



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN

**“Evaluación del Efecto Hipotensor de los compuestos LQM en el modelo de Presión Arterial Invasiva en rata Wistar.”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

**ROBERTO GAZELEM ROSAS GONZÁLEZ**

ASESORES: DOCTORA LUISA MARTÍNEZ AGUILAR  
COASESORES: DOCTOR ENRIQUE RAMON ANGELES ANGUIANO  
QFB MARÍA ELIZABETH TAPIÁ LÓPEZ

CUAUTILÁN IZCALLÍ, EDO. DE MÉXICO

2008.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



## *Agradecimientos*

*A Dios por haberme dado todo lo que necesito para sobresalir, por la familia que me dio, por todas las oportunidades que tengo, y por Su Hijo, nuestro Salvador.*

*A mis padres; porque las cosas buenas que hay en mi se las debo a ustedes. Gracias por haberme cuidado y sacrificado para darme las cosas que necesito y principalmente porque siempre me han demostrado su amor. Gracias mamá porque tus consejos siempre me han guiado, eres la mujer mas fuerte que conozco y eso me alienta en los momentos difíciles. Gracias papá porque me has dado un ejemplo de rectitud, honestidad, valor y el optimismo para saber que a pesar de las dificultades de la vida siempre hay solución a todo. Por todas estas cosas y mas que han hecho por mi siempre estaré en deuda con ustedes.*

*A mis hermanos Yurixhi, Ire, Tzitziki, y Luz, gracias por todos los momentos que hemos compartido, por que de cada uno de ustedes he aprendido mucho. Siempre están en mis oraciones y agradezco a Dios haberme dado la bendición de ser su hermano.*

*A Homero, Héctor e Isabel, porque el ver como se preocupan por sus familias y el amor que les brindan es inspirador, también he aprendido mucho de ustedes y les agradezco el compartir momentos importantes conmigo.*

*A mis amigos Annia, Dorita, Noemí, Lupe, Emerson, Bona, Mayeli, y María, porque con ustedes compartí momentos inolvidables, desde fiestas y desvelos hasta tareas y estudio, les agradezco su amistad, y les aprecio mucho.*

*A Hazel, Chucha, Zuzuky, Alinne, Darnie, y Gustavo, su amistad siempre ha sido un gran apoyo.*

*A mis compañeros de la generación 30 porque siempre me impulsaron a mejorar.*

*A la Doctora Luisa Martínez Aguilar por su aportación para la realización de este trabajo.*

*A Liz Tapia, porque fuiste un gran apoyo para la realización de esta tesis, gracias por tu paciencia, consejos y amistad.*

*Se agradece el apoyo para la realización de este estudio a la DGAPA-UNAM mediante los proyectos PAPIIT IN207705 y PAPIIME EN201004; a la Cátedra INI-17-FES Cuautitlán-UNAM*

## Índice

<b>1.- Índice de Tablas.</b>	4
<b>2.- Índice de Figuras.</b>	6
<b>3.- Índice de Graficas.</b>	7
<b>4.- Introducción.</b>	8
<b>5.- Marco Teórico.</b>	10
5.1.- Generalidades.	10
5.1.1.- Química Combinatoria.	11
5.1.2.- Descubrimiento del farmacoforo.	13
5.1.3.- Descubrimiento de fármacos.	15
5.2.- Sistema Cardiovascular.	15
5.2.1.- Anatomía y Fisiología del Corazón.	19
5.2.2.- Vasos Sanguíneos.	21
5.2.3.- Mecanismos de regulación de la Presión Arterial.	21
5.2.3.1.- Mecanismos Reguladores Locales.	21
5.2.3.2.- Mecanismos Reguladores Generales.	23
5.3.- Hipertensión.	25
5.3.1.- Etiología de la Hipertensión.	27
5.4.- Mecanismos de acción de los diferentes grupos de fármacos con actividad antihipertensiva.	27
5.4.1.- Diuréticos.	28
5.4.2.- Bloqueadores del receptor adrenérgico $\beta$ .	28
5.4.3.- Inhibidores de la ECA.	28
5.4.4.- Antagonistas de la Angiotensina II.	28
5.4.5.- Bloqueadores del Canal de Calcio.	29
5.4.6.- Bloqueadores de los receptores adrenérgicos $\alpha$ .	29
5.4.7.- Antagonistas de los receptores $\alpha_2$ .	29
5.5.- Tratamiento no farmacológico.	30
5.6.-Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos	31
<b>6.- Hipótesis.</b>	32
<b>7.- Objetivos.</b>	32
7.1.- Objetivo General. 7.2.- Objetivos Particulares.	32

<b>8.- Diseño Experimental.</b>	33
8.1.- Materiales.	33
8.2.- Metodología.	34
<b>9.- Resultados.</b>	36
<b>10.- Análisis de resultados.</b>	56
<b>11.- Conclusiones.</b>	59
<b>12.- Referencias.</b>	63
<b>13.- Anexo.</b> Tablas de ANOVA para los compuestos evaluados.	65

## 1 ÍNDICE DE TABLAS

1.- Sustancias producidas por el endotelio con vasoactividad.	23
2.- Claves y Estructuras Químicas de los compuestos LQM 307, LQM 314, LQM 336, LQM 339, LQM 341, LQM 342, LQM 343, LQM 352, LQM 353, LQM 401.	46
3.- Eficacia y potencia de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos sobre la Presión Arterial Media.	49
4.- Eficacia y potencia de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos sobre la Presión Arterial Sistólica.	51
5.- Eficacia y Potencia de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos sobre la Presión Arterial Diastólica.	53
6.- Eficacia y Potencia de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos sobre la Frecuencia Cardiaca.	55

## 2 ÍNDICE DE FIGURAS

1.- Farmacoforo de ACE (Enzima Convertidora de Angiotensina)	12
2.- Pasos claves para el descubrimiento de fármacos.	14
3.- Localización del Corazón.	16
4.- Circulación sanguínea general.	17
5.- Sentido de la circulación durante de Sístole y la Diástole.	19
6.- Venas, Arterias y Capilares.	20
7.- Etiología de la Hipertensión.	26
8.- Reacción general de la síntesis de compuestos Morfolinicos y Tiomorfolinicos.	30
9.- Traqueotomía en rata.	33
10.- Disección de la Arteria Carótida y Vena Femoral.	35
11.- Esquema general de la evaluación de compuestos mediante el modelo de presión arterial invasiva.	35
12.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 307 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	36
13.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 314 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	37
14.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 336 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	38
15.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 339 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	39
16.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 341 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	40
17.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 342 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	41

18.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 343 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	42
19.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 352 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	43
20.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 353 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	44
21.- Curva Dosis-Efecto al compuesto LQM 401 sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.	45

### 3 ÍNDICE DE GRAFICAS

1.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos morfolinicos sobre la Presión Arterial Media.	48
2.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos tiomorfolinicos y piperidinicos sobre la Presión Arterial Media.	48
3.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos morfolinicos sobre la Presión Arterial Sistólica.	50
4.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos tiomorfolinicos y piperidinicos sobre la Presión Arterial Sistólica.	50
5.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos morfolinicos sobre la Presión Arterial Diastólica.	52
6.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos tiomorfolinicos y piperidinicos sobre la Presión Arterial Diastólica.	52
7.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos morfolinicos sobre la Frecuencia Cardiacaca.	54
8.- Curva Dosis-%Efecto de los compuestos tiomorfolinicos y piperidinicos sobre la Frecuencia Cardiaca.	54

## 4 INTRODUCCIÓN

La esencia de la síntesis combinatoria es generar un gran número de compuestos químicos en el menor tiempo posible; en el pasado los químicos sintetizaban un compuesto a la vez, en una reacción, que hubiese sido aislado después y purificado a través de cristalización, destilación o cromatografía. En contraste, la química combinatoria ofrece el potencial de hacer reacciones en serie y la obtención de varios productos a la vez, el rango de técnicas combinatorias es diverso, y estos productos pueden hacerse individualmente en paralelo o en mezclas, usando ya sea técnicas en solución o en fase sólida, cualquiera que sea la técnica usada, el denominador común es que la productividad ha sido amplificada.<sup>28</sup>

Muchas propiedades físicas, químicas y biológicas son claramente función de la estructura tridimensional de la moléculas obtenidas por fuentes experimentales como la cristalografía de rayos X, difracción electrónica, y resonancia magnética nuclear, la fuente experimental de estructuras moleculares mas grande es la Base de datos Estructurales de Cambridge (CSD), que contiene cerca de 250 000 estructuras de rayos X, además, el Banco de datos de Proteínas de Brookhaven (PDB) contiene cerca de 17 000 estructuras de proteínas y otras macromoléculas biológicas incluyendo miles de moléculas en su conformación biológica activa acopladas a sus receptores.<sup>1, 18</sup>

En la química combinatoria se permite a los investigadores contemplar un mayor numero de compuestos a sintetizar en una menor cantidad de pasos, con la ventaja de poder predecir a través de las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos a partir de estudios de relación estructura actividad, cual o cuales de estos pueden presentar el efecto deseado para de esta manera sintetizar solo aquellos que tengan mayor probabilidad de llegar a convertirse en fármacos y así comenzar con estudios farmacológicos.

Es de suma importancia el uso de técnicas como la química combinatoria para atacar padecimientos con gran incidencia como la hipertensión, que consiste en un aumento sostenido de la presión arterial sistémica dentro de los vasos arteriales cuya etiología en la mayoría de los casos se desconoce, de ahí el termino de esencial o primaria.<sup>31</sup>

Esta enfermedad es un padecimiento muy cotidiano, además de ser uno de los problemas de salud pública a nivel mundial con el que tiene que lidiar la sociedad actualmente.

Para una mejor definición de la hipertensión resistente se han sugerido los siguientes criterios; una presión arterial que se mantiene por encima de 140/90 mmHg (160/90 en los pacientes de más de 60 años), una evaluación estándar que no sugiere una causa secundaria para la elevación de la presión arterial, se ha iniciado un tratamiento con dosis máximas de al menos dos fármacos antihipertensivos apropiados, ha transcurrido el tiempo suficiente para que la pauta de tratamiento antihipertensivo surta efecto.<sup>15</sup> Para el tratamiento farmacológico de la hipertensión se conocen siete grupos de fármacos de interés destacado, a saber: diuréticos, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antagonistas del calcio, bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos periféricos, antagonistas de la angiotensina II, agonistas de los receptores  $\alpha_2$ , e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, numerosos fármacos exhiben también propiedades antihipertensivas de interés, pero quedan relegados a una categoría menor desde el punto de vista terapéutico, todos ellos actúan disminuyendo el gasto cardíaco y/o las resistencias vasculares periféricas por mecanismos de acción no siempre conocidos y generalmente de naturaleza multifactorial.<sup>10</sup>

A pesar de contar con toda esta gama de tratamientos farmacológicos para combatir la hipertensión y la existencia de numerosos tratamientos no farmacológicos contra la hipertensión, este continúa siendo un problema de salud importante en México y el resto del mundo. De acuerdo con datos de la Secretaría de Salud del Distrito Federal la principal causa de muerte en esta entidad durante el periodo de 2001 al 2004 fueron las enfermedades del corazón, de un total de 46627 defunciones, 8893 se debieron a estos padecimientos. Además de acuerdo a la Secretaría de Salud en el año 2000 las enfermedades hipertensivas eran la 11° causa de muerte, en el año 2001 eran la 10° causa de muerte, y del 2002 al 2005 se encontraban en el 9° lugar, por lo que vemos que es una enfermedad que cobra más víctimas cada año.<sup>35, 36</sup>

Por lo antes mencionado es de gran importancia que se continúe la investigación para el descubrimiento de nuevos fármacos antihipertensivos que ofrezcan la posibilidad de obtener un mejor efecto en la población mexicana. De ahí el interés por parte del laboratorio de química medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, de hacer uso de algunas técnicas de química combinatoria para la síntesis de moléculas con probable actividad farmacológica, en especial los compuestos de la serie LQM sintetizados por su probable actividad como antihipertensivos, misma que ha sido evaluada en el laboratorio de farmacología del miocardio a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar para determinar dicho efecto.

## 5 MARCO TEÓRICO

### 5.1 Generalidades

#### 5.1.1 Química Combinatoria

Hasta antes de 1960 los programas de descubrimiento de fármacos estaban basados en la investigación de miles de productos naturales; con posible actividad biológica, de ahí que los químicos medicinales debían sintetizar cientos de compuestos relacionados para desarrollar el fármaco más seguro y efectivo, sin embargo los costos que implica dicho proceso oscila entre los \$200 y \$500 millones de dólares. Cada año los investigadores prueban al rededor de 20, 000 compuestos, de los cuales tan solo en Estados Unidos cerca de 25 nuevos fármacos son introducidos al mercado al lograr superar las exigencias reglamentarias promovidas por el sector salud, así mismo a nivel mundial la introducción de nuevos fármacos es baja con respecto al número de padecimientos de hoy en día, logrando contabilizar una cifra de 40 a 45 fármacos por año.<sup>24</sup>

La principal limitante de la química combinatoria es el de no poder revelar porque un compuesto es activo o inactivo, como puede mejorarse, tampoco ofrece evidencia del sitio y mecanismo de acción que lleva a cabo, se sabe que la química combinatoria tiene sus orígenes en la síntesis de péptidos en fase sólida, ejemplo de ello es el descubrimiento realizado por Merrifield en 1962 que se basaba en la síntesis en paralelo para aumentar la producción y eficiencia que conlleva al descubrimiento de nuevos fármacos. De ahí el gran impacto de dicha técnica a nivel académico así como en la industria al considerarse un método conceptual y práctico que desafía a la antigua creencia de que todos los compuestos químicos debían sintetizarse individualmente en un estado completamente caracterizado y purificado.<sup>28</sup>

Con el incremento de productividad resultante de esta técnica, el reto se ha transferido a la búsqueda eficiente de nuevos fármacos, para ello se han desarrollado bibliotecas que permitan la identificación de los productos mas potentes, a través de un conjunto de técnicas que ha generado un renacimiento de la química medicinal, orgánica y farmacéutica en campos académicos, biotecnológicos y farmacéuticos al integrar varias disciplinas, que incluyen la química sintética y computacional, metodologías analíticas, y tiene la ventaja de poder reducir el tiempo y los costos de desarrollo.

Anteriormente las colecciones de compuestos químicos o bibliotecas químicas (generadas mediante la sistemática y exhaustiva producción de elementos constitutivos (building blocks)) disponibles para pruebas de actividad biológica eran obtenidas a partir de colecciones propias resultantes de la acumulación de un gran número de compuestos químicos, observándose así la necesidad de tener disponible la información acerca de compuestos a pesar de no haber trabajado con ellos. Dichas colecciones son de utilidad tanto en la búsqueda de nuevas cabezas de serie y en la optimización a través de estudios de relaciones estructura-actividad. Las típicas colecciones farmacéuticas se componen de entre 50 000 a 500 000 compuestos; por otra parte la optimización de dichos prototipos requiere una síntesis dirigida y enfocada sobre ciertas variaciones estructurales concretas para así realizar una serie de modificaciones configuracionales y electrónicas que generen decenas o centenares de derivados optimizados en la relación estructura-actividad.<sup>14</sup> Los métodos combinatorios producen colecciones de compuestos molecularmente diversos que pueden ser evaluados para comprobar su actividad biológica; sin embargo también debe entenderse que la química combinatoria como una práctica de laboratorio no puede reemplazar la modelación por computadora como un ejercicio de refinación de la comprensión de las interacciones moleculares, es probable que se usen ambas técnicas al mismo tiempo para solucionar los problemas que pudieran surgir.

### **5.1.2 Descubrimiento del fármaco (molécula base)**

El esquema general de la idea de atacar un padecimiento determinado con un fármaco sugiere que el diseño racional de fármacos, basado en la estructura de estos, puede hacerse con tres tareas básicas:

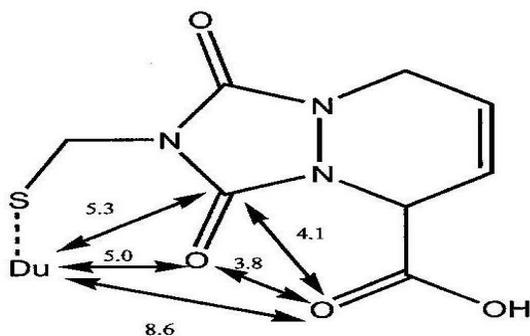
1. Determinar la proteína blanco.
2. Determinar la estructura de la proteína blanco.
3. Diseñar la estructura del fármaco para que exista una interacción con la proteína.

Sin embargo, algunas barreras técnicas han complicado el trabajo en el área del diseño de fármacos basados en su estructura, ejemplo de ello es que la mayoría de las enfermedades humanas no han sido lo suficientemente bien entendidas a nivel molecular para permitir a los científicos identificar el blanco del fármaco, en segundo lugar, aunque el objetivo apropiado sea conocido, su estructura molecular generalmente no se conoce a detalle como para diseñar el fármaco apropiado. Finalmente, el diseño de estructuras complementarias al blanco requieren las consideraciones tanto de aspectos tridimensionales así como aspectos funcionales de sus estructuras químicas.<sup>29</sup>

De lo anterior surge el interés por diseñar y desarrollar una molécula base, también llamada fármacofofo (estructura base con el conjunto de requerimientos mínimos de una molécula activa, su proceso de desarrollo consiste en determinar su estructura a partir de la relación estructura actividad).

La búsqueda del fármacofofo tiene varios retos, entre ellos cabe mencionar que se requiere determinar aspectos estructurales importantes cuando una variedad de estructuras químicas demuestran tener la misma actividad biológica para tener una mejor comprensión de la correspondencia estructural, además puede presentarse la complicación del hecho que en ocasiones un fármaco con la misma actividad biológica muestra múltiples modos de interacción con el blanco. Es por eso que se han desarrollado métodos para el descubrimiento del fármacofofo.

Como métodos a seguir en la búsqueda de la estructura base se tiene como ejemplo al primer método semiautomático de Mayer, Naylor, Motoc, y Marshall (el método MNMM) el cual fue usado para determinar una propiedad de orientación espacial única para la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), logrando obtener exitosamente los inhibidores de ACE (como captopril y enalapril). Figura 1.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Molécula base o Fármacofofo de ACE obtenido a través del método MNMM, todas las distancias están dadas en Ångstrom, Du hace referencia a cualquier átomo proyectado a partir del átomo de sulfuro.

En 1988 el segundo método semiautomático, el APOLLO, fue desarrollado por Koehler y Zinder, que requiere también que el investigador seleccione los aspectos clave del fármacofofo. A mediados de los 80's Martin y col., desarrollaron el tercer método, un lenguaje para la descripción de fármacofofos llamado ALADDIN.

En 1990 en Silicon Valley, en BioCAD se desarrollo Catalyst, el cuarto método que contiene el análisis conformacional y la búsqueda en bases de datos tridimensionales, y generación de hipótesis (HypoGen), con el tiempo se ha tratado de mejorar varios aspectos de estos métodos llevando así a la creación de nuevos métodos.

Y finalmente toda vez elegido el método, el investigador debe basarse en el conocimiento de *la representación*, que se refiere a la manera en que una molécula es convertida en objetos que son manipulados por computadora; *el análisis conformacional el algoritmo Core*, involucrando inherentemente la estructura tridimensional de las moléculas y va mas allá de la conformación con menor energía; así también trata de que *la intervención del investigador* sea mínima<sup>4</sup>.

### **5.1.3 Descubrimiento de fármacos**

El descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos es un empleo continuo de la industria farmacéutica pero, con el paso del tiempo, la innovación en este campo ha llegado a ser significativamente mas compleja, larga y costosa. Así puede estimarse que el desarrollo de un nuevo fármaco requiere, en promedio de la preparación y evaluación de alrededor de diez mil compuestos, durante un periodo de doce años y con un coste 370 mdd. Estos datos añadidos al aumento de la competencia entre las distintas compañías y las regulaciones gubernamentales cada vez mas estrictas, exigen una aproximación mas eficaz y, desde luego, mas rápida, al proceso de descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco.<sup>12</sup>

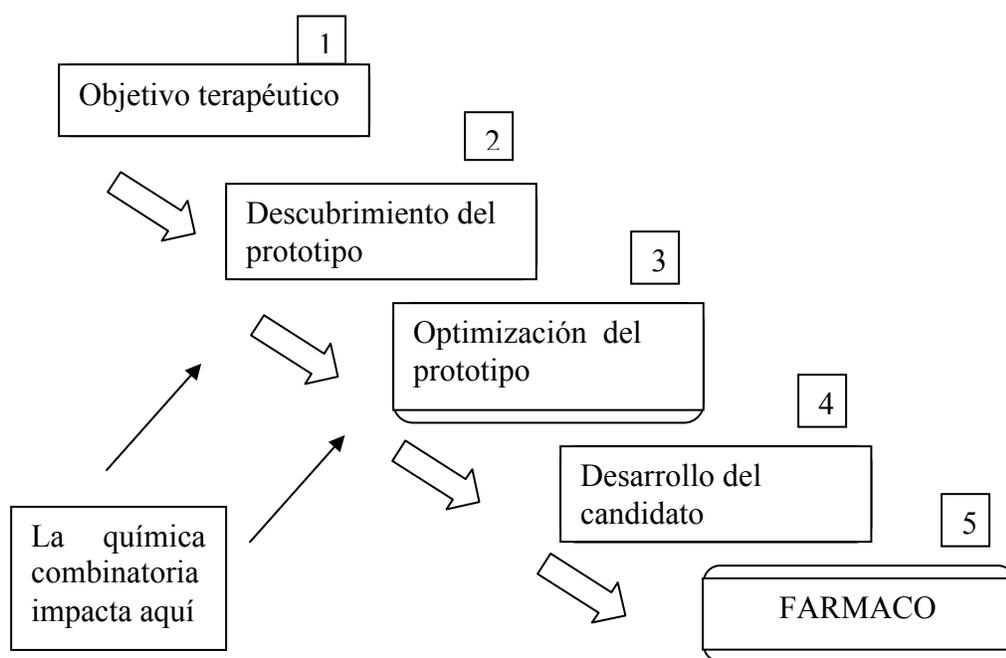
El proceso de descubrir nuevos fármacos tiene como meta poder encontrar alguna estructura química que presente tanto la potencia y actividad biológica para un determinado padecimiento, así como la biodisponibilidad y eficacia necesarias, a través de la estructura química la cual el investigador protege con la patente.

