



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DEL COMPUESTO LQM319 Y
CAPTOPRIL CON UN INHIBIDOR DE LA COX-1 Y UN INHIBIDOR DE LA
COX-2 EN RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A N:

**Rocío Cárdenaz Vega
Viridiana Cortés Tinajero**

ASESORES:

**Dra. Luisa Martínez Aguilar
Dra. Myrna Déciga Campos**

CUAUTITLÁN IZCALLI. EDO DE MÉXICO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios, en esta oportunidad quiero primeramente decir gracias dios por haberme dado la sabiduría y la fortaleza para alcanzar este triunfo y sobre todo por permitirme vivir la alegría de terminar esta faceta de mi vida, gracias por prestarme a una familia maravillosa que me apoyan y me guían siempre, es por ello que te prometo amarlos aun mas allá de mi existencia pasajera, lo único que puedo decir es gracias mil veces gracias.

A mi mami, gracias por tu apoyo, amor y comprensión que siempre me has brindado, gracias por siempre estar a mi lado en los momentos difíciles y ser más que mi madre una gran amiga a la que amo profundamente, gracias por todos los esfuerzos que realizaste para que este sueños se cumpliera, Mami hoy puedes estar plenamente segura que has tenido éxito en forjar a una mujer que te ama y que no te defraudara y solo me resta decirte que me siento realmente orgullosa de que seas mi MAMÁ.

A mi padre, gracias por haberme dado la vida, y compartir a tu lado pequeños momentos que aun que cortos son inolvidables, gracias porque estoy plenamente segura que desde donde estés eres un ángel que cuida mis pasos dándome la fortaleza de seguir día a día, es por eso y muchas razones más que te amare por siempre.

A papá José y mamá peche, porque su trabajo, disciplina y esfuerzo han sido siempre una inspiración, gracias por siempre apoyarme en todo momento, gracias por ser mis segundos padres y guiarme siempre por el camino de la vida espero tenerlos siempre a mi lado, los adoro con todo mi corazón.

A mis tíos, Isabel, Marco Antonio, José Manuel, Mirna, Carlos y Daniel, por que sin su apoyo no hubiera podido cumplir esta meta, gracias por ser un gran ejemplo de vida, gracias por su amor y por la confianza puesta en mi, y por enseñarme el valor de una familia quiero que siempre sepan que los amo, los admiro y los respeto.

A mis primos, no puedo dejar pasar la oportunidad de agradecerles lo extremadamente buenos que han sido conmigo, por traer a mi vida muchas alegrías, cariño y diversiones, por ser los hermanos que dios olvido darme y compartir con migo tantos momentos maravillosos y por que por ustedes siempre eh querido ser mejor, los quiero mucho.

A mi more, gracias por siempre estar a mi lado y apoyarme en todo momento para culminar una de mis más grandes metas, gracias por compartir alegrías y tristezas y sobre todo por permitirme ser parte de tu vida, no sé cómo pagar todo el cariño que me has brindado, gracias principalmente por tener en ti a mi mejor amigo, sólo quiero que tengas la certeza de que te quiero muchisimooooooooo, y siempre estas presente en mi mente y mi corazón.

A mis amigas Rocío, Mary, Hilda, Nely y Ana, gracias por todas las palabras de amor y todos los consejos para que no me diera por vencida cuando todo me parecía imposible e inalcanzable, gracias por ser parte de mi vida y llenarme de experiencias divertidas, espero que nuestra amistad perdure por siempre, no me queda más que darles infinitamente las gracias por haberme apoyado tanto y decirles que las quiero mucho.

A Agni, Israel, Nancy, Eduardo y Uriel, quiero que esto sirva como una muestra de agradecimiento por siempre contar con su cariño y apoyo moral, gracias por ser parte de una de las etapas más bonitas de mi vida y por luchas codo a codo para cumplir un fin común terminar nuestros estudios profesionales, gracias por ayudarme a superarme en cada momento y como

olvidar todos aquellos momentos de diversión que nos han dejado tanto, quiero que sepan que los admiro como persona pero sobretodo por los grandes profesionistas que han llegado a ser y les reitero mi gran cariño y admiración.

A Viry, gracias por ser parte de mi vida y de verdad llenarla de grandes alegrías, gracias por compartir conmigo mis tristezas y momentos desaventurados, gracias por ser una gran amiga y aguantar mis momentos difíciles, pero sobretodo doy gracias a dios por permitirme compartir contigo este triunfo solo tú sabes cuánto nos ha costado llegar hasta este momento y me llena de infinita alegría llegar de tu mano a concluir esta etapa, porque sin ti esto no sería lo mismo, espero contar con tu amistad por mucho tiempo, Te quiero mucho pollito.

