
1	2	671,4	335,7	4,5

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	10	1	10	0,026318	0,878992	7,70864972
Columnas	1519,88	4	379,97	1	0,5	6,38823394
Error	1519,88	4	379,97			
Total	3049,76	9				

Se acepta Ho, para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-324

## ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-335

### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	115,6	115,6	115,6	115,6	115,6
<b>EFECTO</b>	100	90,8	102	102,2	102,8

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	578	115,6	0
Presión Efecto	5	497,8	99,56	25,088
0,0001	2	215,6	107,8	121,68
0,001	2	206,4	103,2	307,52
0,01	2	217,6	108,8	92,48
0,1	2	217,8	108,9	89,78
1	2	218,4	109,2	81,92

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	643,204	1	643,204	51,27583	0,002013	7,70864972
Columnas	50,176	4	12,544	1	0,5	6,38823394
Error	50,176	4	12,544			
Total	743,556	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial media en el compuesto LQM-335

**PRESION ARTERIAL DIASTOLICA**

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	110,4	110,4	110,4	110,4	110,4
<b>EFECTO</b>	92,8	84,2	97,2	90,2	100,4

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	552	110,4	1,82E-12
Presión Efecto	5	464,8	92,96	39,428
0,0001	2	203,2	101,6	154,88
0,001	2	194,6	97,3	343,22
0,01	2	207,6	103,8	87,12
0,1	2	200,6	100,3	204,02
1	2	210,8	105,4	50

**ANÁLISIS DE VARIANZA**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	760,384	1	760,384	38,57076	0,00342	7,7086497
Columnas	78,856	4	19,714	1	0,5	6,3882339
Error	78,856	4	19,714			
Total	918,096	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-335

**PRESION ARTERIAL SISTOLICA**

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	119,6	119,6	119,6	119,6	119,6
<b>EFECTO</b>	106,4	95,8	106,2	105,6	110,2

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	598	119,6	0
Presión Efecto	5	524,2	104,84	28,828
0,0001	2	226	113	87,12
0,001	2	215,4	107,7	283,22
0,01	2	225,8	112,9	89,78
0,1	2	225,2	112,6	98
1	2	229,8	114,9	44,18

**ANÁLISIS DE VARIANZA**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	544,644	1	544,644	37,78576	0,003552	7,7086497
Columnas	57,656	4	14,414	1	0,5	6,3882339
Error	57,656	4	14,414			
Total	659,956	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-335

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	343,8	343,8	343,8	343,8	343,8
<b>EFECTO</b>	328,6	316,4	328	329,2	315,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	1719	343,8	0
Presión Efecto	5	1617,8	323,56	47,888
0,0001	2	672,4	336,2	115,52
0,001	2	660,2	330,1	375,38
0,01	2	671,8	335,9	124,82
0,1	2	673	336,5	106,58
1	2	659,4	329,7	397,62

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1024,144	1	1024,144	42,77247	0,002825	7,7086497
Columnas	95,776	4	23,944	1	0,5	6,3882339
Error	95,776	4	23,944			
Total	1215,696	9				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-335

## ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-336

### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	107,2	107,2	107,2	107,2	107,2
<b>EFECTO</b>	108,6	112	111,4	103,4	99,2

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	559	111,8	0
Presión Efecto	5	488,2	97,64	211,908
0,0001	2	220,4	110,2	5,12
0,001	2	219,4	109,7	8,82
0,01	2	217,4	108,7	19,22
0,1	2	203,6	101,8	200
1	2	186,4	93,2	691,92

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	501,264	1	501,264	4,730959	0,095267	7,7086497
Columnas	423,816	4	105,954	1	0,5	6,3882339
Error	423,816	4	105,954			
Total	1348,896	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial media en el compuesto LQM-336

### PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	102,8	102,8	102,8	102,8	102,8
<b>EFECTO</b>	104,6	108,4	107,6	99,6	95,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	514	102,8	0
Presión Efecto	5	515,8	103,16	29,768
0,0001	2	207,4	103,7	1,62
0,001	2	211,2	105,6	15,68
0,01	2	210,4	105,2	11,52
0,1	2	202,4	101,2	5,12
1	2	198,4	99,2	25,92

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,324	1	0,324	0,021768	0,889843	7,7086497
Columnas	59,536	4	14,884	1	0,5	6,3882339
Error	59,536	4	14,884			
Total	119,396	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-336

### PRESION ARTERIAL SISTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	110	110	110	110	110
<b>EFECTO</b>	112	114,6	114	106,8	101,8

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	550	110	0
Presión Efecto	5	549,2	109,84	29,628
0,0001	2	222	111	2
0,001	2	224,6	112,3	10,58
0,01	2	224	112	8
0,1	2	216,8	108,4	5,12
1	2	211,8	105,9	33,62