Usualmente este proceso es muy costoso y lento porque toma cinco años desde que se inicia hasta el punto donde un fármaco potencial es nominado para su desarrollo y pruebas clínicas, dentro de este proceso el periodo mas lento es la síntesis de compuestos exploratorios que dan pauta o dirección a la investigación.<sup>32</sup>

En la figura 2 se muestran los pasos claves de dicho proceso donde impacta la química combinatoria. Usualmente los compuestos prototipos provenían de productos naturales, obtenidos de las bibliotecas químicas para iniciar la investigación.

El descubrimiento del compuesto prototipo a partir de estas librerías ha sido llamado frecuentemente diseño de fármacos irracional ya que es un proceso especulativo; usualmente cualquier preconcepción estructural de lo que puede o debería tener afinidad para el objetivo es ignorada a favor del descubrimiento de un nuevo prototipo.

Esto no sugiere que el diseño racional, que es la técnica que requiere el conocimiento de la estructura del receptor o de la enzima, no tiene lugar en la química combinatoria ya que esta puede ser usada para diseñar una biblioteca de compuestos para un objetivo específico.



**Figura 2.** Toda vez elegido el objetivo terapéutico; el investigador debe encontrar un compuesto o estructura prototipo (Fase 2) y proceder a la mejora de los prototipos obtenidos (fase 3), el impacto de la química combinatoria en esta fase es que con frecuencia no se sabe con certeza el mecanismo por el cual el compuesto actúa permitiendo al investigador sintetizar nuevos compuestos para probar los cambios y mejorar sus propiedades, además es posible determinar análogos activos; en la fase 4 se identifica y desarrolla un candidato, que es la estructura que mostró mejores resultados para así llegar al descubrimiento del fármaco.

Es importante señalar que en caso de que un blanco biológico apropiado no pueda ser identificado o caracterizado, el diseño racional de fármacos debe seguir una estrategia alterna que haga uso de la información estructural acerca de fármacos que producen la misma respuesta biológica a diferentes dosis y que interactúen con la misma proteína, finalmente la estructura del fármaco debe diseñarse de manera que exhiba la combinación óptima de estos aspectos, el diseño de fármacos que tiene como objetivo lograr este conjunto alternativo de aspectos óptimos se conoce como *aproximación al fármacoforo*.<sup>7</sup>

Con lo anterior vemos que el proceso de descubrimiento de fármacos ha sufrido una revolución tecnológica durante los pasados años, además es factible pensar que técnicas como la química combinatoria llegaran a ser de las mas usadas y que las compañías mas eficientes y exitosas serán las que adopten el uso de estas tecnologías y puedan combinarlas con entidades académicas tales como dependencias universitarias dedicadas a la investigación, es por esto que es de gran importancia que en México se cuente con profesionales capaces de conocer y manejar técnicas tan útiles para el diseño, desarrollo y obtención de nuevos fármacos.

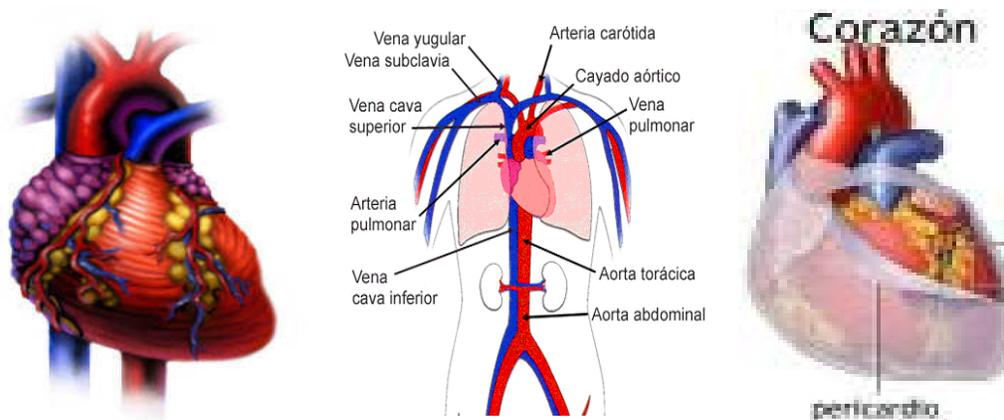
## **5.2 Sistema Cardiovascular**

El sistema cardiovascular se compone de sangre, corazón y vasos sanguíneos, destacando la importancia que tiene la sangre al transportar nutrientes y moléculas necesarias para el funcionamiento del organismo, dicho transporte es mediante el impulso de la misma a través de los vasos sanguíneos y el corazón, bomba que la hace circular alrededor de 100 000 km de vasos sanguíneos, actividad realizada incluso cuando se tiene poca actividad física y es considerablemente mayor durante la actividad física. Por todo lo anterior es muy importante estudiar las características del corazón y sus propiedades que le permiten realizar su función de bombeo durante toda una vida sin reposo alguno.<sup>30</sup>

### **5.2.1 Anatomía y Fisiología del Corazón** <sup>5, 6, 13, 16, 21</sup>

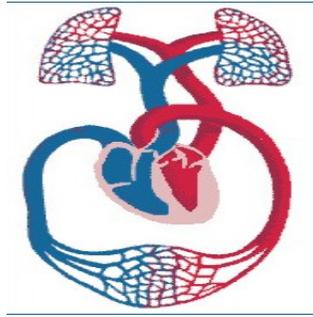
Pese a su enorme capacidad de bombeo, el corazón es una estructura cónica relativamente pequeña, de tamaño casi igual al puño de una persona; unos 12 cm de longitud, 9 cm de ancho y 6 cm de grosor máximo. Su masa promedio es de 250 y 300 g en mujeres y varones adultos, respectivamente.

Es un músculo hueco que se localiza en el plano superior inmediato al diafragma cerca de la línea media del tórax en el mediastino, entre el esternón y la columna vertebral, delimitado por la pleura que recubre los pulmones; casi dos tercios de la masa cardiaca se ubican a la izquierda de la línea media del cuerpo su extremo puntiagudo es el vértice (ápex). y la porción ancha al otro extremo del vértice es la base. Su tejido muscular varía de un tono rosado al rojo oscuro, en su superficie se observan importantes cúmulos de tejido adiposo que se ubican en los surcos del órgano. Está formado por un músculo con propiedades particulares, el miocardio, tapizado interiormente por el endocardio y exteriormente por el epicardio; lo rodea el pericardio, conjunto fibroso que lo separa de los órganos vecinos. En el interior del pericardio, el corazón está libre, pero mantenido en su posición por la continuidad con los grandes vasos y el pericardio. Su consistencia interna varía con la edad, con la magnitud del volumen sanguíneo, así como con ciertas enfermedades que la aumentan o la disminuyen (Figura 3).



**Figura 3.** Localización del corazón de forma superficial respecto a las principales venas y arterias del cuerpo humano.

El corazón está compuesto por dos mitades diferenciadas, por lo cual se describen un corazón derecho y uno izquierdo separados por un tabique. Cada una de estas mitades posee dos cavidades: una aurícula y un ventrículo, separadas por un orificio denominado auriculoventricular, provisto de una válvula auriculoventricular. Cada una de las aurículas comunica con el ventrículo correspondiente por un orificio provisto de válvulas que aseguran en cada mitad del corazón una circulación sanguínea en sentido único; llegando a las aurículas las venas y de los ventrículos parten las arterias (Figura 4).



**Figura 4.** <sup>33</sup> Diagrama de la circulación sanguínea general, la sangre entra a la aurícula derecha y a través de la válvula tricúspide pasa al ventrículo derecho el cual a través de la válvula pulmonar impele la sangre a los pulmones, esta llega a la aurícula izquierda y pasando por la válvula mitral llega al ventrículo izquierdo el cual impele la sangre a la circulación general.

Tanto la aurícula derecha como la izquierda son cavidades de paredes delgadas cuya musculatura no aparece en forma de relieve dentro de sus paredes, esta superficie es lisa pero se engrosa y enriquece con columnas carnosas a nivel de las aurículas. La aurícula derecha es una cavidad irregular de paredes delgadas en la que se observan numerosos orificios venosos, unos muy voluminosos (venas cavas) y otros más pequeños (seno coronario y venas cardíacas mínimas). La aurícula izquierda es una cavidad que recibe las cuatro venas pulmonares y se abre en el ventrículo izquierdo por un orificio denominado válvula mitral.

Los ventrículos son cavidades extremadamente irregulares, erizadas de salientes y relieves musculares, más resistentes y más elásticos que las aurículas, sobre todo el izquierdo encargado de la expulsión de la sangre hacia el cuerpo por medio de la aorta, por su parte el ventrículo derecho lo hace por medio de un tronco arterial grueso (tronco pulmonar). Los orificios de llegada y de salida de la sangre que atraviesan los ventrículos están provistos de dispositivos valvulares situados en el interior de los mismos, que se oponen al retorno del flujo sanguíneo y le imponen un sentido único. El ventrículo derecho tiene la forma de una pirámide irregular, al cual se le distinguen tres paredes: pared anterior o esternocostal, pared medial o septal, pared inferior o diafragmática; una base (válvula tricúspide); y un orificio de salida (válvula pulmonar). Las aurículas son muy diferentes y están separados por las zonas conjuntivas, están reunidas, por un tejido muscular muy particular, el sistema de conducción, que asegura la armonía de sus contracciones de forma automatizada siguiendo un ritmo propio debido a la capacidad de contracción de las fibras localizadas en la pared de la aurícula derecha (nodo sinoauricular) que obedecen al sistema de conducción del corazón

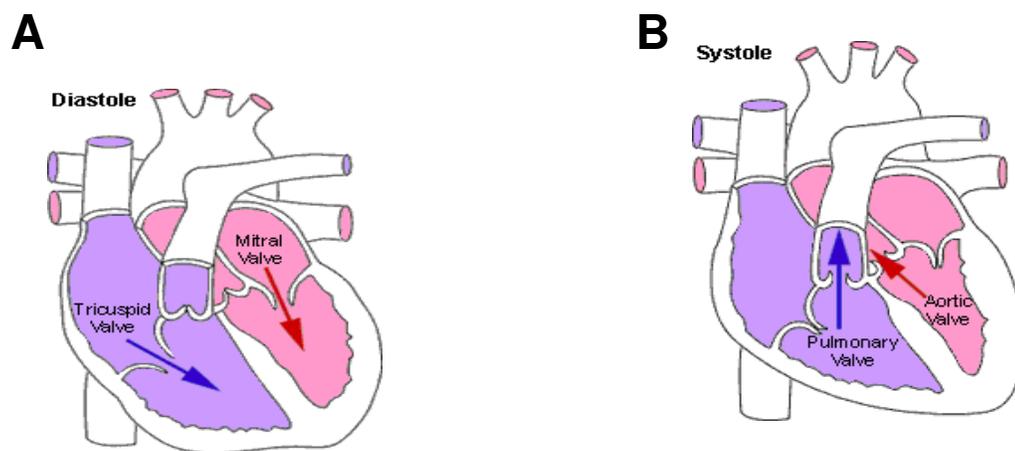
(cardionector), a través de un sistema de despolarización y conducción constituido por células miocárdicas especializadas localizadas subendocardialmente y se diferencian de las células miocárdicas generales de trabajo.

La causa de la ritmicidad es la siguiente: las membranas de las fibras SA aún en estado de reposo son muy permeables al sodio, por lo que entran un gran número de iones sodio al interior de las fibras, y hacen que el potencial de la membrana en reposo pase gradualmente a un valor más positivo, tan pronto como el potencial de la membrana alcanza un potencial crítico llamado nivel umbral, súbitamente se produce un potencial de acción, al final del potencial de acción la membrana es muy permeable a los iones potasio, su salida desde la fibra hacia el exterior lleva cargas positivas, con esto el potencial dentro de la fibra se hace negativo, estado denominado hiperpolarización, (pérdida de cargas positivas extra), este estado persiste durante una fracción de segundo, hasta que la permeabilidad a los iones potasio se normaliza; mientras tanto la permeabilidad natural a los iones sodio desencadena otro potencial de acción, normalmente estos potenciales que se originan en el nodo SA y se diseminan a todo el corazón, y dicho proceso prosigue durante toda la vida siguiendo un ciclo cardíaco, el cual comienza al iniciarse el impulso rítmico en el nodo sinoauricular y al transmitirse el impulso por el corazón se contraen las fibras musculares, aproximadamente 0.16 segundos después, el impulso cardíaco ha pasado por las aurículas, el nodo auriculoventricular (AV), y el haz auriculoventricular, luego comienza a extenderse rápidamente por los ventrículos y haciendo que el músculo ventricular se contraiga, la presión ventricular creciente cierra las válvulas mitral y tricúspide, lo que produce el primer ruido cardíaco, y abre las semilunares; por su parte los ventrículos permanecen contraídos aproximadamente 0.3 segundos, y después se relajan, existiendo una retransferencia de iones por las membranas de las fibras, y se restablece la carga eléctrica negativa normal en su interior; inmediatamente después que se relajan los ventrículos un pequeño volumen de sangre fluye de las arterias hacia los ventrículos, cerrando las válvulas semilunares y produciendo el segundo ruido cardíaco, después de la relajación ventricular cesa la conducción hasta que se genera en el nodo sinoauricular un nuevo impulso eléctrico.

El periodo del ciclo cardíaco en que los ventrículos se contraen se llama sístole, y el de relajación se denomina diástole. La sangre toda vez que entra en aurícula derecha por las venas de grueso calibre es expulsada por la contracción auricular hacia el ventrículo derecho, pasando por la válvula tricúspide.

El ventrículo derecho impele la sangre por la válvula pulmonar hacia la arteria pulmonar y los pulmones, y por último vuelve por venas pulmonares a la aurícula izquierda, la contracción de aurícula izquierda impulsa la sangre hacia el ventrículo izquierdo, desde el cual es expulsada por la válvula aórtica hacia la aorta y a la circulación general.

Las aurículas son bombas de cebamiento que expulsan sangre a sus respectivos ventrículos inmediatamente antes de la contracción ventricular, esta propulsión de sangre adicional a los ventrículos aumenta la eficacia de su capacidad expulsiva, lo que no ocurriría si carecieran de este mecanismo especial de llenado. Sin embargo los ventrículos son tan poderosos que pueden expulsar sangre aún si las aurículas no funcionaran. En la figura 5 se observa que cuando el corazón se relaja (diástole) atrae hacia sí la sangre que circula en las venas, cuando se contrae (sístole) expulsa la sangre hacia las arterias. El corazón posee una apariencia rígida durante su periodo de contracción (sístole) y se encuentra más relajado y blando durante la relajación ventricular (diástole), el gasto cardíaco es el volumen de sangre que el corazón bombea por minuto, siendo igual tanto en las cavidades izquierdas como derechas.



**Figura 5.** En A se muestra el sentido de la circulación de la sangre durante la diástole, durante la cual se encuentran abiertas las válvulas tricúspide y mitral. En B se observa el sentido de la circulación durante la sístole en la cual se encuentran abiertas las válvulas pulmonar y aórtica.

### 5.2.2 Vasos sanguíneos <sup>11, 26</sup>

Los vasos sanguíneos son conductos encargados de asegurar el transporte de sangre y todo lo que esta conlleva a todo el organismo, son un sistema cerrado, el flujo anteriormente mencionado se debe principalmente a la fuerza proporcionada por el bombeo del corazón dicho transporte se lleva a cabo por diferentes conductos (Figura 6) como:

- *Las arterias* son tubos flexibles y elásticos, cuya luz permanece abierta, su diámetro va disminuyendo conforme se alejan del corazón a medida que se van ramificando, las paredes de todas las arterias están formadas por una capa externa de tejido conjuntivo, la adventicia; una capa media de músculo liso, la media; y una capa interna, la íntima formada por el endotelio y tejido conjuntivo subyacente; estas se distienden durante la sístole y se contraen durante la diástole.
- *Las arteriolas* son ramas mas pequeñas de las arterias, contienen menos tejido elástico, pero mucho más músculo liso, inervados por fibras nerviosas noradrenérgicas y en algunos casos por fibras colinérgicas; donde las primeras tienen funciones constrictoras, mientras que las segundas dilatan los vasos; es por esto que las arteriolas son el principal punto de resistencia al flujo sanguíneo y cambios en su calibre causan grandes cambios en la resistencia periférica total.
- *Los capilares* son vasos de paredes finas con un diámetro en un rango de 5-7  $\mu\text{m}$  por lo que los eritrocitos pasan a través de ellos en fila uno a la vez, tienen una permeabilidad importante ya que es a través de ellos de quienes pasan la mayoría de moléculas transportadas hacia los tejidos.
- *Las venas* se distinguen de las arterias por que su pared es mas delgada, menos elástica y mas o menos contráctil, esto se debe a la acción de los nervios noradrenérgicos y entotelinas circulantes, por lo tanto se dilatan con facilidad. Además estas transportan sangre desoxigenada hacia el corazón.



**Figura 6.** <sup>34</sup> Venas, arterias y capilares, se observa que las paredes de las venas son más delgadas que las de las arterias, mientras que los capilares, encargados de llevar sangre al interior de los tejidos, unen las arterias con las venas.

### **5.2.3 Mecanismos de regulación de la presión arterial**

Los ajustes en la circulación son llevados a cabo tanto por mecanismos locales, como por mecanismos generales que van a modificar el calibre de las arterias y vasos que oponen resistencia. Los mecanismos generales pueden ser químicos y neurales; además de la variación de calibre de las arterias, modifican los depósitos de sangre en los reservorios venosos y varían la frecuencia y el gasto cardiaco. Por otra parte los mecanismos de autorregulación locales actúan para mantener el flujo sanguíneo, a pesar de las fluctuaciones en la presión de la perfusión, y para dilatar a las arteriolas y esfínteres precapilares en los tejidos activos. Ambos actúan sinérgicamente ajustando las reacciones vasculares en todo el cuerpo.

#### **5.2.3.1 Mecanismos de regulación local <sup>3</sup>**

La capacidad de los tejidos para regular su propio flujo sanguíneo se refiere como autorregulación. Los cambios metabólicos que producen vasodilatación y/o vasoconstricción incluyen en la mayoría de los tejidos, abatimiento en la tensión de O<sub>2</sub>, la osmolalidad, y el pH, las alzas en la tensión de CO<sub>2</sub> es mas pronunciada en la piel y en el encéfalo. Por ejemplo las arterias y arteriolas lesionadas se contraen fuertemente, la constricción parece ser debida, en parte a la liberación local de serotonina por las plaquetas que se adhieren a la pared vascular del área lesionada, así también una disminución de la temperatura del tejido produce vasoconstricción.

#### **5.2.3.2 Mecanismos de regulación general <sup>9, 17, 20</sup>**

Dentro de los mecanismos de regulación general encontramos:

- Los péptidos denominados factor natriurético auricular o péptido natriurético auricular (ANF) forman una familia de hormonas polipeptídicas que están involucradas en el control del aparato cardiovascular (péptido natriurético cerebral (BNP) y al péptido natriurético C (CNP)). Estos péptidos participan en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular mediante acciones de modulación sobre parámetros y sistemas que intervienen en la regulación de la presión y el volumen sanguíneos, tales como el tono vascular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático, y sobre funciones como la excreción renal de sal y el mecanismo de sed, entre muchas otras funciones.

- Algunos vasoconstrictores que se encuentran en la circulación de individuos normales como la noradrenalina, la adrenalina. La vasopresina normalmente no es secretada en cantidades suficientes para producir vasoconstricción apreciable, pero puede intervenir en mantener la presión arterial en condiciones en las cuales su concentración circulante esta elevada.
- El octapéptido angiotensina II tiene una acción vasoconstrictora generalizada; deriva de la angiotensina I, liberada por la acción de la renina del riñón sobre el angiotensinógeno circulante, la renina a su vez es estimulada por la aldosterona, dicho sistema regula la presión arterial al controlar el volumen sanguíneo regulados por hormonas y el sistema nervioso, es activado como reacción a una disminución de la presión, lo que lleva a una menor presión del riego sanguíneo renal que es percibida por los mecanorreceptores o en las arteriolas aferentes del riñón; esto provoca que la prorenina se convierta en renina, secretada por las células yuxtglomerulares, esta se convierte en angiotensina II en riñones y pulmones por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II presenta varias funciones biológicas, en especial sobre la corteza suprarrenal incrementando la resorción de sodio, aumentando por lo tanto el volumen sanguíneo; sobre las arteriolas generando vasoconstricción; y sobre los riñones estimulando el intercambio  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ , aumentando no solo la resorción de sodio, sino también favoreciendo la resorción de  $\text{HCO}_3^-$ .
- Las cininas son convertidas en péptidos inactivos por dos cininasas. Una de estas, la cininasa I, es una carboxipeptidasa que elimina el residuo de aminoácido terminal C; la cininasa II, también es conocida como la enzima convertidora y es la dipeptidil-carboxipeptidasa que convierte a la angiotensina I en angiotensina II. La acción de las cininas es causar contracción del músculo liso visceral, pero relajan el músculo liso de los vasos, y aumentan su permeabilidad, son vasodilatadores potentes y parecen formarse durante la secreción activa de las glándulas sudoríparas, salivales y porción exocrina del páncreas. El ejemplo más representativo de esta familia es el nonapéptido de bradicinina que se forma en el plasma y el decaapéptido lisilbradicinina se forma en los tejidos.
- Los barorreceptores son neuronas sensibles a la presión situadas en el cayado aórtico y el seno carotídeo y son mediados por el sistema nervioso simpático que se encarga de la respuesta reguladora rápida momento a momento al ser estimulados resulta una vasoconstricción y aumento del gasto cardíaco.

- También tienen acción importante el neuropéptido Y, el ATP, la acetilcolina y la sustancia P; otro mecanismo importante a nivel sistémico es la inervación de los vasos sanguíneos y la inervación cardíaca. En la tabla 1 se puede observar un resumen de las moléculas activas producidas por el endotelio.

Vasodilatadores	Vasoconstrictores
NO	Endotelina
EDHF	Angiotensina II
PGI <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
Bradicinina, acetilcolina, serotonina, histamina, sustancia P, péptido natriurético tipo C	Endoperóxidos, Prostaglandina H <sub>2</sub> , superóxido

**Tabla 1.** Sustancias producidas por el endotelio vascular con actividad vasoconstrictora y vasodilatadora importante (existen otras sustancias que son liberadas por el endotelio pero tienen poca vasoactividad).

### 5.3 Hipertensión <sup>17, 27</sup>

Definimos presión sanguínea como la fuerza que ejerce la sangre sobre la superficie de la pared del vaso. Que involucra la distensión de la pared del vaso, que a su vez está relacionada con la estructura de la misma, y el desplazamiento de la sangre desde zonas de mayor presión hacia zonas de menor presión medida en mmHg.