A la Familia Cortés Tinajero, por adoptarme este tiempo como parte de su familia y siempre recibir de ustedes palabras de aliento, gracias por ser un gran apoyo y uno de los grandes pilares de este sueño.

A la Dra. Luisa, gracias por brindarme la oportunidad de crecer profesionalmente por todos los consejos y regaños que han logrado forjar de mi una gran mujer, quiero que sepa que la admiro profundamente y agradezco que sea usted mi ejemplo a seguir, gracias por mostrarme lo maravilloso que es el mundo de la investigación y por darme las armas para seguir superándome, le estaré agradecida por siempre y con un cariño especial.

A mis profesores, gracias por brindarme todos los conocimientos necesarios y forjar de mi una profesionista y quiero hacer constar que fue un honor conocerlos y ser su alumna.

A mi jurado, por todas las facilidades y las grandes aportaciones para este trabajo de investigación.

A la UNAM, gracias por ser mi alma mater por siempre brindar los recursos necesarios para hacer de esta la mejor institución y por brindarle a México extraordinarios profesionistas, gracias por darme la oportunidad de formar parte de la máxima casa de estudios y tener el honor de decir **por mi raza hablara el espíritu**

Agradezco al laboratorio de farmacología del miocardio - unidad de posgrados de la FES-Cuautitlán- por las facilidades brindadas para mi formación.

Agradecimientos por el apoyo al **Proyecto PAPIIT – IN224310-3** y a la **Cátedra de Investigación GVC- 20- FES Cuautitlán**.

Este trabajo se presentó en el XLIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Puerto Vallarta Jalisco.

A todas aquellas personas que no mencione pero que formaron parte de este proyecto muchas gracias

Y no me queda más que decir que: **GOOOOYA!!! GOOOOYA!!! CACHU CACHUN RA RA CACHUUN CACHUN RA RA GOOOOYA!!! ¡¡¡UNIVERSIDAD!!!**

Rocío Cárdenaz Vega

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí y darme la alegría de compartir con Él y con las personas que amo este momento de mi vida. Gracias por cuidarme, darme la fuerza para superar los momentos difíciles, por llevarme de la mano y no abandonarme nunca. GRACIAS por haberme dado a los dos ángeles más maravillosos: A MIS PADRES, ya que gracias a ellos soy la mujer que soy. Te prometo amarlos y cuidarlos por siempre!!

A mi papá, Gracias por siempre darme la confianza como padre y como amigo, gracias por cuidarme, apoyarme, comprenderme, hacerme entrar en razón cuando a veces se que es un poco difícil. Gracias por enseñarme que el trabajo, la dedicación y la honradez son siempre el mejor camino para conseguir nuestros ideales. Eres mi ejemplo de trabajo, de lucha diaria, de perseverancia, Gracias papá por siempre alentarme para que me superara y para seguirlo haciendo día a día, pero sobre todo GRACIAS por enseñarme a volar. TE AMO!!

A mi mamá, Eres la mujer que hasta el día de hoy y por toda la eternidad admirare mami, Gracias por estar siempre conmigo desde aquel 21 de febrero, gracias por todos tus cuidados, por los desvelos que se que han sido muchos, por enseñarme los valores, por estar conmigo en los buenos y malos momentos, por reír y llorar conmigo, por hacer tuyos mis triunfos y mis tropiezos, GRACIAS por siempre estar conmigo y enseñarme lo que es el amor. Te admiro por la gran fortaleza que tienes porque estos últimos meses no han sido fáciles y sé que has salido adelante por nosotros y de verdad te lo agradezco mamá. TE AMO MAMÁ.

A mi niña Sarai, Eres la personita más importante en mi vida, porque eres mucho más que mi hermana, eres mi pequeña hija. Gracias por llegar a nuestras vidas, iluminarlas y darles sentido, Gracias mi niña por estar siempre conmigo en las tristezas y las alegrías, gracias por ser tan cariñosa, cuidarme, darme consejos, permitirme que seamos cómplices, por tu confianza, Gracias porque sin saberlo me alientas a que cada día sea mejor persona esperando que puedas ver en mí no sólo a una hermana sino también a una amiga.

Gracias por estar en mi vida. TE AMO MI NIÑA POR Y PARA SIEMPRE DE CORAZÓN A CORAZÓN!!!

A mi abue Luz, No puedo ser más afortunada, ya que Diosito me dio a las dos mujeres más maravillosas a mi mami y a ti, Gracias abue por estar siempre conmigo, no tengo palabras que puedan expresar cuanto te quiero y lo importante que eres para mí, te admiro y te respeto por tu paciencia, el amor incondicional que siempre entregas, la gran fortaleza que tienes porque eres el pilar de nuestra familia y siempre sabes como mantenernos unidos Gracias por estar siempre conmigo, por cuidarme toda mi vida, porque entre tú y yo hay un lazo mucho más grande que el de abuela y nieta, tú y yo somos madre e hija.