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,064	1	0,064	0,00432	0,950748	7,7086497
Columnas	59,256	4	14,814	1	0,5	6,3882339
Error	59,256	4	14,814			
Total	118,576	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-336

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	339	339	339	339	339
<b>EFEECTO</b>	333,4	315,6	303,8	274,4	355,4

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	1695	339	0
Presión Efecto	5	1582,6	316,52	933,332
0,0001	2	672,4	336,2	15,68
0,001	2	654,6	327,3	273,78
0,01	2	642,8	321,4	619,52
0,1	2	613,4	306,7	2086,58
1	2	694,4	347,2	134,48

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1263,376	1	1263,376	2,707238	0,175239	7,7086497
Columnas	1866,664	4	466,666	1	0,5	6,3882339
Error	1866,664	4	466,666			
<b>Total</b>	<b>4996,704</b>	<b>9</b>				

Se acepta Ho, para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-336

## ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-337

### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	111,8	111,8	111,8	111,8	111,8
<b>EFEECTO</b>	108,6	107,6	105,6	91,8	74,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	559	111,8	0
Presión Efecto	5	488,2	97,64	211,908
0,0001	2	220,4	110,2	5,12
0,001	2	219,4	109,7	8,82
0,01	2	217,4	108,7	19,22
0,1	2	203,6	101,8	200
1	2	186,4	93,2	691,92

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	501,264	1	501,264	4,730959	0,095267	7,7086497
Columnas	423,816	4	105,954	1	0,5	6,3882339
Error	423,816	4	105,954			
<b>Total</b>	<b>1348,896</b>	<b>9</b>				

Se acepta Ho, para la presión arterial media en el compuesto LQM-337

### PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	102,8	102,8	102,8	102,8	102,8
<b>EFEECTO</b>	98,4	98,2	97	83,6	65,8

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	514	102,8	0
Presión Efecto	5	443	88,6	200,9
0,0001	2	201,2	100,6	9,68
0,001	2	201	100,5	10,58
0,01	2	199,8	99,9	16,82
0,1	2	186,4	93,2	184,32
1	2	168,6	84,3	684,5

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	504,1	1	504,1	5,018417	0,088604	7,7086497
Columnas	401,8	4	100,45	1	0,5	6,3882339
Error	401,8	4	100,45			
Total	1307,7	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-337

### PRESION ARTERIAL SISTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	119,8	119,8	119,8	119,8	119,8
<b>EFEECTO</b>	116,8	115,8	113,2	102	85

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	599	119,8	0
Presión Efecto	5	532,8	106,56	179,988
0,0001	2	236,6	118,3	4,5
0,001	2	235,6	117,8	8
0,01	2	233	116,5	21,78
0,1	2	221,8	110,9	158,42
1	2	204,8	102,4	605,52

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	438,244	1	438,244	4,869702	0,091959	7,7086497
Columnas	359,976	4	89,994	1	0,5	6,3882339
Error	359,976	4	89,994			
Total	1158,196	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-337

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	356,6	356,6	356,6	356,6	356,6
<b>EFEECTO</b>	319,6	354	347	296	272,2

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	1783	356,6	0
Presión Efecto	5	1588,8	317,76	1180,228
0,0001	2	676,2	338,1	684,5
0,001	2	710,6	355,3	3,38
0,01	2	703,6	351,8	46,08
0,1	2	652,6	326,3	1836,18
1	2	628,8	314,4	3561,68

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	3771,364	1	3771,364	6,390908	0,064801	7,7086497
Columnas	2360,456	4	590,114	1	0,5	6,3882339
Error	2360,456	4	590,114			
Total	8492,276	9				

Se acepta  $H_0$ , para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-337

## ANÁLISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-344

### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	108,4	108,4	108,4	108,4	108,4
<b>EFEECTO</b>	101,4	96	81,2	91,4	74,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	542	108,4	0
Presión Efecto	5	444,6	88,92	119,172
0,0001	2	209,8	104,9	24,5
0,001	2	204,4	102,2	76,88
0,01	2	189,6	94,8	369,92
0,1	2	199,8	99,9	144,5
1	2	183	91,5	571,22

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	948,676	1	948,676	15,92112	0,016263	7,7086497
Columnas	238,344	4	59,586	1	0,5	6,3882339
Error	238,344	4	59,586			
Total	1425,364	9				

Se rechaza  $H_0$ , para la presión arterial media en el compuesto LQM-344

### PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	101,2	101,2	101,2	101,2	101,2
<b>EFEECTO</b>	95,2	88,4	74,4	83,4	66