Es importante definir a la presión arterial o tensión arterial como la presión sanguínea en el interior de las arterias, producida por la acción intermitente de la bomba cardíaca, oscilante y periódico que alcanza en cada ciclo cardíaco un valor máximo y uno mínimo medida en mmHg, donde la máxima presión en el árbol arterial se alcanza durante la sístole ventricular (una de las fases de el ciclo cardíaco que se da al final de la fase de expulsión rápida), y se le denomina Presión Arterial Sistólica (PAS), mientras que, también durante la sístole ventricular al final de la fase de contracción isovolumétrica, se alcanza el valor mínimo denominado Presión Arterial Diastólica (PAD). Los valores normales de estas presiones en el individuo adulto joven son 120 y 80 mmHg respectivamente y factores como la raza, edad, sexo, dieta, peso, embarazo; así como factores individuales, de comportamiento (tabaquismo, alcoholismo, determinados medicamentos, etc.) influyen en el valor de la presión arterial.

La diferencia entre la Presión Sistólica y la Diastólica se denomina presión diferencial o presión de pulso, en un individuo joven es de 40 mmHg, este valor aumenta con la edad ya que al disminuir la elasticidad, las paredes arteriales se distienden menos al bombardear la sangre.

La Presión Arterial Media (PAM) es valor promedio de presión que se alcanza durante un ciclo cardiaco completo, no corresponde a la media aritmética de las presiones sistólica y diastólica, pues la presión disminuye al ir avanzando por las ramificaciones vasculares. La presión arterial media tiene la siguiente expresión matemática:  $PAM = PAD + \frac{1}{3}(PAS - PAD)$ .

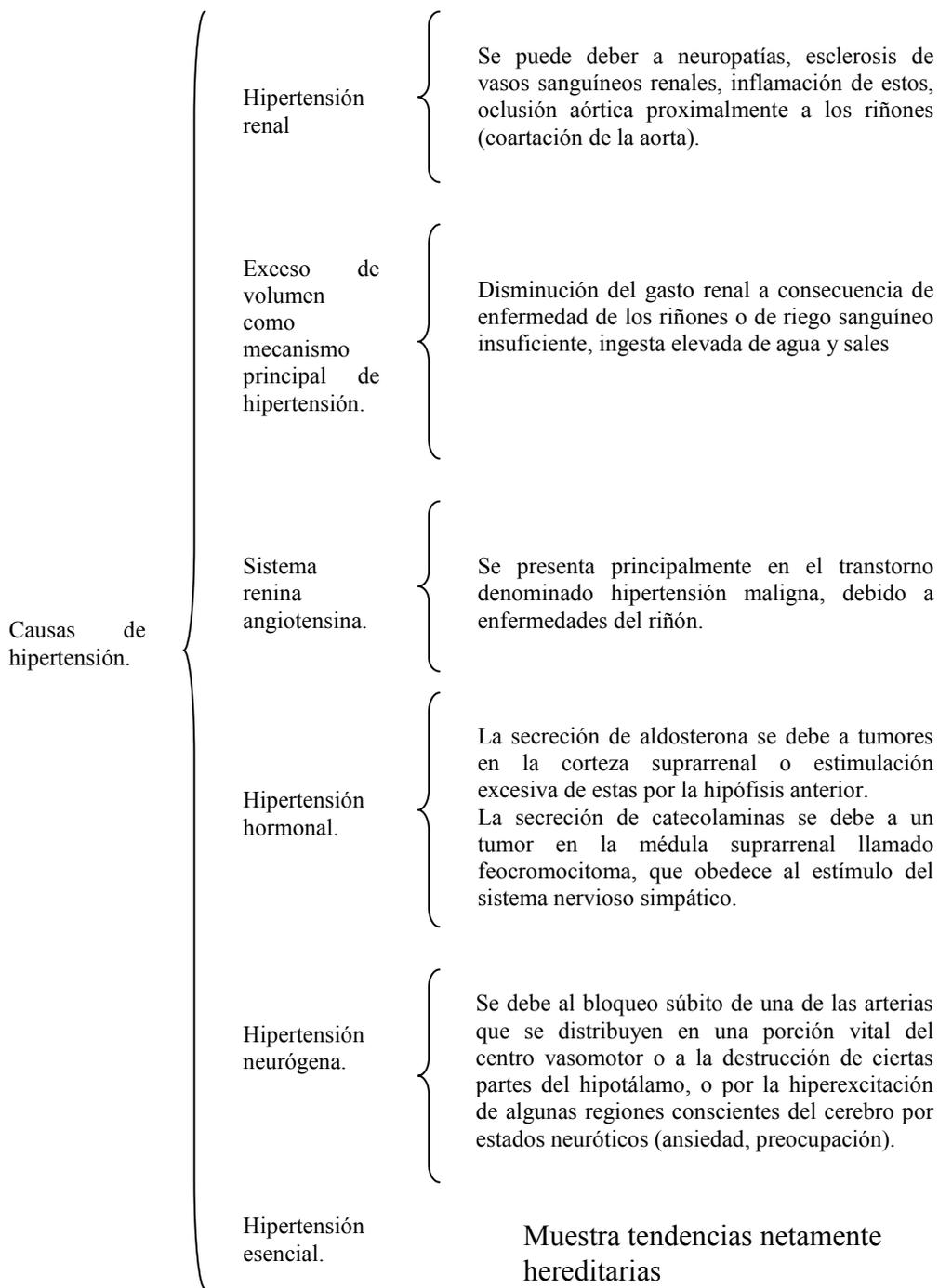
Lo anterior nos permite comprender mejor la definición de hipertensión, que significa presión arterial alta, y se presenta en aproximadamente una de cada cinco personas en edad adulta. La presión arterial excesiva o hipertensión puede causar rotura de los vasos sanguíneos cerebrales, producir apoplejía; en el riñón insuficiencia renal; y en órganos vitales produce ceguera, ataques cardíacos, también puede sobrecargar el corazón, causándole una insuficiencia. Existen factores ambientales como el estilo de vida con estrés, un consumo elevado de sodio, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, dieta, alcoholismo, diabetes, arteriosclerosis, consumo elevado de cafeína, uso de anticonceptivos, hipercolesterolemia, y antecedentes familiares predisponen a los sujetos a sufrir de hipertensión arterial.

Este padecimiento es un grave problema de salud pública en México y el mundo no solo por las consecuencias que tiene y los órganos a los que afecta, sino que además tiene una incidencia extremadamente alta; tan solo en México se estima que hay 18 millones de personas que sufren de hipertensión que van desde los 20 hasta los 69 años, de estos 18 millones de personas, aproximadamente 4.8 millones son mujeres y el resto corresponde al sector masculino; además es importante señalar que del total de personas hipertensas solo 11 millones de personas que padecen esta enfermedad lo ignoran y solo un 540 000 personas siguen un tratamiento para controlar su hipertensión, teniendo como consecuencia la muerte del paciente; colocándose así como la novena causa de muerte en el país en los últimos años.

### **5.3.1 Etiología de la hipertensión <sup>2,17</sup>**

Las causas de la hipertensión pueden dividirse en primarias o también llamada hipertensión esencial y en hipertensión secundaria:

- La hipertensión primaria es causada por una función anormal de los mecanismos reguladores de la presión arterial; aproximadamente un 99% de los pacientes padecen este tipo de hipertensión y es de gran importancia ya que aunque se ha tratado de probar que depende de anomalías renales, glandulares o de actividad excesiva del centro vasomotor no se ha comprobado concluyentemente factores participan, últimamente se ha centrado la atención en la disminución de eliminación renal de agua y sal, otra posible causa sería una anomalía genética de las arteriolas en todo el cuerpo, incluyendo los riñones, lo que hace que se contraigan en forma excesiva; la herencia de arteriolas excesivamente activas o por una deficiencia genética en el número de arteriolas; de hecho es sabido que la hipertensión esencial muestra tendencias netamente familiares.
- La hipertensión secundaria se presenta de forma alterna a otras patologías que se resumen en la (Figura 7):



**Figura 7.** Causas de hipertensión arterial, se menciona los trastornos que contribuyen a que se presenten estas causas; además se presenta la hipertensión esencial, la cual es padecida por el 90% de los pacientes hipertensos.

#### **5.4 Mecanismos de acción de los diferentes grupos de fármacos con actividad antihipertensiva**

El paciente con hipertensión arterial debe seguir un tratamiento farmacológico para controlar su presión, dicho tratamiento debe estar acorde con las causas que dieron lugar a este padecimiento, así como a aspectos individuales; tales como otras enfermedades presentes y condiciones del organismo.

Los medicamentos antihipertensivos se dividen en 7 grandes grupos que son: diuréticos, bloqueadores  $\beta$ , inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, bloqueadores de canales de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), bloqueadores  $\alpha$  y agonistas de los receptores  $\alpha_2$ . La mayor parte de los medicamentos antihipertensivos atenúa la presión arterial al reducir el gasto cardíaco, la resistencia periférica o ambos factores.<sup>8,20</sup>

##### **5.4.1 Diuréticos<sup>19</sup>**

Estos fármacos son de primera elección en el tratamiento de la hipertensión, son útiles para el tratamiento de hipertensión esencial leve o moderada, ya que disminuyen la presión de 10 a 15 mmHg, la terapia con dosis bajas es segura y efectiva para prevenir el accidente vascular cerebral, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad en general. Por lo general para aumentar el efecto antihipertensivo se emplean combinados con simpatolíticos y vasodilatadores. Este grupo se subdivide en dos grupos; los tiacídicos y los diuréticos de asa.

Las tiacidas son los diuréticos por vía oral más utilizados, su mecanismo consiste en el aumento de la excreción de sodio y agua, evita la resorción de sodio y cloro en la porción más distal de la nefrona por lo que hay más sodio al alcance del túbulo distal estimulando el intercambio de potasio, con esto disminuye el volumen extracelular de líquidos, reduciendo así el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal; así se consigue la disminución de la presión arterial.

Los diuréticos de asa tienen un efecto rápido, incluso si el paciente presenta insuficiencia renal o sin reacción a las tiacidas, aunque la duración de su efecto es menor y se necesitan dosis mayores para llegar al efecto, reducen la resistencia vascular renal y aumentan el flujo sanguíneo a este órgano, logran lo anterior inhibiendo el cotransporte de sodio, potasio y cloro. Sus probables efectos adversos son hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, alcalosis, disminución a la tolerancia a la glucosa y aumento de la concentración sérica de lípidos.

#### **5.4.2 Bloqueadores del receptor adrenérgico $\beta$ <sup>25</sup>**

Este grupo de fármacos son el tratamiento ideal para jóvenes adultos con hipertensión arterial, reducen el gasto cardíaco, también disminuyen la actividad simpática del sistema nervioso central e inhiben la excreción de renina con lo que también disminuye la liberación de angiotensina II y aldosterona. Algunas de sus reacciones adversas son: fatiga, letargo, alucinaciones, alteraciones del sueño, pesadillas, dificultad para eyacular. Además debe evitarse el uso de bloqueadores  $\beta_2$  en pacientes asmáticos ya que puede presentarse broncoconstricción.

#### **5.4.3 Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina<sup>23</sup>**

Los inhibidores de ECA son usados cuando los medicamentos de primera elección (los diuréticos y bloqueadores  $\beta$ ) no son eficaces o están contraindicados, especialmente cuando la hipertensión es de origen renal. Presentan un efecto antihipertensivo potente, al suprimir la conversión de angiotensina I a angiotensina II vasoconstrictor mas potente en la circulación, con esto también atenúa la secreción de aldosterona; disminuye la velocidad de inactivación de la bradicinina por lo que la vasodilatación es resultado del efecto combinado de la disminución de la vasoconstricción por angiotensina II y el potente efecto vasodilatador del aumento de la bradicinina.

#### **5.4.4 Antagonistas de la angiotensina II<sup>23</sup>**

Sus efectos farmacológicos son similares a los de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, porque produce vasodilatación al competir por los receptores de la angiotensina II, también suprime la secreción de aldosterona.

#### **5.4.5 Bloqueadores del canal de calcio<sup>23</sup>**

Este tipo de fármacos reducen sobre todo la resistencia vascular periférica, además de tener cierto efecto diurético inicial; algunos fármacos de este tipo (en especial las dihidropiridinas) presentan acción estimuladora sobre las catecolaminas. Estos fármacos suprimen la entrada de calcio a las células al unirse a los canales L en el corazón y en el músculo liso de los vasos coronarios y periféricos; así se ocasiona la relajación del músculo liso y dilatación de las principales arterias.

#### **5.4.6 Bloqueadores de los receptores adrenérgicos $\alpha$** <sup>25</sup>

Estos medicamentos suprimen en forma competitiva a los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , logrando disminuir la resistencia vascular periférica y la presión arterial al relajar el músculo liso arterial y venoso, después de su administración el gasto cardíaco, la filtración glomerular y la perfusión renal permanece casi constante, por ello no producen taquicardia ni aumento en la liberación de renina. Entre sus efectos adversos mas importantes se encuentra la retención de líquidos, por lo que si esto se presenta es necesario aumentar la dosis, de ahí que este fármaco no es de primera elección.

#### **5.4.7 Agonistas de los receptores $\alpha_2$** <sup>22</sup>

Existen fármacos que actúan como agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  a nivel central, ejemplos de estos son la clonidina y la alfametildopa.

La clonidina tiene un efecto hipotensor con el único efecto ocasional de reacciones inmunitarias graves, es útil en pacientes con insuficiencia renal.

La alfametildopa actúa a nivel central ya que se convierte  $\alpha$  metilnoradrenalina a nivel central reduciendo así la actividad adrenérgica.

También hay fármacos que actúan como vasodilatadores directos, ejemplos de estos son el minoxidilo y la hidralacina, que al relajar el músculo liso reducen la resistencia periférica y por tanto la presión arterial también disminuye, incrementan la concentración de renina plasmática, aumentando la retención de sodio y líquidos, esto puede evitarse si se administra junto con diuréticos.

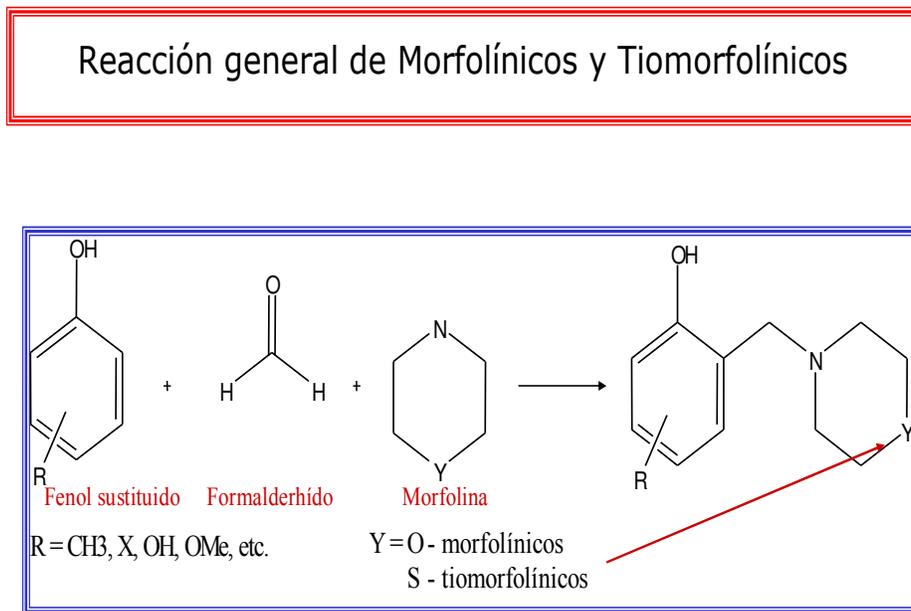
### **5.5 Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial**<sup>23</sup>

Antes de indicar cualquier medicamento, la persistencia de hipertensión debe confirmarse mediante mediciones de este parámetro durante al menos algunas semanas. La terapéutica no farmacológica sugiere el implemento de nuevas medidas como la perdida de peso corporal en caso de obesidad y una dieta con restricción de sodio moderada, también es importante llevar una dieta baja en calorías, incrementar el ejercicio aeróbico, dejar de fumar y restringir el consumo de alcohol así como esforzarse por mantener un estado de poco estrés ambiental y emocional.

## 5.6 Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos <sup>27</sup>

La reacción de síntesis de compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos se muestra en la figura 8, donde se busca obtener moléculas con diferentes sustituyentes, pero con la estructura base de un anillo de formaldehído y uno o dos anillos morfolínicos o tiomorfolínicos; esta reacción de síntesis se llevó a cabo en el laboratorio de Química Medicinal en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán a cargo del Doctor Enrique Ángeles Anguiano, que decidió seguir la línea de investigación de un grupo de investigadores de la Republica de China quienes al estudiar compuestos con propiedades antimalariales notaron que uno de los compuestos evaluados, la Changrolina, presentaba propiedades antiarrítmicas.

Posterior a la síntesis de esta serie de compuestos con la clave LQM se continuó con la investigación en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar usando el modelo de Presión Arterial invasiva en rata Wistar macho normotensa de entre 250 a 300 g con el fin de conocer el efecto hipotensor de cada uno de los compuestos sintetizados, así como su potencia y eficacia.



**Figura 8:** Reacción de obtención de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos

## **6 HIPÓTESIS**

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se han sintetizado una serie de compuestos LQM mediante técnicas computacionales, por medio de las cuales se ha determinado teóricamente que compuestos derivados de la changrolina (morfolínicos, tiomorfolínicos y piperídínicos) pueden llegar a presentar un efecto hipotensor, por lo que si se evalúa dicha serie en un modelo de Presión Arterial en rata Wistar anestesiada; entonces podremos demostrar si se ha logrado cumplir el objetivo de diseñar nuevos fármacos con acción hipotensora.

## 7 OBJETIVOS

### 7.1 Objetivo General

- Determinar el efecto hipotensor de los compuestos LQM 307, 314, 336, 339, 341, 342, 343, 352, 353, y 401 a través del modelo de Presión Arterial invasiva en rata Wistar para evaluar a través del análisis estadístico de los resultados obtenidos cual de los compuestos presenta mejor efecto hipotensor.

### 7.2 Objetivos Particulares

- Aprender la técnica de Presión Arterial invasiva en rata Wistar macho; a través de la administración de la serie de compuestos LQM y fármacos de referencia (Captopril, Losartán, Omapatrilat) en solución a dosis logarítmicas crecientes para evaluar el efecto que se produce en la Presión Arterial Media, Presión Arterial Diastólica, Presión Arterial Sistólica, y Frecuencia Cardiaca.
- Realizar las curvas Dosis-Efecto de los compuestos morfolínicos (LQM 307, LQM 314, LQM 341, LQM 342, LQM 352, LQM 353) Tiomorfolínicos (LQM 339, LQM 343), piperidinicos, (LQM 336), LQM 401, y fármacos de referencia con los resultados obtenidos por medio de la experimentación que permitan determinar cual de ellos presenta efecto hipotensor.
- Con los resultados obtenidos de las curvas Dosis-Efecto de los compuestos Morfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 304, LQM 305, LQM 306, LQM 307, LQM 308, LQM 309, LQM 310, LQM 314, LQM 340, LQM 341, LQM 342), tiomorfolínicos (LQM-317, LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-322, LQM-328, LQM-330, LQM 339, LQM 343), piperidinicos (LQM 336) y LQM 401, determinar cual de los compuestos presenta mayor potencia y eficacia comparados con los fármacos de referencia (Captopril, Losartán y Omapatrilat).

## 8 DISEÑO EXPERIMENTAL

### 8.1 Materiales

#### EQUIPO

- Manómetro de mercurio
- Transductor de presión
- PC Pentium III
- Software DMSI-200
- DIGIMED PBA (blood pressure analyzer TM)
- Balanza analítica (Sortorios BL60S 0.1 mg - 60 g)
- Balanza granataria (OHAUS 0.1-2610 g)
- Catéter PE 50 y PE 20

#### SOLUCIONES

- Solución Salina Fisiológica (SSF)
- Pentobarbital Sódico (0.063 g/mL)
- Solución de Ácido Clorhídrico (0.01 N)
- Compuestos evaluados (LQM 307, 314, 336, 339, 341, 342, 343, 352, 353, 401)

#### BIOLOGICOS

- Animales de laboratorio (Ratas Wistar con un peso promedio de 250 a 350 g)

#### MATERIAL

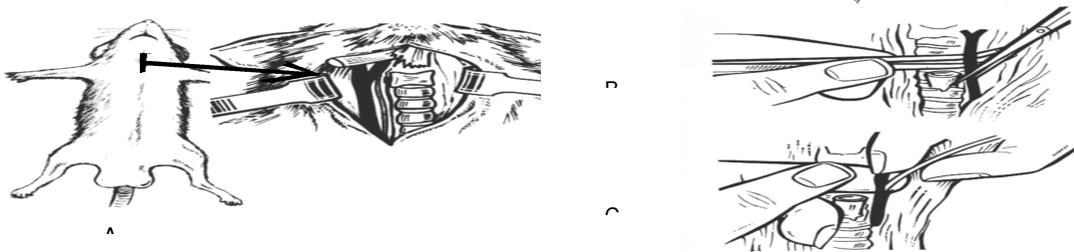
- Piseta
- Micropipetas Wilson Pipetman
- Jeringas de insulina
- Válvulas con 3 llaves
- Viales ámbar
- Canastilla para balanza
- Algodón
- Hilo seda 4/0, 3/0, y 2/0
- Estuche de disección

## 8.2 Metodología

*Determinación de la solubilidad.* Se probó la solubilidad de los compuestos obtenidos a través de un diseño asistido por computadora en un medio ácido (HCl 0.01N) así como en un medio básico bicarbonato al 2% para su administración, agregando en cantidades crecientes de volumen constante con micropipetas, hasta la formación de la solución correspondiente del compuesto, llevando a un volumen final de 1ml con SSF. Todos los compuestos problema fueron disueltos con la cantidad mínima necesaria de HCl (0.01N) y se llevó a un volumen total de 1mL con SSF. Se inicia preparando la dosis de 1mg/Kg y de ésta se hicieron diluciones de 1:10 hasta llegar a la dosis de 0.0001mg/Kg.