A mi abuelo: Gracias abuelo por estar conmigo y por ayudarme siempre, por preocuparte por mí y ayudarme a medida de tus posibilidades a realizar mis sueños.

A mi tío Hüicho, No tengo palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí, desde que me cuidabas y me dabas de desayunar antes de irte a la escuela, cuando me hacías mis maquetas en el kinder ¿te acuerdas?...cuando fuiste mi chambelán a pesar de que casi no bailas, Gracias por recibirme en tu casa y escuchar mis tristezas y mis alegrías, Gracias por estar siempre ahí y ayudarme, gracias de verdad tío. Te quiero muchísimo y ¿sabes?.. Ivana y Fabrizio son muy afortunados porque no pudieron haber tenido un mejor padre aparte de guapo y cosmopolitan!!

A mi tío Jorge, Gracias tío por ayudarme a mí y a mí familia, por apoyar a mi mamá y a mí hermana cuando lo necesitan. Por tener confianza en mí y siempre alentarme en que voy a superarme y a lograr mis metas.

A Luis, Tú bien sabes que no te considero mi tío tal vez sea porque soy mayor que tú, pero si eres mi hermanito.... contigo he compartido cosas maravillosas empezando por mi abue que era la mamá de los dos, por las travesuras que hacíamos, los amigos que tenemos en común y que a algunos conocí gracias a ti. Te quiero mucho Luisito, y como dice Sar... tengo dos hermanos, Sarai y Luis.

A mi tías Flor y a Marú, Gracias porque a nosotras nos unen más que los lazos de sangre, los de la convivencia y el corazón. Gracias porque siempre

han estado cerca de mí para apoyarme, darme consejos, contarme sus experiencias y han vivido junto conmigo desde que comenzó este sueño.

A mis primos Brenda, Nay y Jorge, Gracias por hacerme reír y hacerme pasar momentos inolvidables, gracias por los desayunos, por las peleas, por todas las salidas, por aquellas noches de pelis que solo le gustan a Brenda pero que nos divierten, por esas pijamadas sin pijama. Gracias Nay por los consejos amorosos, Gracias Jorge por los licuados ja ja, Gracias Brenda por escucharme, por siempre estar ahí y claro por los carteles. Gracias a los tres, los quiero!!!

A mis amigos de la Facultad: Nancy Gracias por ser mi amiga desde aquel momento en que nos conocimos en las escaleras, Gracias por estos cinco años en donde hemos *compartido* ilusiones, decepciones, pérdidas, preocupaciones, tristezas, alegrías, sueños, conocimientos, y por supuesto chismes... y lo que nos falta. Gracias Samy por estar conmigo en los momentos de alegría pero sobre todo en los que son sombríos porque no es tan fácil que alguien te visite en el hospital y tú estabas conmigo. De verdad gracias por ser mi amiga.... Te quiero mucho!!!

A Agni, Bere, Eduardo, Israel, Julio, Mizraim, Uriel: Gracias por los momentos compartidos en la que para todos es una de las mejores etapas de la vida, Gracias por los consejos, los ánimos, las pláticas, las fiestas que sin duda dejaron grandes recuerdos. Gracias porque de alguna u otra manera son testigos de este sueño y por los esfuerzos comunes para que cada uno de nosotros logremos concluir con los estudios.

A Rocío: Nadie mejor que tú sabe lo que nos ha costado llegar hasta aquí, todos los obstáculos que se nos presentaron para poder tener esto en nuestras manos. Gracias de verdad por apoyarme y estar ahí cuando lo he necesitado. Gracias por compartir más que el trabajo, gracias por brindarme tu amistad y abrirme las puertas de tu hogar en donde encontré a otra familia. Sólo te puedo decir que fue un placer trabajar contigo

A la Dra. Luisa: Sólo puedo decirle Gracias por haberme dado la oportunidad de aprender de usted y conocer las grandes posibilidades que brinda la investigación, Gracias por enseñarme la disciplina y los frutos que dan un

arduo y constante trabajo, por sus consejos que me permiten tener la firme convicción de seguir superándome profesionalmente día con día. Por ello no me queda más que brindarle mi admiración y respeto.

A mi jurado: Gracias por las facilidades brindadas y las aportaciones para que la calidad este trabajo de investigación sea mayor.

A la UNAM: Gracias por permitirme formar parte de la comunidad cchera y posteriormente de la máxima casa de estudios, Gracias por brindarme el conocimiento, los recursos y el espíritu para poder llegar a ser una profesionista. Gracias por mantener el nombre de nuestro país muy en alto. Es un orgullo enorme poder decir que soy de sangre azul y piel y dorada. Te prometo que desde este momento honrará mi profesión dando servicio a las personas y a las instituciones que lo requieran.