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	506	101,2	1,82E-12
Presión Efecto	5	407,4	81,48	132,392
0,0001	2	196,4	98,2	18
0,001	2	189,6	94,8	81,92
0,01	2	175,6	87,8	359,12
0,1	2	184,6	92,3	158,42
1	2	167,2	83,6	619,52

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	972,196	1	972,196	14,68663	0,018581	7,7086497
Columnas	264,784	4	66,196	1	0,5	6,3882339
Error	264,784	4	66,196			
Total	1501,764	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-344

### PRESION ARTERIAL SISTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	114	114	114	114	114
<b>EFEECTO</b>	107	103,4	87,6	97,2	81,6

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	570	114	0
Presión Efecto	5	476,8	95,36	113,268
0,0001	2	221	110,5	24,5
0,001	2	217,4	108,7	56,18
0,01	2	201,6	100,8	348,48
0,1	2	211,2	105,6	141,12
1	2	195,6	97,8	524,88

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	868,624	1	868,624	15,3375	0,017301	7,7086497
Columnas	226,536	4	56,634	1	0,5	6,3882339
Error	226,536	4	56,634			
Total	1321,696	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-344

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	397,2	397,2	397,2	397,2	397,2
<b>EFECTO</b>	392	387,6	381,8	365	353,2

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	1986	397,2	0
Presión Efecto	5	1879,6	375,92	266,252
0,0001	2	789,2	394,6	13,52
0,001	2	784,8	392,4	46,08
0,01	2	779	389,5	118,58
0,1	2	762,2	381,1	518,42
1	2	750,4	375,2	968

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1132,096	1	1132,096	8,503944	0,04341	7,7086497
Columnas	532,504	4	133,126	1	0,5	6,3882339
Error	532,504	4	133,126			
Total	2197,104	9				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-344

## ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-345

### PRESION ARTERIAL MEDIA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	99,6	99,6	99,6	99,6	99,6
<b>EFECTO</b>	94	91,2	78,2	72	73,8

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	498	99,6	0
Presión Efecto	5	409,2	81,84	102,548
0,0001	2	193,6	96,8	15,68
0,001	2	190,8	95,4	35,28
0,01	2	177,8	88,9	228,98
0,1	2	171,6	85,8	380,88
1	2	173,4	86,7	332,82

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	788,544	1	788,544	15,37902	0,017224	7,7086497
Columnas	205,096	4	51,274	1	0,5	6,3882339
Error	205,096	4	51,274			
Total	1198,736	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial media en el compuesto LQM-345

### PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	94	94	94	94	94
<b>EFEECTO</b>	89,8	87,2	74	67,4	59

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	470	94	0
Presión Efecto	5	377,4	75,48	170,372
0,0001	2	183,8	91,9	8,82
0,001	2	181,2	90,6	23,12
0,01	2	168	84	200
0,1	2	161,4	80,7	353,78
1	2	153	76,5	612,5

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	857,476	1	857,476	10,06593	0,033771	7,7086497
Columnas	340,744	4	85,186	1	0,5	6,3882339
Error	340,744	4	85,186			
Total	1538,964	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica en el compuesto LQM-345

### PRESION ARTERIAL SISTOLICA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	103	103	103	103	103
<b>EFEECTO</b>	97,2	94,4	82,4	76,2	77,8

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	515	103	0
Presión Efecto	5	428	85,6	92,86
0,0001	2	200,2	100,1	16,82
0,001	2	197,4	98,7	36,98
0,01	2	185,4	92,7	212,18
0,1	2	179,2	89,6	359,12
1	2	180,8	90,4	317,52

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	756,9	1	756,9	16,30196	0,015635	7,7086497
Columnas	185,72	4	46,43	1	0,5	6,3882339
Error	185,72	4	46,43			
Total	1128,34	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica en el compuesto LQM-345

## FRECUENCIA CARDIACA

DOSIS mg/kg	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
<b>BASAL T°</b>	375,8	375,8	375,8	375,8	375,8
<b>EFECTO</b>	346,8	371,2	350,4	343,6	362

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Presión Basal	5	1879	375,8	2,91E-11
Presión Efecto	5	1774	354,8	132,4
0,0001	2	722,6	361,3	420,5
0,001	2	747	373,5	10,58
0,01	2	726,2	363,1	322,58
0,1	2	719,4	359,7	518,42
1	2	737,8	368,9	95,22

### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1102,5	1	1102,5	16,65408	0,015087	7,7086497
Columnas	264,8	4	66,2	1	0,5	6,3882339
Error	264,8	4	66,2			
Total	1632,1	9				

Se rechaza  $H_0$ , para la frecuencia cardiaca en el compuesto LQM-345