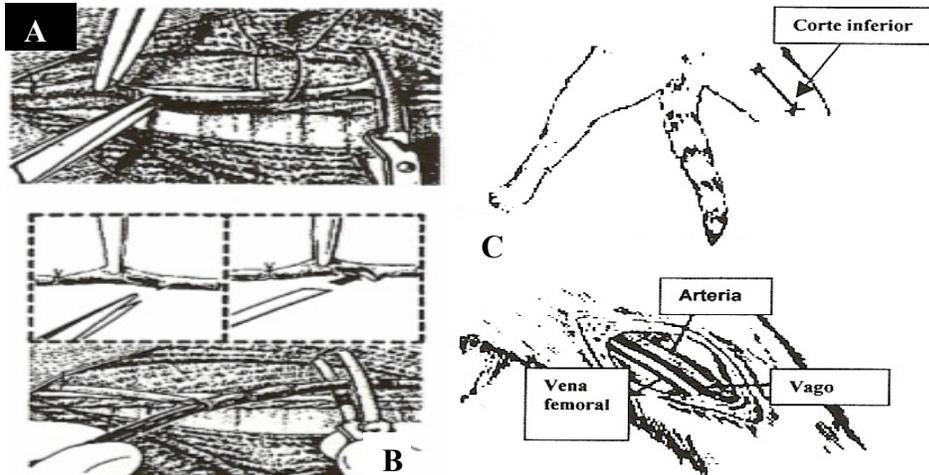
La metodología para la obtención de las curvas dosis efecto a seguir será la siguiente:

1. Anestesiarse a la rata con pentobarbital sódico a dosis de 45 mg/Kg vía intraperitoneal.
2. Realizar un corte a la altura de la tráquea (Figura 8A), se disecciona y hace un corte e introduce una sonda (5-7mm) que le permita la ventilación (Figura 8B y 8C)



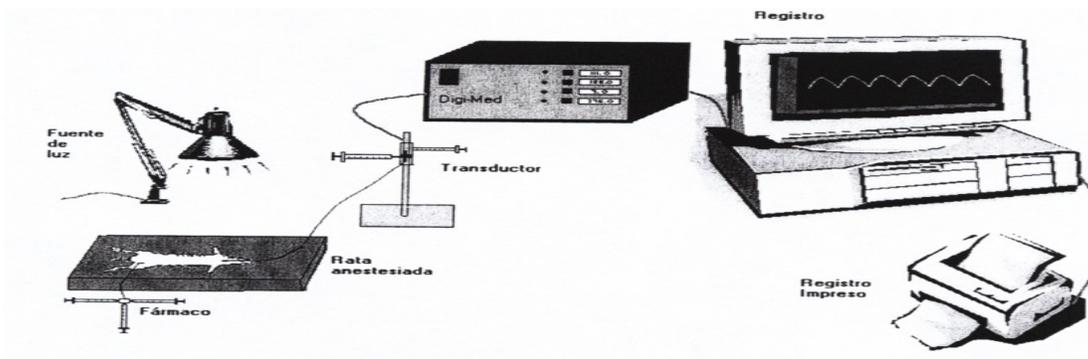
**Figura 9.** Traqueotomía: (A) Se localiza la tráquea, del animal, y se hace un corte, de la piel que permita observarla, (B) Se disecciona la tráquea, aislándola de los tejidos y nervios anexos (C) Se realiza un corte y la canulación de la tráquea facilitando así la ventilación.

3. Diseccionar la arteria carótida (separar el nervio vago) y hacer un corte y canularla con un catéter PE 50 heparinizado (Figura 10 A y B), el cual está conectado al transductor de presión, que a su vez se encuentra acoplado con el amplificador DIGI-MED-BPA el cual registra valores de Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardíaca) a través del software DMSI-200\_1.



**Figura 10.** Disección de la arteria carótida y vena femoral. Disección de la arteria carótida (A) superior izquierda, en la figura B, se realiza la canulación de la arteria con un catéter heparinizado conectado al transductor. En la derecha (C) disección y canulación de la vena femoral a la llave de tres vías.

4. Se disecciona la vena femoral izquierda y se canula con un catéter PE20 unido a una llave de tres vías purgadas con SSF y con el compuesto a evaluar (Figura 9C)
5. Para obtener la curva Dosis-Efecto se administraron 0.1 mL del compuesto a evaluar junto con 0.1 mL de SSF a dosis crecientes de  $10^{-4}$  a 1.0mg/Kg, realizando para cada compuesto una n=5 (Figura 10).



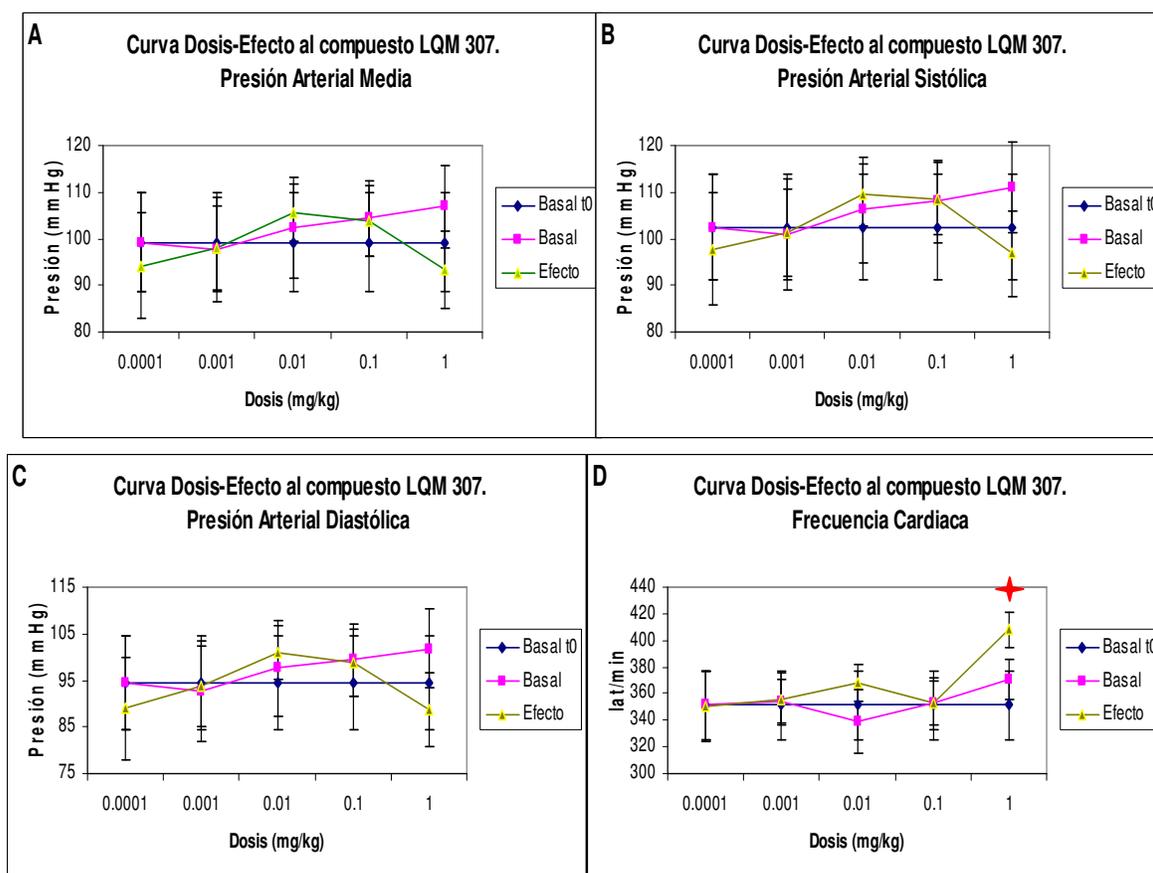
**Figura 11.** Curva Dosis-Efecto: Esquema general a seguir en la evaluación de los compuestos, mediante un modelo de Presión arterial vía invasiva, acoplado a un transductor Digi-Med®- PBA (Blood Pressure Analyzer™) en rata Wistar macho

## 9 RESULTADOS

### CURVAS DOSIS-EFECTO

(Figuras 11-20) Su importancia al ofrecer un panorama general del comportamiento del compuesto bajo estudio. En este caso, nos ayudaran a saber si los 10 compuestos estudiados presentan efecto hipotensor y, de ser así, si este va incrementando al aumentar la dosis, para continuar con los estudios pertinentes.

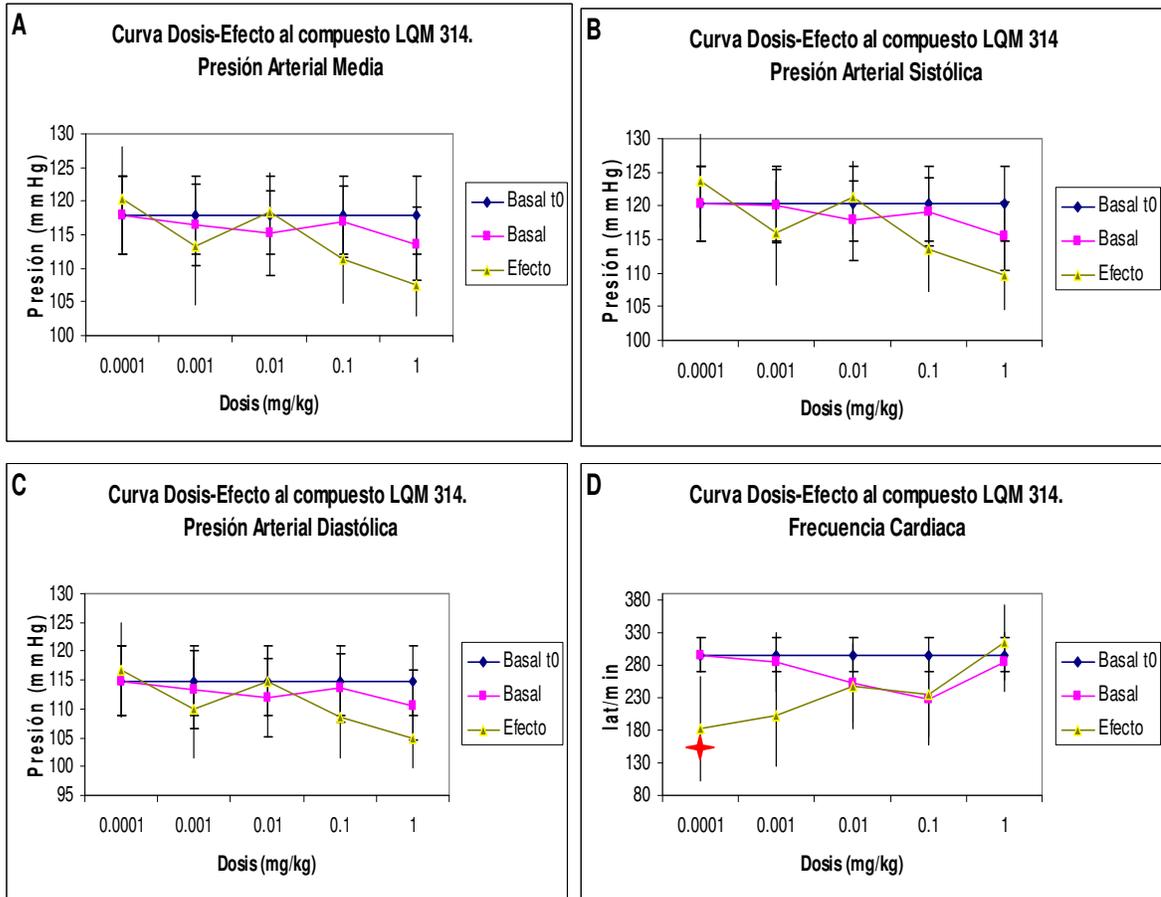
### COMPUESTO LQM 307



**FIGURA 12.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 307 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardiaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C el cambio de presión mas alto fue de 6

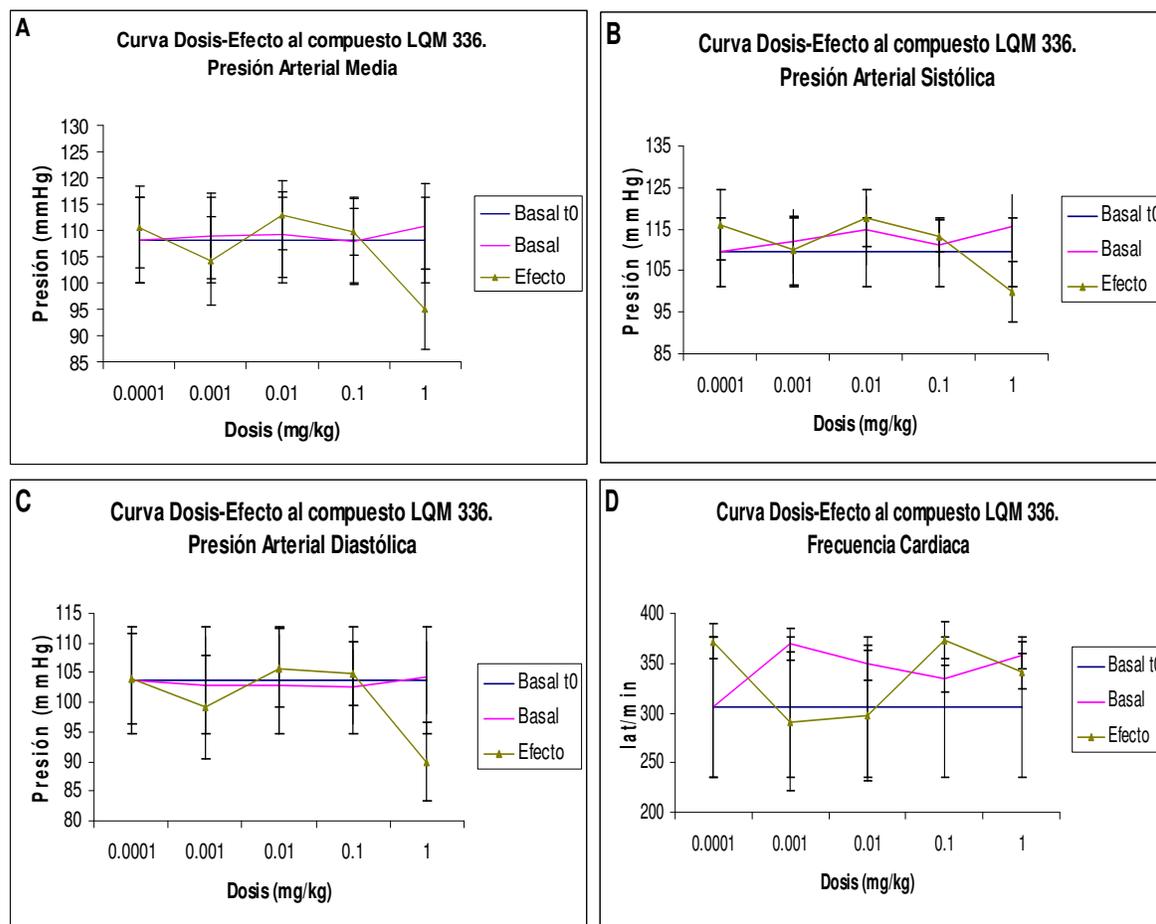
unidades, mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de 57 latidos/minuto sobre la serie de presiones basales.

### COMPUESTO LQM 314



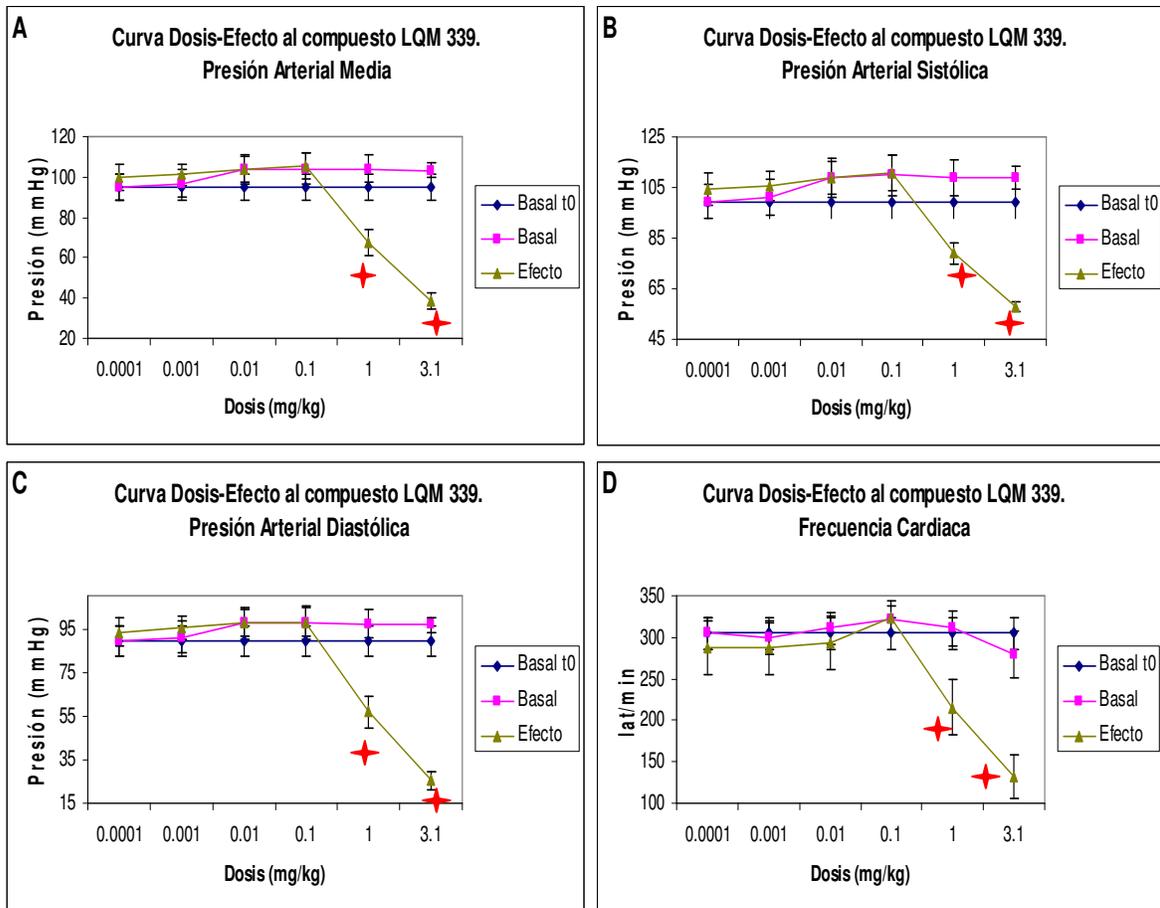
**FIGURA 13.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 314 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardiaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C la disminución de presión mas alto fue de 11 unidades que se dio a partir de la dosis 0.1 mg/kg, mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de 104 latidos/minuto en la primer dosis.

## COMPUESTO LQM-336



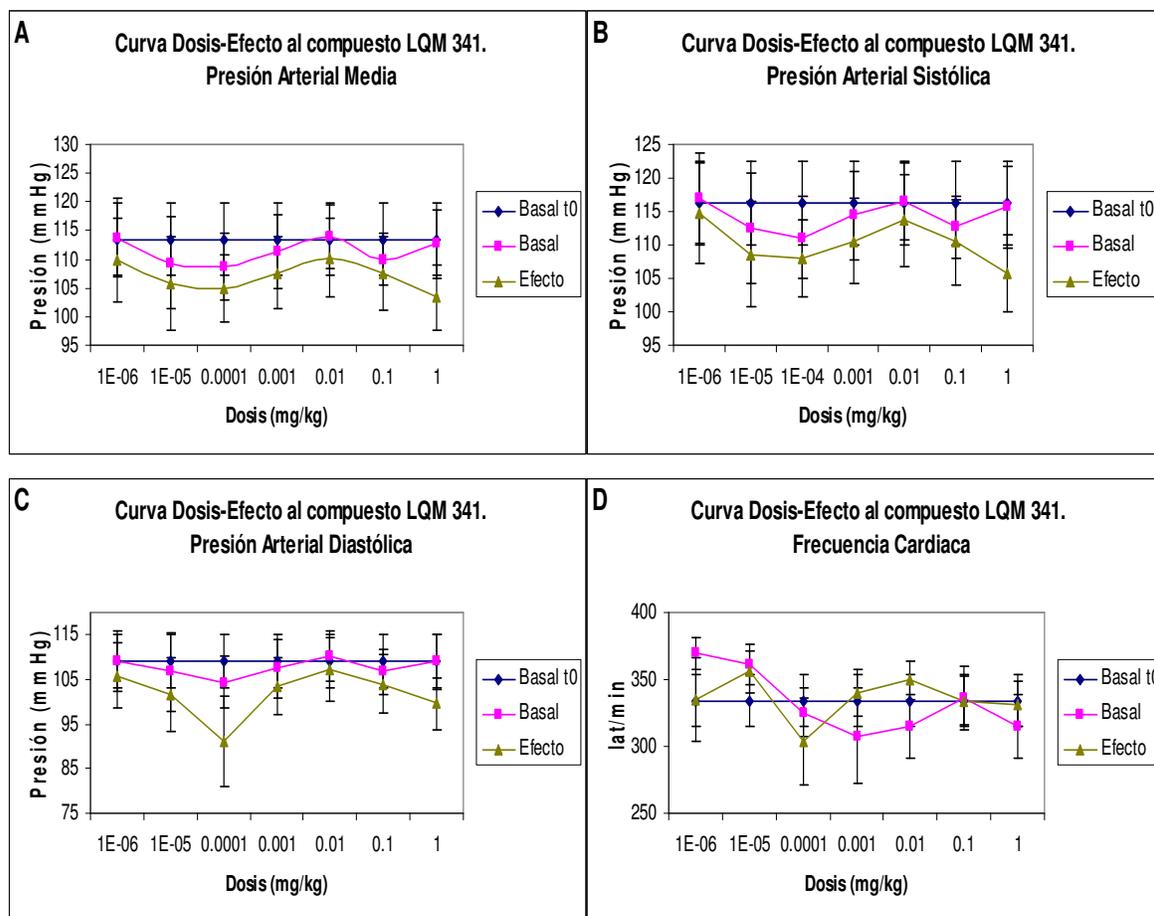
**FIGURA 14.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 336 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardiaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C el cambio de presión mas alto fue de 13 unidades en la dosis de 1 mg/kg, mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de 58 latidos/minuto sobre la frecuencia cardiaca basal.

## COMPUESTO LQM-339



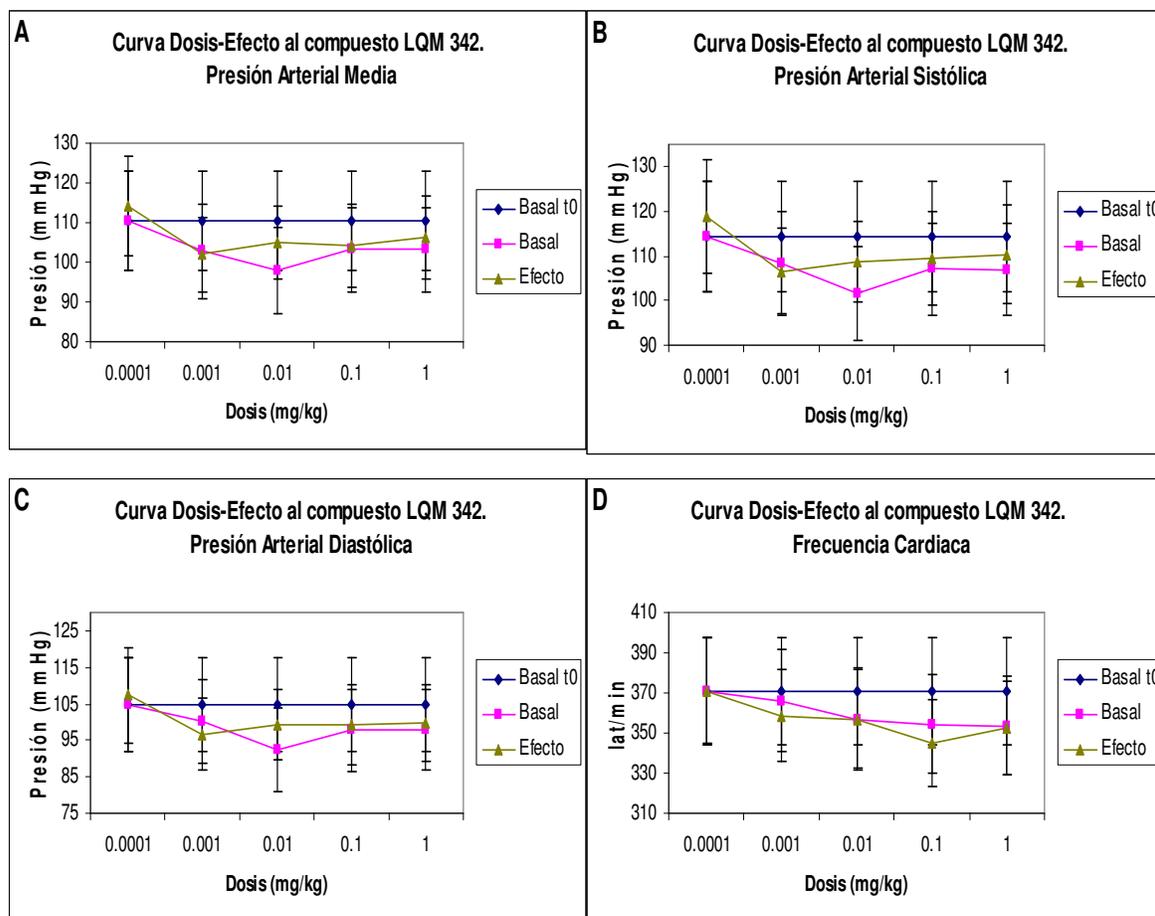
**FIGURA 15.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 339 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardiaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C el cambio de presión mas alto fue de 64 unidades, mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de 173 latidos/minuto.

## COMPUESTO LQM-341



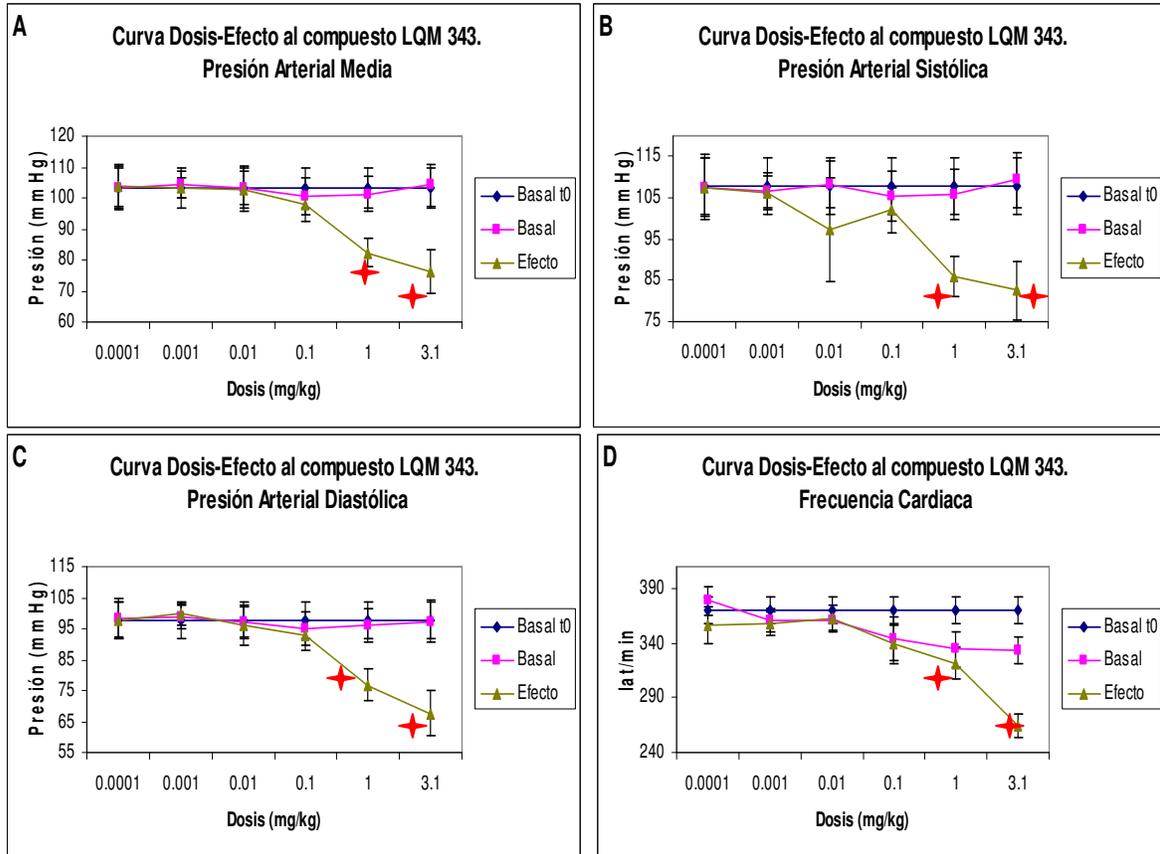
**FIGURA 16.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 341 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardiaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-).

## COMPUESTO LQM 342



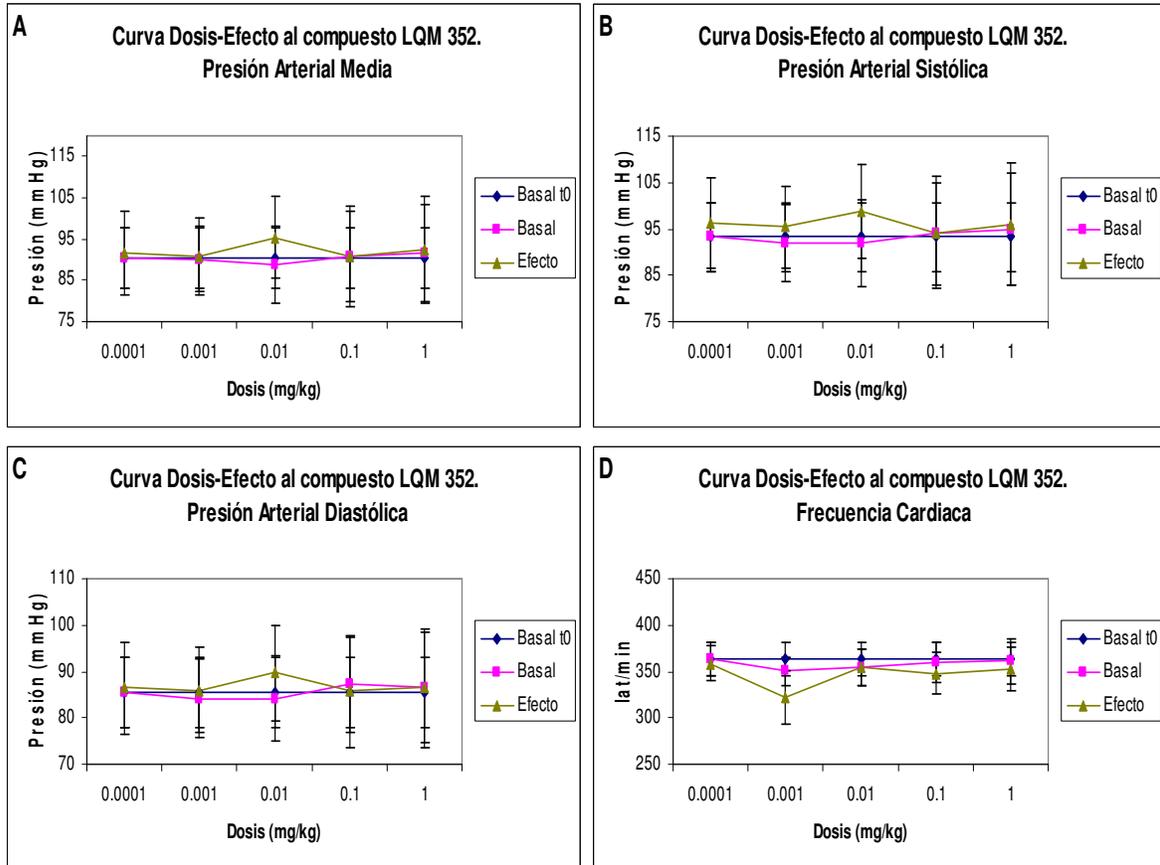
**FIGURA 17.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 342 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardiaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C el cambio de presión mas alto fue de 8 unidades, mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de 26 latidos/minuto.

## COMPUESTO LQM 343



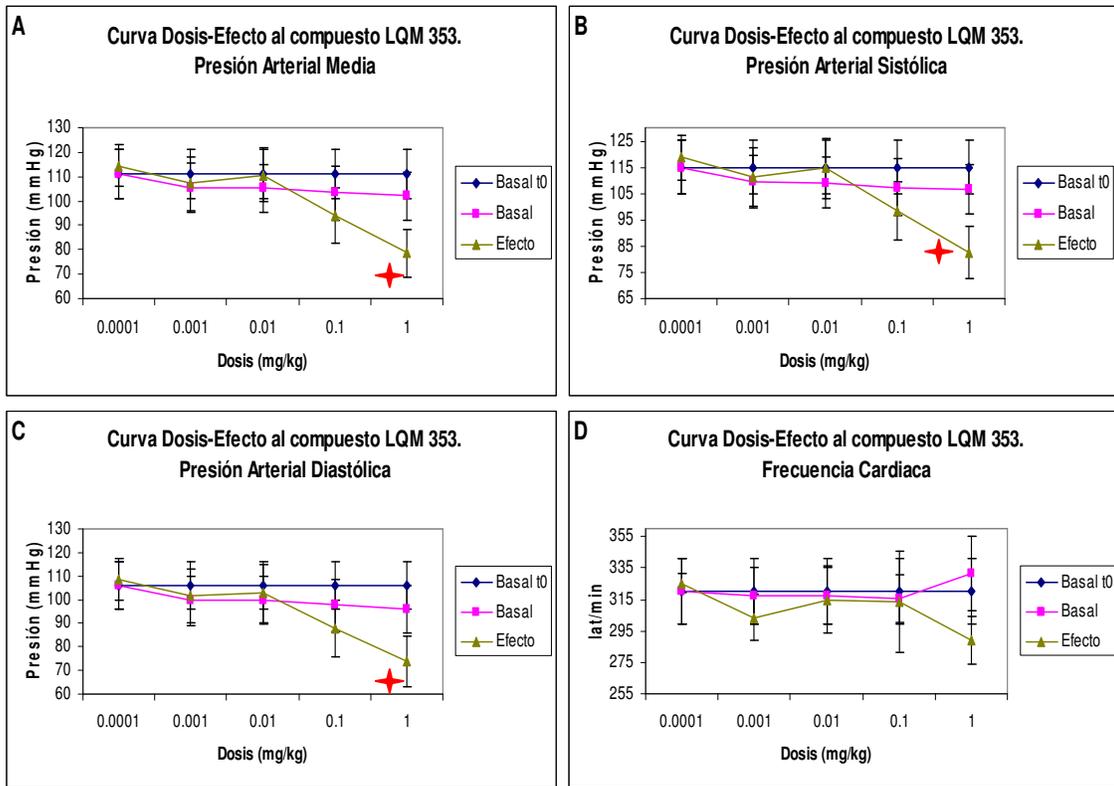
**FIGURA 18.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 343 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardíaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardíaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardíaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C el cambio de presión mas alto fue de 30 unidades, mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de 107 latidos/minuto.

## COMPUESTO LQM 352



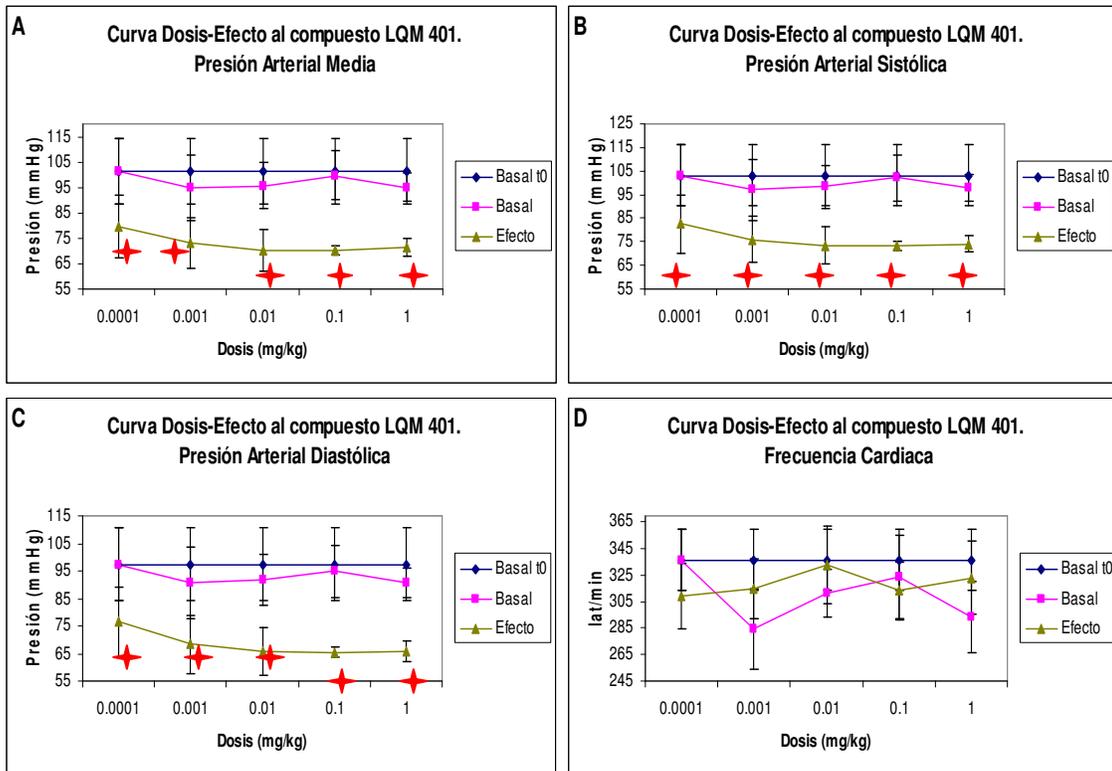
**FIGURA 19.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 352 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardíaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg(A, B, y C) y Frecuencia Cardíaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardíaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C no hay efecto hipotensor, mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de 41 latidos/minuto.

## COMPUESTO LQM 353



**FIGURA 20.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 353 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardiaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardiaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C en las tres primeras dosis no hay efecto hipotensor, pero en las dos últimas dosis la presión llega a bajar hasta 32 mmHg; mientras que en la grafica D el cambio mas alto fue de en la última dosis y este fue de 31 latidos/minuto.

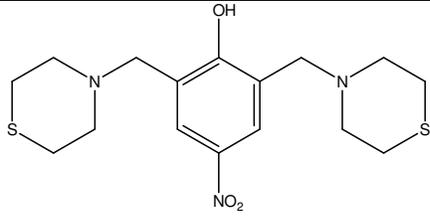
## COMPUESTO LQM 401



**FIGURA 21.** Curvas Dosis-Efecto al compuesto LQM 401 sobre la Presión Arterial Media (A), Presión Arterial Sistólica (B), Presión Arterial Diastólica (C), y Frecuencia Cardíaca (D). La línea rosa indica los valores de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardíaca en latidos/minuto (D) antes de la administración del compuesto, la línea verde indica el valor de la Presión Arterial en mmHg (A, B, y C) y Frecuencia Cardíaca en latidos/minuto (D) después de la administración intravenosa del compuesto, la línea azul señala la prolongación de presión basal a tiempo cero (Basal t0). Los resultados se muestran como la media de los valores de una n=5 con su error estándar (+/-). Se observa que en las graficas A, B, y C se presenta el efecto hipotensor desde la primer dosis, después de la cual la presión permanece mas o menos constante pero a presiones notablemente mas bajas de hasta 32 mmHg, mientras que en la grafica D se observa que el efecto del compuesto sobre la frecuencia cardiaca es poco, siendo de 22 lat/min la variación mas alta, la cual se presenta a la dosis de 0.001 mg/kg.

En la Tabla 2 se muestra la estructura y la naturaleza química de los compuestos evaluados dentro del presente trabajo:

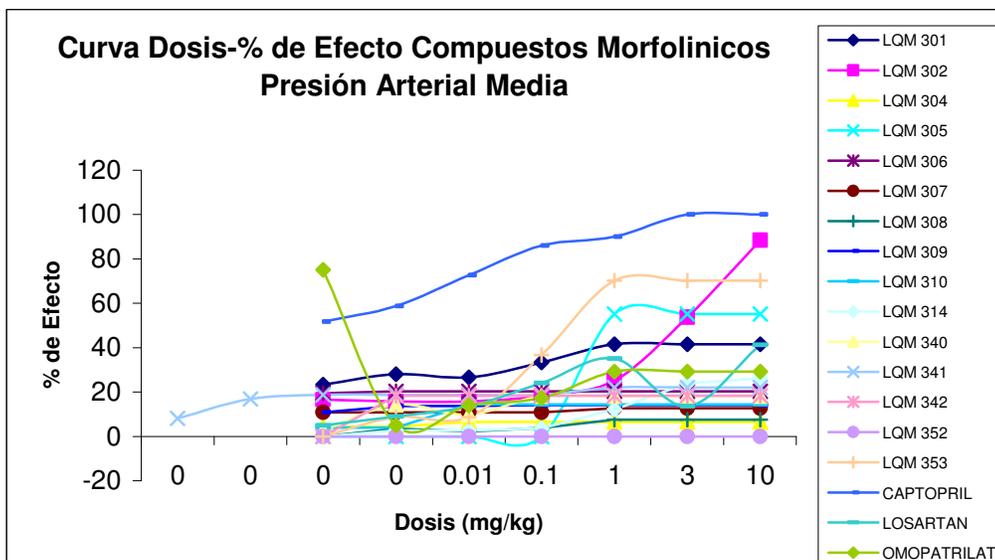
<i>Naturaleza</i>	<i>Clave</i>	<i>Estructura Química</i>
Dimorfolinico	LQM 307	
Dimorfolinico	LQM 314	
Piperidinico	LQM 336	
Tiomorfolínico	LQM 339	
Dimorfolinico	LQM 341	
Dimorfolinico	LQM 342	

Ditiomorfolínico	LQM 343	
Morfolínico	LQM 352	Por elucidar
Morfolínico	LQM 353	Por elucidar
	LQM 401	Por elucidar

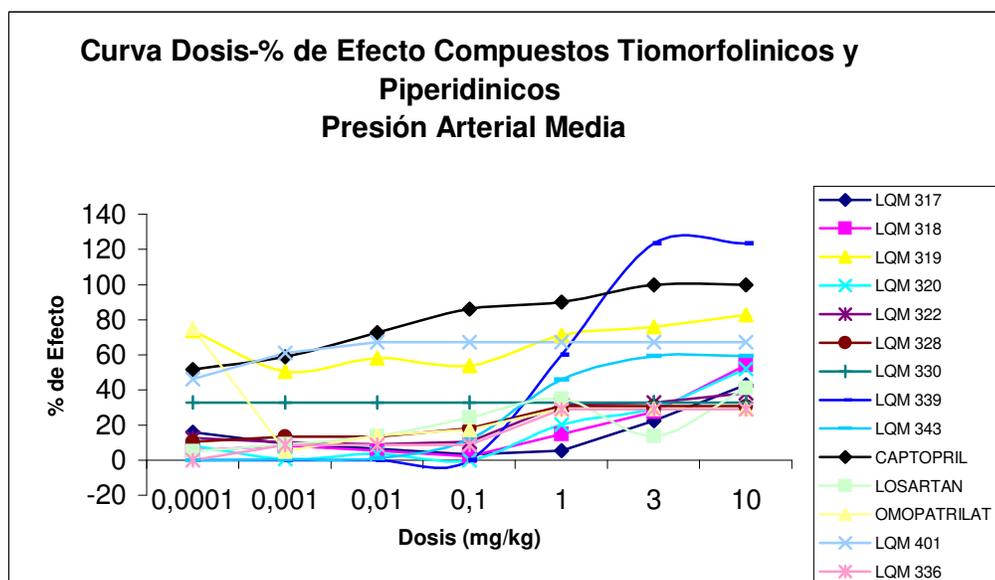
**Tabla 2.** Estructuras químicas y claves de los compuestos evaluados en el presente estudio; además se presenta su naturaleza química, se observa que los compuestos LQM 352, LQM 353, y LQM 401 están por ser caracterizados por completo.

### **CURVAS DOSIS-% EFECTO PARA LOS COMPUESTOS MORFOLÍNICOS, TIOMORFOLÍNICOS Y PIPERIDINICOS**

A continuación se presentan las curvas dosis - % de efecto tanto para los compuestos morfolínicos (graficas 1, 3 ,5 Y 7) así como para los compuestos tiomorfolínicos y piperidinicos (graficas 2, 4, 6, 8) así también se presentan las tablas de potencia en orden descendente para los fármacos evaluados en el presente trabajo así como en trabajos anteriores (Tablas 3-6), tomando como fármacos de referencia al Captopril (IECA), Losartán (ARAT<sub>1</sub>), y Omapatrilat (IEN); de manera que el 100% del efecto esta dado por el Captopril. En todos los casos los parámetros evaluados fueron Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardiaca.



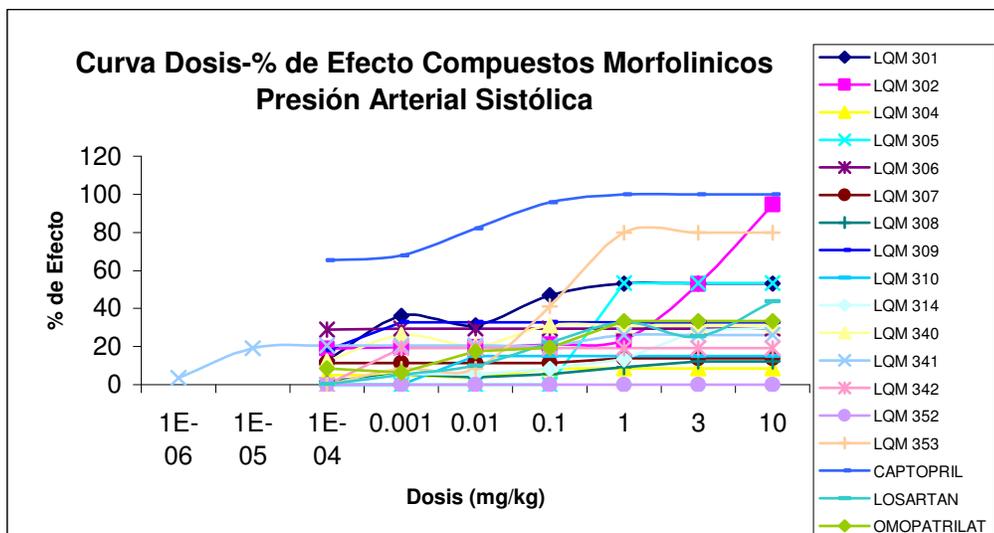
**Grafica 1.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza morfolinica Presión Arterial Media, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Se observa que el 100% del efecto esta dado por el Captopril, los compuestos que disminuyeron la Presión Arterial Media un rango mayor a 30% fueron los LQM 353 (70.27%), LQM 305 (55.17%), y LQM 302 (53.73%) y LQM 301 (41.59%). Los demás compuestos tuvieron una disminución menor al 30% incluido el Losartán y Omapatrilat.



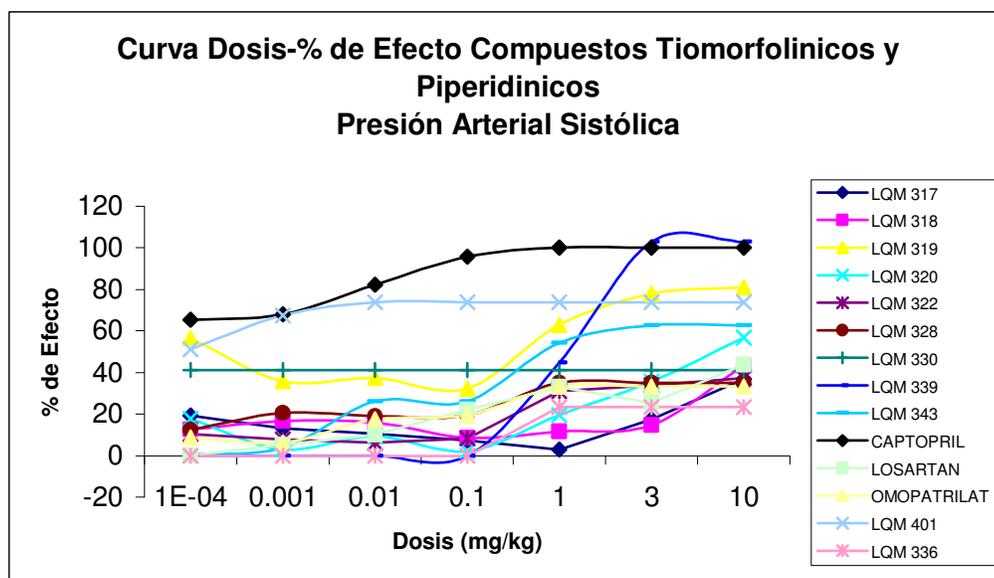
**Grafica 2.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza tiomorfolinica y Piperidinica Presión Arterial Media, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Se observa que el 100% del efecto esta dado por el Captopril, los compuestos que disminuyeron la Presión Arterial Media en un rango mayor al 30% fueron los LQM 339 (123.3%), LQM 319 (75.77%), LQM 401 (67.22%), LQM 343 (59.14%), LQM 322 (32.99%) y LQM 330 (32.95%) y LQM 328 (30.7%) Los demás compuestos tuvieron una disminución menor al 30%.

<b>Tipo de Compuesto</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Eficacia</b>
TIOMORFOLINICO	LQM 339	123.3
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLINICO	LQM 319	75.77
MORFOLINICO	LQM 353	70.27
	LQM 401	67.22
DITIOMORFOLINICO	LQM 343	59.14
DIMORFOLINICO	LQM 305	55.17
MORFOLINICO	LQM 302	53.73
DIMORFOLINICO	LQM 301	41.59
DITIOMORFOLINICO	LQM 322	32.99
TIOMORFOLINICO	LQM 330	32.95
TIOMORFOLINICO	LQM 328	30.7
TIOMORFOLINICO	LQM 320	29.5
IEN	OMAPATRILAT	29.15
PIPERIDINICO	LQM 336	28.81
TIOMORFOLINICO	LQM 318	27.32
DIMORFOLINICO	LQM 314	23.92
TIOMORFOLINICO	LQM 317	22.52
DIMORFOLINICO	LQM 341	22.04
DIMORFOLINICO	LQM 306	20.34
DIMORFOLINICO	LQM 342	18.33
DIMORFOLINICO	LQM 340	18.16
DIMORFOLINICO	LQM 310	14.38
DIMORFOLINICO	LQM 309	14.14
ARAT1	LOSARTAN	13.57
DIMORFOLINICO	LQM 307	12.66
MORFOLINICO	LQM 308	7.55
MORFOLINICO	LQM 304	6.59
MORFOLINICO	LQM 352	0

**Tabla 3.** Eficacia y potencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfolínicos, y Piperidinicos en la Presión Arterial Media a la dosis de 3.0 mg/Kg. , donde el 100% del efecto esta dado por el Captopril.



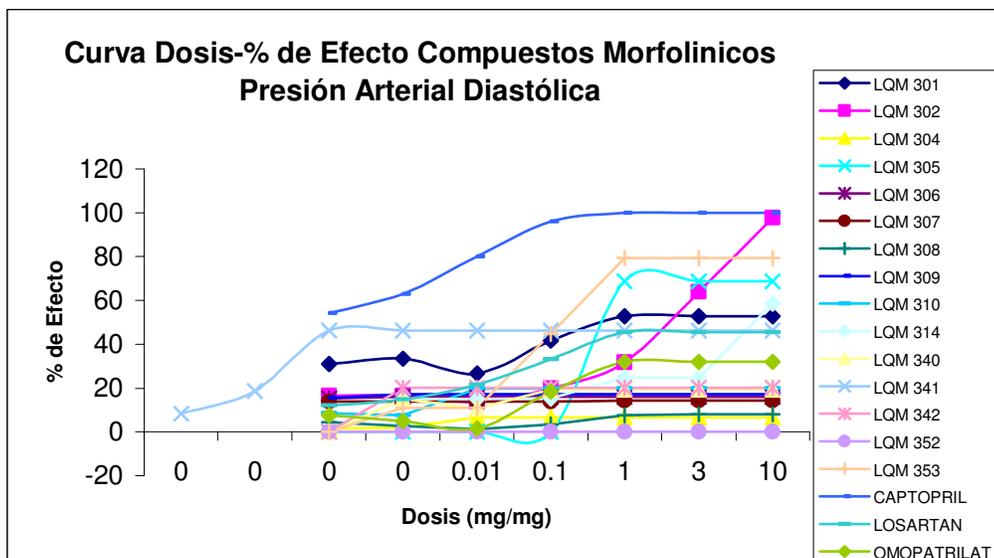
**Grafica 3.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza morfolinica Presión Arterial Sistólica, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Se observa que el 100% del efecto esta dado por el Captopril, los compuestos que disminuyeron la Presión Arterial Sistólica en un rango mayor al 30% fueron los LQM 353 (79.82%), LQM 305 (53.47%), LQM 301 (53.29%), LQM 302 (52.77%) LQM 309 (32.79%) y LQM 340 (31.21%). Los demás compuestos tuvieron una disminución menor al 30% incluido al Losartán.



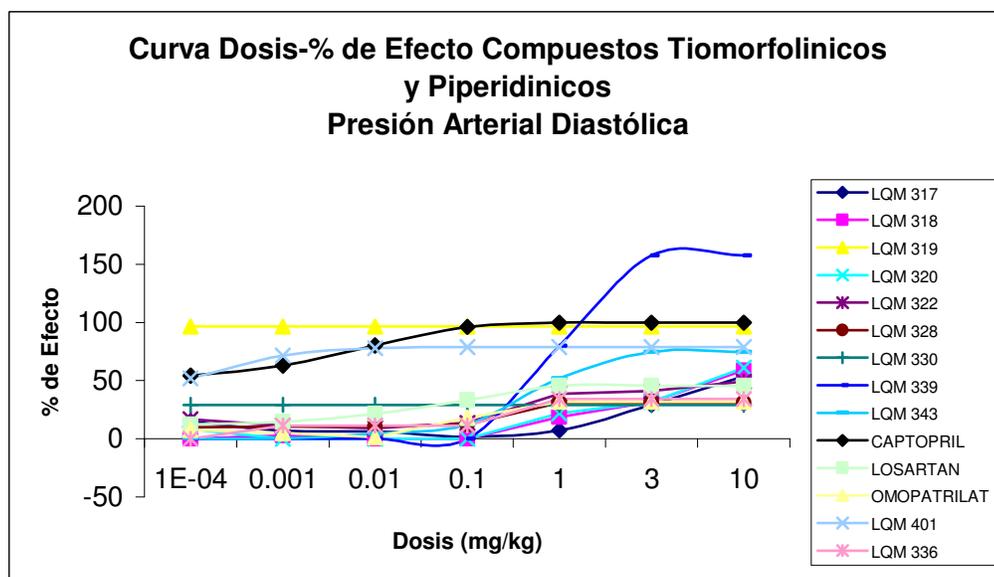
**Grafica 4.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza tiomorfolinica y piperidinica Presión Arterial Sistólica, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Se observa que el 100% del efecto esta dado por el Captopril, los compuestos que disminuyeron la Presión Arterial Sistólica en un rango mayor al 35% fueron los LQM 39 (102.88%), LQM 319 (77.81%), LQM 401 (73.87%), LQM 343 (62.72%), LQM 330 (41.25%), LQM 320 (35.67%), y LQM 328 (35.15%) Los demás compuestos tuvieron una disminución menor al 35%, incluido el Omapatrilat y Losartán.

<b>Tipo de Compuesto</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Eficacia</b>
TIOMORFOLINICO	LQM 339	102.88
IECA	CAPTOPRIL	100
MORFOLINICO	LQM 353	79.82
DITIOMORFOLINICO	LQM 319	77.81
	LQM 401	73.87
DITIOMORFOLINICO	LQM 343	62.72
DIMORFOLINICO	LQM 305	53.47
DIMORFOLINICO	LQM 301	53.29
MORFOLINICO	LQM 302	52.77
TIOMORFOLINICO	LQM 330	41.25
TIOMORFOLINICO	LQM 320	35.67
TIOMORFOLINICO	LQM 328	35.15
DITIOMORFOLINICO	LQM 322	33.68
IEN	OMAPATRILAT	33.34
DIMORFOLINICO	LQM 309	32.79
DIMORFOLINICO	LQM 340	31.21
DIMORFOLINICO	LQM 306	29.47
DIMORFOLINICO	LQM 314	28.62
DIMORFOLINICO	LQM 341	26.28
ARAT1	LOSARTAN	25.28
PIPERDINICO	LQM 336	23.3
DIMORFOLINICO	LQM 342	19.34
TIOMORFOLINICO	LQM 317	17.57
DIMORFOLINICO	LQM 310	14.92
TIOMORFOLINICO	LQM 318	14.6
DIMORFOLINICO	LQM 307	13.88
MORFOLINICO	LQM 308	12.24
MORFOLINICO	LQM 304	8.77
MORFOLINICO	LQM 352	0

**Tabla 4.** Eficacia y potencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfólinicos y piperidinicos en la Presión Arterial Sistólica a la dosis de 3.0 mg/Kg. , donde el 100% del efecto esta dado por el Captopril.



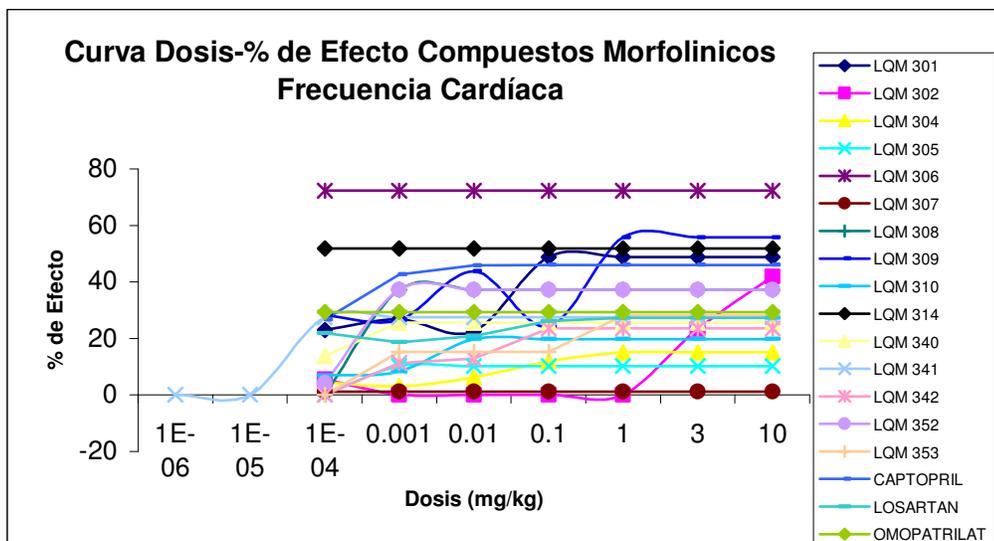
**Grafica 5.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza morfolinica Presión Arterial Diastólica, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Se observa que el 100% del efecto esta dado por el Captopril, los compuestos que disminuyeron la Presión Arterial Diastólica en un rango mayor al 30% fueron los LQM 353 (79.41%), LQM 305 (68.7%), LQM 302 (63.87%), LQM 301 (52.77%), LQM 341 (46.36%), y LQM 336 (34.03%) Los demás compuestos tuvieron una disminución menor al 30%.



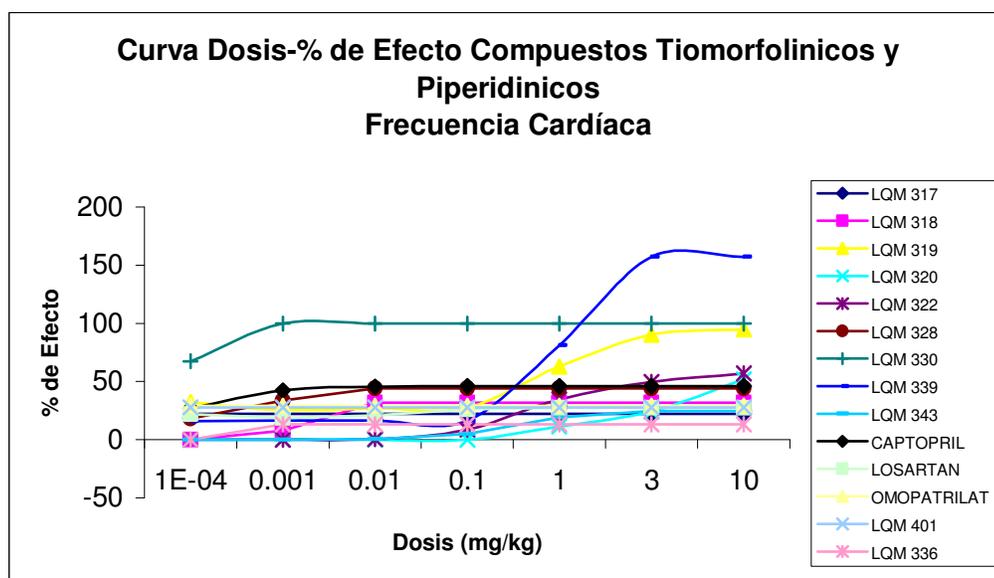
**Grafica 6.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza tiomorfolinica y piperidinicos Presión Arterial Diastólica, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Se observa que el 100% del efecto esta dado por el Captopril, los compuestos que disminuyeron la Presión Arterial Diastólica en un rango mayor al 35% fueron los LQM 339 (157.58%), LQM 319 (96.42%), LQM 401 (78.91%), LQM 343 (74.72%), LQM 322 (40.93%), LQM 318 (31.81%), LQM 320 (31.31%), y LQM 328 (30.9%) Los demás compuestos tuvieron una disminución menor al 30%.

<b>Tipo de Compuesto</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Eficacia</b>
TIOMORFOLINICO	LQM 339	157.58
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLINICO	LQM 319	96.42
MORFOLINICO	LQM 353	79.41
	LQM 401	78.91
DITIOMORFOLINICO	LQM 343	74.72
DIMORFOLINICO	LQM 305	68.7
MORFOLINICO	LQM 302	63.87
DIMORFOLINICO	LQM 301	52.77
DIMORFOLINICO	LQM 341	46.36
ARATI	LOSARTAN	45.64
DITIOMORFOLINICO	LQM 322	40.93
PIPERIDINICO	LQM 336	34.03
IEN	OMAPATRILAT	32.08
TIOMORFOLINICO	LQM 318	31.81
TIOMORFOLINICO	LQM 320	31.31
TIOMORFOLINICO	LQM 328	30.9
TIOMORFOLINICO	LQM 330	29.17
TIOMORFOLINICO	LQM 317	29.09
DIMORFOLINICO	LQM 314	24.66
DIMORFOLINICO	LQM 342	20.22
DIMORFOLINICO	LQM 310	19.9
DIMORFOLINICO	LQM 340	19.48
DIMORFOLINICO	LQM 309	17.33
DIMORFOLINICO	LQM 306	16.03
DIMORFOLINICO	LQM 307	14.3
MORFOLINICO	LQM 308	8.11
MORFOLINICO	LQM 304	6.68
MORFOLINICO	LQM 352	0

**Tabla 5.** Eficacia y potencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfolínicos, piperidinicos en la Presión Arterial Diastólica a la dosis de 3.0 mg/Kg. , donde el 100% del efecto esta dado por el Captopril.



**Grafica 7.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza morfolinica Frecuencia Cardíaca, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Los compuestos que aumentaron la Frecuencia Cardíaca por arriba del 45% fueron los LQM 306 (72.4%), LQM 309 (55.81%), LQM 314 (51.86%), y LQM 301 (48.83%) Se observa que el Captopril tuvo un aumento del 46%.



**Grafica 8.** Curva Dosis-% de Efecto de los compuestos de naturaleza tiomorfolinica y piperidinica Frecuencia Cardíaca, tomando como fármaco de referencia al Captopril. Los compuestos que aumentaron la Frecuencia Cardíaca por arriba del 45% fueron los LQM 339 (157.42%), LQM 330 (100%), LQM 319 (90.05%), y LQM 322 (49.76%) Se observa que el Captopril tuvo un aumento del 46%.

<b>Tipo de Compuesto</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Eficacia</b>
TIOMORFOLINICO	LQM 339	157.42
TIOMORFOLINICO	LQM 330	100
DITIOMORFOLINICO	LQM 319	90.05
DIMORFOLINICO	LQM 306	72.4
DIMORFOLINICO	LQM 309	55.81
DIMORFOLINICO	LQM 314	51.86
DITIOMORFOLINICO	LQM 322	49.76
DIMORFOLINICO	LQM 301	48.83
IECA	CAPTOPRIL	46
TIOMORFOLINICO	LQM 328	44.33
MORFOLINICO	LQM 352	37.31
MORFOLINICO	LQM 308	37.25
TIOMORFOLINICO	LQM 318	31.94
IEN	OMAPATRILAT	29.42
MORFOLINICO	LQM 353	28.21
	LQM 401	27.66
DIMORFOLINICO	LQM 341	27.39
ARAT1	LOSARTAN	27.23
DIMORFOLINICO	LQM 340	25.65
DITIOMORFOLINICO	LQM 343	24.66
TIOMORFOLINICO	LQM 320	24.36
DIMORFOLINICO	LQM 342	23.48
MORFOLINICO	LQM 302	23.33
TIOMORFOLINICO	LQM 317	22.47
DIMORFOLINICO	LQM 310	19.82
MORFOLINICO	LQM 304	15.07
PIPERIDINICO	LQM 336	13.47
DIMORFOLINICO	LQM 305	10.22
DIMORFOLINICO	LQM 307	1.27

**Tabla 6.** Eficacia y potencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfólinicos y piperidinicos en la Frecuencia Cardiaca a la dosis de 3.0 mg/Kg. , donde el fármaco de referencia es el Captopril.

## 10 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se ha mencionado anteriormente hay una gran variedad de fármacos destinados a tratar la hipertensión, sin embargo este sigue siendo un problema de salud grave no sólo en México sino en el mundo entero, de hecho en México el problema lejos de disminuir ha ido en aumento; las causas de esto son diversas pero podemos atribuirlo principalmente a que cada vez el estilo de vida es más sedentario, con mas presiones y con poca actividad física, además los hábitos alimenticios son poco saludables ya que se consume alimentos con gran cantidad de grasas y sodio y por si esto fuera poco también se consume de manera importante café, alcohol y tabaco.

A pesar de la variedad de antihipertensivos, en algunos casos los pacientes con hipertensión arterial deben recurrir a terapias combinadas, debido a que se enfrentan a una enfermedad de carácter controlable en donde los pacientes ven reducida su esperanza de vida. Por lo anterior es de gran importancia que en México se haga investigación para encontrar nuevos fármacos para la población mexicana que puedan atacar problemas tan graves como es la hipertensión.

Siendo conscientes de esta necesidad y obligación, el grupo de investigadores de la Universidad Nacional Autónoma de México, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán han sintetizado una serie de compuestos que a través de estudios computacionales han demostrado que pueden llegar a usarse como fármacos antihipertensivos. Dándole seguimiento a este importante trabajo, la Doctora Luisa Martínez Aguilar quien ha desarrollado un método en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Unidad de Posgrado de dicha Facultad para evaluar el efecto hipotensor de esta serie de compuestos.

Por ser una investigación muy compleja y extensa, esta se ha dividido en etapas, en el presente trabajo se presentan los resultados de las etapas anteriores y se analizan los resultados obtenidos en esta última etapa provenientes de los compuestos LQM 307, LQM 314, LQM 336, LQM 339, LQM 341, LQM 342, LQM 343, LQM 352, LQM 353, y LQM 401 (Tabla 2).

El compuesto LQM 307 fue administrado en dosis logarítmicas crecientes, a pesar de esto, como puede observarse en la figura 11 su efecto sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica, así como Frecuencia Cardiaca no difiere de la actividad basal.

Al observar la estructura química de este compuesto en la tabla 2, en principio podría parecer contradictorio que no presentara un efecto mayor ya que tiene dos anillos de morfolina e incluso un grupo hidroxilo que podría mejorar su carácter hidrófilico, pero se ve que en posición para al sustituyente OH hay un átomo de cloro, el cual puede provocar un metabolismo pobre de este compuesto, haciendo por lo tanto que su efecto no pueda manifestarse.

Otros compuestos que mostraron resultados similares al LQM 307, son los compuestos LQM 314, LQM 336, LQM 341, LQM 342 y LQM 352. El compuesto LQM 314 presenta una estructura muy similar al LQM 307, pero este no tiene al átomo de cloro sino que presenta un grupo cianuro (CN), cuyas características metabólicas son similares a las del cloro explicando así porque este compuesto tiene tan poca variación sobre la Presión basal.

Por otra parte, aunque el compuesto LQM 336 tiene sustituyentes que mejoran su carácter hidrófilico, como el éster, podría estar coadyuvando para tener una mejor interacción con los receptores, como el ácido carboxílico; no presenta ningún anillo de morfolina, sino uno de piperidina. Por los resultados que muestra este compuesto, podemos decir que en este caso el anillo de piperidina no ayuda a que se presente el efecto hipotensor.

A diferencia de los demás compuestos, con el LQM 341 se decidió añadir 2 dosis a las cinco dosis anteriores ( $10^{-6}$  y  $10^{-5}$ ) debido a que en las primeras dosis ( $10^{-4}$  y  $10^{-3}$ ) la presión bajaba significativamente al compararse con las dosis siguientes, hasta la dosis de 1 mg/Kg., donde la presión volvía a bajar. Como puede observarse en la figura 15 su comportamiento es errático y poco significativo por lo que la amina secundaria presente no ayuda a que se presente el efecto esperado.

El compuesto LQM 342 es derivado de la reducción del LQM 341, resultando en una amina terciaria que tiene una carga positiva, la cual se estabiliza con un ion de yodo, por lo tanto a pesar de presentar dos anillos de morfolina y un sustituyente hidroxilo no es capaz de tener un efecto, debido a que sabemos que moléculas que exhiben carga tienen dificultad para presentar algún efecto farmacológico.

De todos los compuestos mencionados, el que presenta menor efecto hipotensor es el LQM 352, ya que incluso se obtenían presiones por arriba de la presión basal después de la administración intravenosa del compuesto. Hasta ahora la estructura química de este compuesto no ha sido caracterizada, sin embargo se sabe que es morfólico, y por el efecto que presenta es probable que tenga poca solubilidad de manera que esto provoca que el organismo no lo reconozca y lo metabolice.

Por otro lado, como se puede observar, a los compuestos LQM 339 y LQM 343 (figuras 14 y 17) se les añadió una dosis, la de 3.1 mg/Kg. teniendo así n=10, esto se decidió porque al obtener las graficas de los primeros cinco experimentos se observo que en la última dosis, la de 1.0 mg/Kg., se bajaba la presión de manera notable. Con la modificación efectuada se logro obtener un perfil mas completo del comportamiento de estos compuestos, observándose que la presión sigue bajando de manera importante.

Como se mencionó, el compuesto LQM 339 presentó un buen efecto hipotensor, sin embargo a pesar de que es un compuesto eficaz no es muy potente ya que este efecto solo se presenta a dosis mas elevadas. La eficacia de este compuesto podría verse mejorada con otro anillo de tiomorfolina, mientras que su potencia limitada puede deberse a los dos metilos presentes, que le confieren poca solubilidad y probablemente dificultan su interacción con los receptores.

El compuesto LQM 343, muy similar al compuesto LQM 339, es ditiomorfolínico y por los resultados obtenidos podemos decir que presenta un efecto hipotensor moderado, esto es gracias a los dos anillos de tiomorfolina y al grupo hidroxilo.

Finalmente los compuestos LQM 353 y LQM 401 también presentan un buen efecto hipotensor, en ambos casos aún esta pendiente la caracterización completa, sin embargo se sabe que el compuesto LQM 353 es morfolínico, y que el compuesto LQM 401 presenta dentro de su estructura cobre, por lo que además del efecto hipotensor podría exhibir cualidades cardioprotectoras atribuidas a este metal. Además este compuesto es potente y eficaz ya que logró mantener una presión arterial por debajo de la presión basal en todas las dosis.

Con el objetivo de conocer la eficacia y la potencia de estos compuestos se decidió compararlos con fármacos actualmente en el mercado, eligiéndose al Losartán, Omapatrilat y Captopril, este último se tomo como el 100% del efecto ya que se sabe que es un fármaco potente y eficaz y forma parte del grupo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que además de inhibir la formación del vasoconstrictor mas potente en la circulación (Angiotensina II) también prolonga el efecto vasodilatador de la bradicinina.

En la tabla 3 se muestra en orden descendente la potencia y eficacia a dosis de 3.0 mg/kg sobre la Presión Arterial Media de los fármacos de referencia y de los 26 compuestos evaluados a lo largo de toda esta investigación. Entre los que presentan mayor potencia y eficacia se encuentra el LQM 339 que es un compuesto tiomorfolinico, seguido por el compuesto LQM 319 que como hemos visto es un compuesto ditiomorfolinico.

Después de este siguen en orden decreciente y en un rango de 80 a 30% el compuesto LQM 353, LQM 401, LQM 343, LQM 305, LQM 302, LQM 301, LQM 322, LQM 330 y LQM 328, cuya naturaleza se observa en la Tabla 2. Todos los compuestos anteriores tienen efecto hipotensor bueno incluso mejor que el Omapatrilat y Losartán, ya que estos quedaron en el rango de los compuestos con una eficacia menor al 30% y en orden decreciente es LQM 320, Omapatrilat, LQM 336, LQM 318, LQM 314, LQM 317, LQM 341, LQM 306, LQM 342, LQM 340, LQM 310, LQM 309, Losartán, LQM 307 LQM 308, LQM 304, y LQM 352 que comparten algunas características estructurales como la presencia de sustituyentes que dificultan su metabolismo, como bromo, cloro, cianuro, o están cargados.

Tenemos que a la misma dosis (3.0 mg/kg) en la Presión Arterial Sistólica usando como referencia al Captopril, tomando como 100% su efecto, el patrón que se sigue es muy similar al observado en la Presión Arterial Media, donde el compuesto con mayor efecto (102.88%) es el LQM 339, seguido por el LQM 353, LQM 319 y LQM 401, que presentan un 79.82%, 77.81%, y 73.87% respectivamente, después del cual esta el LQM 343, LQM 305, LQM 301, y LQM 302 con un 62.72%, 53.47%, 53.29, y 52.77% respectivamente. Nuevamente los compuestos que exhiben mayor potencia son los tiomorfolínicos, seguidos por los morfolínicos y ditiomorfolínicos. Es importante señalar que entre los compuestos con menor potencia y eficacia se encuentran los morfolínicos y dimorfolínicos, como por ejemplo el LQM 352 quien no presenta efecto. En la Presión Arterial Diastólica prácticamente se sigue el mismo patrón, exceptuando al Losartán, que para este parámetro tiene un 45.64%, incluso superior al 32.08% del Omapatrilat.

Para la Frecuencia Cardiaca a la misma dosis, los compuestos que disminuyen este parámetro en un rango mayor al 50% se encuentran el LQM 330, LQM 319, LQM 306, LQM 309 y LQM 314, además se tiene un valor de 157% del compuesto LQM 339, en principio esto puede explicarse al recordar que estos compuestos son derivados de la changrolina, que en un principio fue usada como antiarrítmico por su acción sobre el nodo sinoauricular; sin embargo esto no explicaría porque los demás compuestos no tienen efectos tan elevados, como por ejemplo el LQM 307 que tiene un 1.4% y es dimorfolínico, entonces se podría pensar que esto se debe a que haya presentes anillos Tiomorfolínicos ya que los tres compuestos que presentan el porcentaje mas alto son de este tipo, sin embargo también se encuentran compuestos Tiomorfolínicos con porcentajes bajos como el LQM 317 que tiene un 22.47%.

De manera que además de las razones anteriores debe considerarse también los sustituyentes de cada molécula, observándose que los tres compuestos con mas alto porcentaje tienen metilos, cianuro y tertbutil; estos pueden provocar una disminución del numero de contracciones al bloquear los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . Es importante recordar que el efecto sobre la Frecuencia Cardiaca no es prioritario para un fármaco antihipertensivo ya que de tener un efecto importante sobre este parámetro, al ser usado por un tiempo prolongado podría causar arritmias o taquicardia.

En base a los resultados obtenidos podemos decir que toda esta investigación es de gran importancia ya que ha proporcionado compuestos que prometen ser fármacos antihipertensivos con buen efecto; como el LQM 353 y LQM 401 que además de demostrar que son potentes y eficaces afectan muy poco la frecuencia cardiaca, y con efecto moderado en referencia al captopril; además a través de este trabajo se ha podido visualizar de manera mas clara que grupos y que sustituyentes ofrecen poca ventaja, de manera que este trabajo puede ser muy útil en los estudios posteriores que deben hacerse para que esta investigación siga adelante con resultados tan alentadores.

Así mismo es importante hacer mención del mérito que merecen los investigadores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán que hacen posible que investigaciones tan necesarias para el país se lleven a cabo; ya que además de la satisfacción de desarrollar los conocimientos obtenidos durante los estudios, se tiene el orgullo de saber que de seguir con este tipo de trabajos se ayudara en un futuro a controlar la hipertensión de pacientes mexicanos.

## 11 CONCLUSIONES

- Se logró aprender la técnica con la que se obtuvieron las curvas Dosis-Efecto de los compuestos evaluados que permitieron conocer el efecto hipotensor de los mismos en orden decreciente: LQM 339 > LQM 353 > LQM 401 > LQM 343 > LQM 336 > LQM 314 > LQM 341 > LQM 342 > LQM 307 > LQM 352.
- Se obtuvo que el compuesto LQM 401, además de ser potente (bajar la presión desde las dosis mas bajas) es eficiente al presentar un efecto similar al Captopril y no alterar de manera considerable la Frecuencia Cardiaca.
- La potencia y eficacia de los 26 compuestos evaluados a lo largo de toda la investigación y de los fármacos de referencia (Captopril, Omopatrilat y Losartán) sobre la Presión Arterial Media esta dada en orden decreciente de la siguiente manera: LQM 339 > Captopril > LQM 319 > LQM 353 > LQM 401 > LQM 343 > LQM 305 > LQM 302 > LQM 301 > LQM 322 > LQM 330 > LQM 328 > LQM 320 > Omapatrilat > LQM 336 > LQM 318 > LQM 314 > LQM 317 > LQM 341 > LQM 306 > LQM 342 > LQM 340 > LQM 310 > LQM 309 > Losartán > LQM 307 > LQM 308 > LQM 304 > LQM 352.
- La potencia y eficacia de los 26 compuestos evaluados a lo largo de toda la investigación y de los fármacos de referencia sobre la Presión Arterial Sistólica esta dad por: LQM 339 > Captopril > LQM 353 > LQM 319 > LQM 401 > LQM 343 > LQM 305 > LQM 301 > LQM 302 > LQM 330 > LQM 320 > LQM 328 > LQM 322 > Omapatrilat > LQM 309 > LQM 340 > LQM 306 > LQM 314 > LQM 341 > Losartán > LQM 336 > LQM 342 > LQM 317 > LQM 310 > LQM 318 > LQM 307 > LQM 308 > LQM 304 > LQM 352.
- La potencia y eficacia de los compuestos evaluados y los fármacos de referencia sobre la Presión Arterial Diastólica es: LQM 339 > Captopril > LQM 319 > LQM 352 > LQM 401 > LQM 343 > LQM 305 < LQM 302 > LQM 301 > LQM 341 > Losartán > LQM 322 > LQM 336 > Omapatrilat > LQM 318 > LQM 320 > LQM 328 > LQM 330 > LQM 317 > LQM 314 > LQM 342 > LQM 310 > LQM 340 > LQM 309 > LQM 306 > LQM 307 > LQM 308 > LQM 304 > LQM 352.

- La potencia y eficacia sobre la Frecuencia Cardiaca de la serie de compuestos LQM esta dada por: LQM 339 > LQM 330 > LQM 319 > LQM 306 > LQM 309 > LQM 314 > LQM 322 > LQM 301 > Captopril > LQM 328 > LQM 352 > LQM 308 > LQM 318 > Omopatrilat > LQM 353 > LQM 401 > LQM 341 > Losartán > LQM 340 > LQM 343 > LQM 320 > LQM 342 > LQM 302 > LQM 317 > LQM 310 > LQM 304 > LQM 336 > LQM 305 > LQM 307. Recordando que el efecto sobre este parámetro no es prioritario, por el contrario para un fármaco con actividad antihipertensiva se busca que la alteración sobre el ritmo cardiaco sea lo menor posible.

## 12 Referencias

- <sup>1</sup> BAJORATH J., (2004) Chemoinformatics, Humana Press, USA, pp 1, 51-52, 131
- <sup>2</sup> BELL G., (1972), Textbook of Physiology and Biochemistry, 8 ed., Churchill Livingstone, USA, pp 530-544
- <sup>3</sup> BOHR D., (1980), The cardiovascular system, Section 2, American Physiological Society, USA, pp 409-420
- <sup>4</sup> BULTINCK P., (2004), Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Marcel Dekker Inc, USA.
- <sup>5</sup> CINGOLANI H., (2005), Fisiología Humana de Houssay, 7 ed., Editorial el Ateneo, Buenos Aires arg., pp 241-290
- <sup>6</sup> CONSTANZO L., (1999), Fisiología, McGraw Hill Interamericana, México, pp 109-120.
- <sup>7</sup> CZARNIK W.A., (1997), A Practical Guide to Combinatorial Chemistry, American Chemical Society, Estados Unidos, pp 4-13
- <sup>8</sup> DOLLERY C., (1991), Therapeutic drugs, Churchill Livingstone, USA
- <sup>9</sup> DRUCKER R., (2005), Fisiología Medica, El Manual Moderno, México, pp 123-130
- <sup>10</sup> FLOREZ J., (1998), Farmacología Humana, Masson S.A., 3° ed., España, pp 671-672
- <sup>11</sup> GAL B., (2001), Bases de la fisiología, Tebas, México, pp 200-230
- <sup>12</sup> GALBIS P J., (2000), Panorama Actual de la Química Farmacèutica, Universidad de Sevilla, España, pp 217-220
- <sup>13</sup> GANONG W., (2005), Fisiología Medica, El Manual moderno, México pp 450-500
- <sup>14</sup> GORDON M E., (1998), Combinatorial Chemistry and molecular diversity in drug discovery, Wiley-Liss, USA, pp 447-450
- <sup>15</sup> GRAHAM J., (1996), Conceptos difíciles en cardiología, Edikamed, Barcelona, pp 245
- <sup>16</sup> GUYTON A., (1983), Fisiología Humana, 5 ed., Interamericana, México, pp 118-120
- <sup>17</sup> GUYTON A., (2001), Medical Physiology, 10 ed., Sanders, USA, pp 199-205
- <sup>18</sup> JAMES D., (1996) NMR in drug design, CRC Press, New York USA, pp 1-3
- <sup>19</sup> KALANT H., (1998), Principios de Farmacología Medica, 6 ed., Oxford University Press, México, pp 477-490
- <sup>20</sup> KATZUNG., (1987), Farmacología básica y clínica, El Manual Moderno, México, pp 109-115
- <sup>21</sup> LATARJET M., (2005), Anatomía Humana tomo 2, 4 ed., Editorial medica Panamericana, México, pp 416-460

- <sup>22</sup> MYCEK M., (2005), Farmacología, 2 ed., McGraw Hill, México, pp 215-228
- <sup>23</sup> OPIE GERSH, (2000), Fármacos en cardiología, 3 ed., McGraw Hill, México, pp110-120, 239-260
- <sup>24</sup> PARRILL L. A., (1999), Rational Drug Design, Novel Methodology and Practical Application, American Chemical Society, Estados Unidos, pp1-11
- <sup>25</sup> RANG H., (2002), Farmacología, Elsevier Science, México, pp 296-303
- <sup>26</sup> SCHALANT, R, et al. (1990). The Heart. Séptima edición. Mc Graw Hill. USA. pp 1331
- <sup>27</sup> TAPIA M., (2006), Determinación del efecto hipotensor de la serie de compuestos diseñados por computadora dimorfolinicos y tiomorfolinicos, UNAM FES Cuautitlán, México
- <sup>28</sup> TERRET K N., (1998), Combinatorial Chemistry, Oxford University Press, USA
- <sup>29</sup> TESTA B., (1993), Perspectives in Medicinal Chemistry, Verlag Heluetica Chemica Acta, Suiza, pp 193-206
- <sup>30</sup> TORTORA G., (2003) Principios de anatomía y fisiología, 9 ed., Oxford University Press, México, pp 643-680
- <sup>31</sup> VARGAS BARRON J., (2006), Tratado de Cardiología, Intersistemas, México, pp 257
- <sup>32</sup> WILSON S., (1997), Combinatorial chemistry, Síntesis and Application, John Wiley & Sons Inc, Estados Unidos, pp 1-4
- <sup>33</sup> [www.eccpn.aibarra.org/](http://www.eccpn.aibarra.org/)
- <sup>34</sup> [www.ilustrados.com/](http://www.ilustrados.com/)
- <sup>35</sup> [www.salud.df.gob.mx/index.php?option=content&task=view&id=1235](http://www.salud.df.gob.mx/index.php?option=content&task=view&id=1235)
- <sup>36</sup> [www.salud.gob.mx/](http://www.salud.gob.mx/)

## ANEXO I

A continuación se presentan las tablas del Análisis de Varianza para cada compuesto evaluado en cada uno de los parámetros (Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardíaca). Este análisis permite observar si hay diferencia significativa para cada estudio. Para esto se plantean las siguientes hipótesis:

### HIPÓTESIS:

$H_0$ : El valor de las medias para la curva basal son igual a los valores de las medias de las Curvas Dosis- Efecto

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

Estas hipótesis se comprobaron 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  $H_0$

Entonces:

### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 307

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	99.2	99.2	99.2	99.2	99.2	
EFEECTO	94.2	98	105.6	103.8	93.4	
<i>Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo</i>						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	496	99.2	1.819E-12		
Efecto	5	495	99	30.5		
Dosis $10^{-4}$	2	193.4	96.7	12.5		
Dosis $10^{-3}$	2	197.2	98.6	0.72		
Dosis $10^{-2}$	2	204.8	102.4	20.48		
Dosis $10^{-1}$	2	203	101.5	10.58		
Dosis 1.0	2	192.6	96.3	16.82		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.1	1	0.1	0.01	0.94	7.71
Columnas	61	4	15.25	1	0.5	6.39
Error	61	4	15.25			
Total	122.1	9				

Se acepta  $H_0$  para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 307

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	102.4	102.4	102.4	102.4	102.4	
EFEECTO	97.8	101.4	109.4	108.6	96.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	512	102.4	1.819E-12		
Efecto	5	514	102.8	35.04		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	200.2	100.1	10.58		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	203.8	101.9	0.5		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	211.8	105.9	24.5		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	211	105.5	19.22		
Dosis 1.0	2	199.2	99.6	15.68		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.4	1	0.4	0.02	0.89	7.71
Columnas	70.08	4	17.52	1	0.5	6.39
Error	70.08	4	17.52			
Total	140.56	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 307

PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	94.6	94.6	94.6	94.6	94.6	
EFEECTO	89	93.6	100.8	98.8	88.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	473	94.6	0		
Efecto	5	471	94.2	30.32		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	183.6	91.8	15.68		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	188.2	94.1	0.5		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	195.4	97.7	19.22		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	193.4	96.7	8.82		
Dosis 1.0	2	183.4	91.7	16.82		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.4	1	0.4	0.03	0.88	7.71
Columnas	60.64	4	15.16	1	0.5	6.39
Error	60.64	4	15.16			
Total	121.68	9				

Se acepta Ho para la Presión Diastólica con el compuesto LQM 307

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	351.6	351.6	351.6	351.6	351.6	
EFECTO	350.2	356	368.2	352.4	408.2	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	1758	351.6	0		
Efecto	5	1835	367	578.82		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	701.8	350.9	0.98		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	707.6	353.8	9.68		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	719.8	359.9	137.78		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	704	352	0.32		
Dosis 1.0	2	759.8	379.9	1601.78		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	592.9	1	592.9	2.05	0.23	7.71
Columnas	1157.64	4	289.41	1	0.5	6.39
Error	1157.64	4	289.41			
Total	2908.18	9				

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardiaca con el compuesto LQM 307

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 314

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	118	118	118	118	118	
EFECTO	120.4	113.2	118.4	111.4	107.6	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	590	118	0		
Efecto	5	571	114.2	27.12		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	238.4	119.2	2.88		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	231.2	115.6	11.52		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	236.4	118.2	0.08		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	229.4	114.7	21.78		
Dosis 1.0	2	225.6	112.8	54.08		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	36.1	1	36.1	2.66	0.18	7.71
Columnas	54.24	4	13.56	1	0.5	6.39
Error	54.24	4	13.56			
Total	144.58	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 314

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	120.4	120.4	120.4	120.4	120.4	
EFECTO	123.8	116	121.2	113.6	109.6	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	602	120.4	0		
Efecto	5	584.2	116.84	32.768		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	244.2	122.1	5.78		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	236.4	118.2	9.68		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	241.6	120.8	0.32		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	234	117	23.12		
Dosis 1.0	2	230	115	58.32		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	31.684	1	31.684	1.93	0.24	7.71
Columnas	65.536	4	16.384	1.00	0.50	6.39
Error	65.536	4	16.384			
Total	162.756	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 314

PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	114.8	114.8	114.8	114.8	114.8	
EFECTO	116.8	110	114.8	108.6	104.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	574	114.8	0		
Efecto	5	555	111	23.32		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	231.6	115.8	2		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	224.8	112.4	11.52		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	229.6	114.8	0		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	223.4	111.7	19.22		
Dosis 1.0	2	219.6	109.8	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	36.1	1	36.1	3.10	0.15	7.71
Columnas	46.64	4	11.66	1.00	0.50	6.39
Error	46.64	4	11.66			
Total	129.38	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 314

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	296	296	296	296	296	
EFFECTO	182	203	247.6	233.8	315.2	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	1480	296	0		
Efecto	5	1181.6	236.32	2604.132		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	478	239	6498		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	499	249.5	4324.5		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	543.6	271.8	1171.28		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	529.8	264.9	1934.42		
Dosis 1.0	2	611.2	305.6	184.32		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	8904.256	1	8904.256	6.84	0.06	7.71
Columnas	5208.264	4	1302.066	1.00	0.50	6.39
Error	5208.264	4	1302.066			
Total	19320.784	9				

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardiaca con el compuesto LQM 314

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 336

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	108.2	108.2	108.2	108.2	108.2	
Efecto	110.6	104.2	112.8	109.8	95	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	541	108.2	0		
Efecto	5	532.4	106.48	51.232		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	218.8	109.4	2.88		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	212.4	106.2	8		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	221	110.5	10.58		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	218	109	1.28		
Dosis 1.0	2	203.2	101.6	87.12		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	7.396	1	7.396	0.29	0.62	7.71
Columnas	102.464	4	25.616	1	0.5	6.39
Error	102.464	4	25.616			
Total	212.324	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 336

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	109.4	109.4	109.4	109.4	109.4	
Efecto	116	109.8	117.6	113.4	100	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	547	109.4	0		
Efecto	5	556.8	111.36	49.028		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	225.4	112.7	21.78		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	219.2	109.6	0.08		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	227	113.5	33.62		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	222.8	111.4	8		
Dosis 1.0	2	209.4	104.7	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	9.604	1	9.604	0.39	0.57	7.71
Columnas	98.056	4	24.514	1	0.5	6.39
Error	98.056	4	24.514			
Total	205.716	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 336

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	103.8	103.8	103.8	103.8	103.8	
Efecto	104	99.2	105.8	104.8	90	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	519	103.8	0		
Efecto	5	503.8	100.76	42.608		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	207.8	103.9	0.02		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	203	101.5	10.58		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	209.6	104.8	2		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	208.6	104.3	0.5		
Dosis 1.0	2	193.8	96.9	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	23.104	1	23.104	1.08	0.36	7.71
Columnas	85.216	4	21.304	1	0.5	6.39
Error	85.216	4	21.304			
Total	193.536	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 336

FRECUENCIA CARDIACA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	306.2	306.2	306.2	306.2	306.2	
Efecto	372	291.4	297.2	372.8	341.4	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	1531	306.2	0		
Efecto	5	1674.8	334.96	1542.148		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	678.2	339.1	2164.82		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	597.6	298.8	109.52		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	603.4	301.7	40.5		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	679	339.5	2217.78		
Dosis 1.0	2	647.6	323.8	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	2067.844	1	2067.844	2.68	0.18	7.71
Columnas	3084.296	4	771.074	1	0.5	6.39
Error	3084.296	4	771.074			
Total	8236.436	9				

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardiaca con el compuesto LQM 336

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 339

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	95.1	95.1	95.1	95.1	95.1	95.1
Efecto	99.8	101.1	103.8	105.3	67.6	38.6
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	570.6	95.1	0		
Efecto	6	516.2	86.0333333	738.618667		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	194.9	97.45	11.045		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	196.2	98.1	18		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	198.9	99.45	37.845		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	200.4	100.2	52.02		
Dosis 1.0	2	162.7	81.35	378.125		
Dosis 3.1	2	133.7	66.85	1596.125		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	246.613	1	246.61	0.67	0.45	6.61
Columnas	1846.547	5	369.31	1	0.50	5.05
Error	1846.547	5	369.31			
Total	3939.707	11				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 339

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5
Efecto	104.1	105.6	108.9	110.8	79	58
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	597	99.5	0		
Efecto	6	566.4	94.4	452.172		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	203.6	101.8	10.58		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	205.1	102.55	18.605		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	208.4	104.2	44.18		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	210.3	105.15	63.845		
Dosis 1.0	2	178.5	89.25	210.125		
Dosis 3.1	2	157.5	78.75	861.125		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	78.03	1	78.03	0.35	0.58	6.61
Columnas	1130.43	5	226.086	1	0.50	5.05
Error	1130.43	5	226.086			
Total	2338.89	11				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 339

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	89.3	89.3	89.3	89.3	89.3	89.3
Efecto	93.5	95.8	97.4	98.1	56.9	25.4
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	535.8	89.3	0		
Efecto	6	467.1	77.85	909.859		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	182.8	91.4	8.82		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	185.1	92.55	21.125		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	186.7	93.35	32.805		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	187.4	93.7	38.72		
Dosis 1.0	2	146.2	73.1	524.88		
Dosis 3.1	2	114.7	57.35	2041.605		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	393.308	1	393.31	0.86	0.40	6.61
Columnas	2274.648	5	454.93	1	0.50	5.05
Error	2274.647	5	454.93			
Total	4942.603	11				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 339

FRECUENCIA CARDIACA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	304.8	304.8	304.8	304.8	304.8	304.8
Efecto	287.4	286.6	294	324.4	215.8	131.8
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	1828.8	304.8	2.3283E-11		
Efecto	6	1540	256.666667	5016.77867		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	592.2	296.1	151.38		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	591.4	295.7	165.62		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	598.8	299.4	58.32		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	629.2	314.6	192.08		
Dosis 1.0	2	520.6	260.3	3960.5		
Dosis 3.1	2	436.6	218.3	14964.5		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	6950.45	1	6950.45	2.77	0.16	6.61
Columnas	12541.95	5	2508.39	1	0.50	5.05
Error	12541.95	5	2508.39			
Total	32034.35	11				

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardíaca con el compuesto LQM 339

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 341

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA							
Dosis	0.000001	0.00001	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
Basal t0	113.5	113.5	113.5	113.5	113.5	113.5	113.5
Efecto	109.8	105.8	104.9	107.6	110.3	107.6	103.4
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo							
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza			
Basal	7	794.5	113.5	0			
Efecto	7	749.4	107.057143	6.37285714			
Dosis 10 <sup>-6</sup>	2	223.3	111.65	6.845			
Dosis 10 <sup>-5</sup>	2	219.3	109.65	29.645			
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	218.4	109.2	36.98			
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	221.1	110.55	17.405			
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	223.8	111.9	5.12			
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	221.1	110.55	17.405			
Dosis 1.0	2	216.9	108.45	51.005			
ANÁLISIS DE VARIANZA							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F	
Filas	145.286	1	145.29	45.60	0.001	5.99	
Columnas	19.119	6	3.19	1	0.5	4.28	
Error	19.119	6	3.19				
Total	183.524	13					

Se rechaza Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 341

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA							
Dosis	0.000001	0.00001	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
Basal t0	116.3	116.3	116.3	116.3	116.3	116.3	116.3
Efecto	114.8	108.6	108	110.6	113.7	110.4	105.7
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo							
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza			
Basal	7	814.1	116.3	4.8506E-12			
Efecto	7	771.8	110.257143	10.2061905			
Dosis 10 <sup>-6</sup>	2	231.1	115.55	1.125			
Dosis 10 <sup>-5</sup>	2	224.9	112.45	29.645			
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	224.3	112.15	34.445			
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	226.9	113.45	16.245			
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	230	115	3.38			
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	226.7	113.35	17.405			
Dosis 1.0	2	222	111	56.18			
ANÁLISIS DE VARIANZA							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F	
Filas	127.81	1.00	127.81	25.04	0.00	5.99	
Columnas	30.62	6.00	5.10	1.00	0.50	4.28	
Error	30.62	6.00	5.10				
Total	189.04	13.00					

Se rechaza Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 341

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA							
Dosis	0.000001	0.00001	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
Basal t0	109.2	109.2	109.2	109.2	109.2	109.2	109.2
Efecto	105.8	101.6	91.1	103.5	107.3	104	99.6
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo							
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza			
Basal	7	764.4	109.2	0			
Efecto	7	712.9	101.842857	28.8895238			
Dosis 10 <sup>-6</sup>	2	215	107.5	5.78			
Dosis 10 <sup>-5</sup>	2	210.8	105.4	28.88			
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	200.3	100.15	163.805			
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	212.7	106.35	16.245			
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	216.5	108.25	1.805			
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	213.2	106.6	13.52			
Dosis 1.0	2	208.8	104.4	46.08			
ANÁLISIS DE VARIANZA							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F	
Filas	189.45	1.00	189.45	13.12	0.01	5.99	
Columnas	86.67	6.00	14.44	1.00	0.50	4.28	
Error	86.67	6.00	14.44				
Total	362.78	13.00					

Se rechaza Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 341

FRECUENCIA CARDIACA							
Dosis	0.000001	0.00001	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
Basal t0	334.3	334.3	334.3	334.3	334.3	334.3	334.3
Efecto	334.6	356	304.2	340.2	349.5	334.3	331.5
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo							
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza			
Basal	7	2340.1	334.3	1.9403E-11			
Efecto	7	2350.3	335.757143	272.63619			
Dosis 10 <sup>-6</sup>	2	668.9	334.45	0.045			
Dosis 10 <sup>-5</sup>	2	690.3	345.15	235.445			
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	638.5	319.25	453.005			
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	674.5	337.25	17.405			
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	683.8	341.9	115.52			
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	668.6	334.3	0			
Dosis 1.0	2	665.8	332.9	3.92			
ANÁLISIS DE VARIANZA							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F	
Filas	7.43	1.00	7.43	0.05	0.82	5.99	
Columnas	817.91	6.00	136.32	1.00	0.50	4.28	
Error	817.91	6.00	136.32				
Total	1643.25	13.00					

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardíaca con el compuesto LQM 341

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 342

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	110.4	110.4	110.4	110.4	110.4	
Efecto	114	102	105	104.2	106.2	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	552	110.4	1.819E-12		
Efecto	5	531.4	106.28	20.972		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	224.4	112.2	6.48		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	212.4	106.2	35.28		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	215.4	107.7	14.58		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	214.6	107.3	19.22		
Dosis 1.0	2	216.6	108.3	8.82		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	42.44	1.00	42.44	4.05	0.11	7.71
Columnas	41.94	4.00	10.49	1.00	0.50	6.39
Error	41.94	4.00	10.49			
Total	126.32	9.00				

Se acepta  $H_0$  para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 342

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	114.4	114.4	114.4	114.4	114.4	
Efecto	119	106.6	108.8	109.4	110.4	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	572	114.4	0		
Efecto	5	554.2	110.84	22.748		
Dosis $10^{-4}$	2	233.4	116.7	10.58		
Dosis $10^{-3}$	2	221	110.5	30.42		
Dosis $10^{-2}$	2	223.2	111.6	15.68		
Dosis $10^{-1}$	2	223.8	111.9	12.5		
Dosis 1.0	2	224.8	112.4	8		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	31.68	1.00	31.68	2.79	0.17	7.71
Columnas	45.50	4.00	11.37	1.00	0.50	6.39
Error	45.50	4.00	11.37			
Total	122.68	9.00				

Se acepta  $H_0$  para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 342

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	104.8	104.8	104.8	104.8	104.8	
Efecto	107.4	96.6	99.2	99.2	99.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	524	104.8	0		
Efecto	5	502.2	100.44	16.668		
Dosis $10^{-4}$	2	212.2	106.1	3.38		
Dosis $10^{-3}$	2	201.4	100.7	33.62		
Dosis $10^{-2}$	2	204	102	15.68		
Dosis $10^{-1}$	2	204	102	15.68		
Dosis 1.0	2	204.6	102.3	12.5		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	47.52	1.00	47.52	5.70	0.08	7.71
Columnas	33.34	4.00	8.33	1.00	0.50	6.39
Error	33.34	4.00	8.33			
Total	114.20	9.00				

Se acepta  $H_0$  para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 342

FRECUENCIA CARDIACA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	371	371	371	371	371	
Efecto	371.2	358.6	357	345.2	352.4	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	1855	371	0		
Efecto	5	1784.4	356.88	91.132		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	742.2	371.1	0.02		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	729.6	364.8	76.88		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	728	364	98		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	716.2	358.1	332.82		
Dosis 1.0	2	723.4	361.7	172.98		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	498.44	1.00	498.44	10.94	0.03	7.71
Columnas	182.26	4.00	45.57	1.00	0.50	6.39
Error	182.26	4.00	45.57			
Total	862.96	9.00				

Se rechaza Ho para la Frecuencia Cardíaca con el compuesto LQM 342

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 343

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	103.3	103.3	103.3	103.3	103.3	103.3
Efecto	104	103.2	102.8	97.9	82.3	76.2
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	619.8	103.3	1.4552E-12		
Efecto	6	566.4	94.4	146.012		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	207.3	103.65	0.245		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	206.5	103.25	0.005		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	206.1	103.05	0.125		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	201.2	100.6	14.58		
Dosis 1.0	2	185.6	92.8	220.5		
Dosis 3.1	2	179.5	89.75	367.205		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	237.63	1.00	237.63	3.25	0.13	6.61
Columnas	365.03	5.00	73.01	1.00	0.50	5.05
Error	365.03	5.00	73.01			
Total	967.69	11.00				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 343

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	107.9	107.9	107.9	107.9	107.9	107.9
Efecto	107.6	106.4	97.3	102	86	82.6
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	647.4	107.9	2.9104E-12		
Efecto	6	581.9	96.9833333	110.833667		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	215.5	107.75	0.045		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	214.3	107.15	1.125		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	205.2	102.6	56.18		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	209.9	104.95	17.405		
Dosis 1.0	2	193.9	96.95	239.805		
Dosis 3.1	2	190.5	95.25	320.045		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	357.52	1.00	357.52	6.45	0.05	6.61
Columnas	277.08	5.00	55.42	1.00	0.50	5.05
Error	277.08	5.00	55.42			
Total	911.69	11.00				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 343

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	97.9	97.9	97.9	97.9	97.9	97.9
Efecto	97.6	99.6	96.1	92.9	76.8	67.6
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	587.4	97.9	4.3656E-12		
Efecto	6	530.6	88.4333333	171.362667		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	195.5	97.75	0.045		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	197.5	98.75	1.445		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	194	97	1.62		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	190.8	95.4	12.5		
Dosis 1.0	2	174.7	87.35	222.605		
Dosis 3.1	2	165.5	82.75	459.045		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	268.85	1.00	268.85	3.14	0.14	6.61
Columnas	428.41	5.00	85.68	1.00	0.50	5.05
Error	428.41	5.00	85.68			
Total	1125.67	11.00				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 343

FRECUENCIA CARDICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal t0	370.55	370.55	370.55	370.55	370.55	370.55
Efecto	357	358.2	363.222222	339.111111	321.8888889	263.75
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	6	2223.3	370.55	0		
Efecto	6	2003.17222	333.862037	1415.26581		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	727.55	363.775	91.80125		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	728.75	364.375	76.26125		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	733.772222	366.886111	26.8481636		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	709.661111	354.830556	494.201867		
Dosis 1.0	2	692.438889	346.219444	1183.95187		
Dosis 3.1	2	634.3	317.15	5703.12		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	4038.02	1.00	4038.02	5.71	0.06	6.61
Columnas	3538.16	5.00	707.63	1.00	0.50	5.05
Error	3538.16	5.00	707.63			
Total	11114.35	11.00				

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardíaca con el compuesto LQM 343

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 352

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	90.4	90.4	90.4	90.4	90.4	
Efecto	91.8	90.8	95.4	90.8	92.4	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	452	90.4	0		
Efecto	5	461.2	92.24	3.588		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	182.2	91.1	0.98		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	181.2	90.6	0.08		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	185.8	92.9	12.5		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	181.2	90.6	0.08		
Dosis 1.0	2	182.8	91.4	2		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	8.46	1.00	8.46	4.72	0.10	7.71
Columnas	7.18	4.00	1.79	1.00	0.50	6.39
Error	7.18	4.00	1.79			
Total	22.82	9.00				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 352

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2	
Efecto	96.2	95.4	98.8	94.2	96	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	466	93.2	0		
Efecto	5	480.6	96.12	2.852		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	189.4	94.7	4.5		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	188.6	94.3	2.42		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	192	96	15.68		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	187.4	93.7	0.5		
Dosis 1.0	2	189.2	94.6	3.92		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	21.32	1.00	21.32	14.95	0.02	7.71
Columnas	5.70	4.00	1.43	1.00	0.50	6.39
Error	5.70	4.00	1.43			
Total	32.72	9.00				

Se rechaza Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 352

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	85.4	85.4	85.4	85.4	85.4	
Efecto	86.4	86	89.8	85.8	86.4	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	427	85.4	0		
Efecto	5	434.4	86.88	2.732		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	171.8	85.9	0.5		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	171.4	85.7	0.18		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	175.2	87.6	9.68		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	171.2	85.6	0.08		
Dosis 1.0	2	171.8	85.9	0.5		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	5.48	1.00	5.48	4.01	0.12	7.71
Columnas	5.46	4.00	1.37	1.00	0.50	6.39
Error	5.46	4.00	1.37			
Total	16.40	9.00				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 352

FRECUENCIA CARDIACA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	363.5	363.5	363.5	363.5	363.5	
Efecto	358.75	322.25	354.25	347.75	352.5	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	1817.5	363.5	0		
Efecto	5	1735.5	347.1	208.4875		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	722.25	361.125	11.28125		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	685.75	342.875	850.78125		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	717.75	358.875	42.78125		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	711.25	355.625	124.03125		
Dosis 1.0	2	716	358	60.5		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	672.40	1.00	672.40	6.45	0.06	7.71
Columnas	416.98	4.00	104.24	1.00	0.50	6.39
Error	416.97	4.00	104.24			
Total	1506.35	9.00				

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardíaca con el compuesto LQM 352

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 353

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	111	111	111	111	111	
Efecto	114.4	107	110.6	94.2	78.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	555	111	0		
Efecto	5	505	101	211.7		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	225.4	112.7	5.78		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	218	109	8		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	221.6	110.8	0.08		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	205.2	102.6	141.12		
Dosis 1.0	2	189.8	94.9	518.42		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	250	1	250	2.36	0.20	7.71
Columnas	423.4	4	105.85	1.00	0.50	6.39
Error	423.4	4	105.85			
Total	1096.8	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 353

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	114.8	114.8	114.8	114.8	114.8	
Efecto	118.6	111.4	114.6	98.2	82.6	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	574	114.8	0		
Efecto	5	525.4	105.08	216.512		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	233.4	116.7	7.22		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	226.2	113.1	5.78		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	229.4	114.7	0.02		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	213	106.5	137.78		
Dosis 1.0	2	197.4	98.7	518.42		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	236.196	1	236.196	2.18	0.21	7.71
Columnas	433.024	4	108.256	1.00	0.50	6.39
Error	433.024	4	108.256			
Total	1102.244	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Sistólica con el compuesto LQM 353

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	106	106	106	106	106	
Efecto	108.6	101.6	102.6	87.8	73.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	530	106	0		
Efecto	5	474.4	94.88	196.872		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	214.6	107.3	3.38		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	207.6	103.8	9.68		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	208.6	104.3	5.78		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	193.8	96.9	165.62		
Dosis 1.0	2	179.8	89.9	518.42		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	309.136	1	309.136	3.14	0.15	7.71
Columnas	393.744	4	98.436	1.00	0.50	6.39
Error	393.744	4	98.436			
Total	1096.624	9				

Se acepta Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 353

FRECUENCIA CARDICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	320.2	320.2	320.2	320.2	320.2	
Efecto	325.4	303.4	314.4	313.6	289.2	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	1601	320.2	0		
Efecto	5	1546	309.2	185.62		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	645.6	322.8	13.52		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	623.6	311.8	141.12		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	634.6	317.3	16.82		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	633.8	316.9	21.78		
Dosis 1.0	2	609.4	304.7	480.5		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	302.5	1	302.5	3.26	0.15	7.71
Columnas	371.24	4	92.81	1.00	0.50	6.39
Error	371.24	4	92.81			
Total	1044.98	9				

Se acepta Ho para la Frecuencia Cardíaca con el compuesto LQM 353

#### ANOVA PARA EL COMPUESTO LQM 401

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	101	101	101	101	101	
Efecto	79.8	73	70.2	70.2	71.2	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	505	101	0		
Efecto	5	364.4	72.88	16.272		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	180.8	90.4	224.72		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	174	87	392		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	171.2	85.6	474.32		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	171.2	85.6	474.32		
Dosis 1.0	2	172.2	86.1	444.02		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1976.836	1	1976.836	242.97	0.00	7.71
Columnas	32.544	4	8.136	1.00	0.50	6.39
Error	32.544	4	8.136			
Total	2041.924	9				

Se rechaza Ho para la Presión Arterial Media con el compuesto LQM 401

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	103.2	103.2	103.2	103.2	103.2	
Efecto	82.6	76	73.4	73.4	74.2	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	516	103.2	0		
Efecto	5	379.6	75.92	15.072		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	185.8	92.9	212.18		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	179.2	89.6	369.92		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	176.6	88.3	444.02		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	176.6	88.3	444.02		
Dosis 1.0	2	177.4	88.7	420.5		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1860.496	1	1860.496	246.9	0.0001	7.7
Columnas	30.144	4	7.536	1.0	0.5	6.4
Error	30.144	4	7.536			
Total	1920.784	9				

Se rechaza Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 401

PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	97.4	97.4	97.4	97.4	97.4	
Efecto	76.4	68.4	65.8	65.4	65.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Basal	5	487	97.4	0		
Efecto	5	341.8	68.36	21.628		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	173.8	86.9	220.5		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	165.8	82.9	420.5		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	163.2	81.6	499.28		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	162.8	81.4	512		
Dosis 1.0	2	163.2	81.6	499.28		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2108.304	1	2108.304	194.96	0.0002	7.71
Columnas	43.256	4	10.814	1.00	0.50	6.39
Error	43.256	4	10.814			
Total	2194.816	9				

Se rechaza Ho para la Presión Arterial Diastólica con el compuesto LQM 401

FRECUENCIA CARDIACA						
Dosis	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
Basal t0	336.6	336.6	336.6	336.6	336.6	
Efecto	309.2	314.8	332.6	314	323.2	
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>		
Basal	5	1683	336.6	0		
Efecto	5	1593.8	318.76	85.248		
Dosis 10 <sup>-4</sup>	2	645.8	322.9	375.38		
Dosis 10 <sup>-3</sup>	2	651.4	325.7	237.62		
Dosis 10 <sup>-2</sup>	2	669.2	334.6	8		
Dosis 10 <sup>-1</sup>	2	650.6	325.3	255.38		
Dosis 1.0	2	659.8	329.9	89.78		
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	795.664	1	795.664	18.67	0.01	7.71
Columnas	170.496	4	42.624	1.00	0.50	6.39
Error	170.496	4	42.624			
Total	1136.656	9				

Se rechaza Ho para la Frecuencia Cardíaca con el compuesto LQM 401