Agradezco la asesoría y las facilidades brindadas a mi trabajo de tesis del Laboratorio de Farmacología del Miocardio- Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Agradecimientos por el apoyo al **Proyecto PAPIIT – IN224310-3 y a la Cátedra de Investigación GVC- 20- FES Cuautitlán.**

Este trabajo se presentó en el XLIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Puerto Vallarta Jalisco.

No me queda más que decir:

**iiiGOOYA GOOYA CACHUN CACHUN RA RA
CACHUN CACHUN RA RA
GOOYA UNIVERSIDAD!!!**

Viridiana Cortés Tinajero



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS.....3

ÍNDICE DE FIGURAS.....5

ÍNDICE DE GRÁFICAS.....6

ABREVIATURAS.....9

1) INTRODUCCIÓN.....12

2) ANTECEDENTES.....14

2.1 Sistema Cardiovascular.....14

2.2 Anatomía y Fisiología del Corazón.....16

2.3 Vascularización del Corazón.....18

2.4 Hipertensión Arterial.....19

2.5 Clasificación de la Hipertensión Arterial.....20

2.6 Fisiopatología de la Hipertensión Arterial.....20

2.7 Diagnóstico de la Hipertensión Arterial.....24

2.6.1 Factores relacionados con la Hipertensión Arterial.....21

2.8 Tratamiento de la Hipertensión Arterial.....26

2.8.1 Diuréticos.....27

2.8.2 Bloqueadores α Adrenérgicos.....29

2.8.3 Bloqueadores β Adrenérgicos.....29

2.8.4 Bloqueadores del canal de calcio.....30

2.8.5 Inhibidores de la ECA.....31

2.8.6 Bloqueadores del receptor angiotensina II (BRA).....32

2.8.7 Vasodilatadores Diuréticos.....33

2.8.8 Inhibidores adrenérgicos centrales.....33

2.9 Metabolismo del ácido araquidónico.....34

**2.10 Productos de prostaglandina endoperóxido sintasas
(ciclooxigenasas).....37**



2.11	Sistema de Prostaglandinas (PGs).....	38
2.12	Mecanismos antihipertensivos de las prostaglandinas.....	41
2.12.1	Prostaglandina, hormona antidiurética (HAD) y la excreción de agua.....	41
2.12.2	Interacción de las PGs con el sistema renina-angiotensina.....	42
2.13	Prostaglandinas Vasculares.....	43
2.14	Inhibición de la síntesis de prostaglandinas.....	44
2.15	Agonistas de los receptores adrenérgicos.....	46
2.16	Respuesta adrenérgica α_1 sobre aorta y vías de señalización.....	46
2.17	Vías de señalización de la interacción Fenilefrina-Receptor adrenérgico α_1	47
2.18	Compuestos evaluados en aorta de rata SHR.....	49
2.18.1	Compuesto LQM319 (4-tert-butil-2, 6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol).....	49
2.18.2	Captopril.....	51
2.18.3	Indometacina.....	52
2.18.4	Meloxicam	53
3)	OBJETIVO	55
3.1	Objetivo general.....	55
3.2	Objetivos particulares.....	55
4)	HIPÓTESIS	57
5)	MATERIAL Y METODOS	58
5.1	Material.....	58
5.2	Equipo.....	58
5.3	Reactivos.....	58
5.4	Material biológico.....	58



5.5 Preparación de Soluciones.....	59
5.6 Metodología.....	60
6) RESULTADOS.....	64
7) ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	80
8) CONCLUSIONES.....	85
9) REFERENCIAS.....	87
ANEXO I Datos Estadísticos.....	93
ANEXO 2 Análisis ANOVA.....	100

ÍNDICE DE TABLAS

1. Clasificación de la Hipertensión arterial.....	24
2. Algunas características de las prostaglandinas.....	40
3. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata normotensa control.....	93
4. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata normotensa previamente tratada con Meloxicam.....	94
5. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata normotensa previamente tratada con Indometacina.....	94
6. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR control.....	95



7. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Meloxicam.....	95
8. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Indometacina.....	96
9. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con el compuesto LQM319.....	96
10. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con el compuesto LQM319 + Meloxicam.....	97
11. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con el compuesto LQM319 + Indometacina.....	97
12. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Captopril.....	98
13. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Captopril + Meloxicam.....	98
14. Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Captopril + Indometacina.....	99
15. ANOVA para Normotensa Control – Normotensa tratada con Indometacina.....	101
16. ANOVA para Normotensa Control – Normotensa tratada con Meloxicam.....	102
17. ANOVA para Normotensa Control – Hipertensa tratada con Indometacina.....	104
18. ANOVA para Normotensa Control – Hipertensa tratada con Meloxicam.....	105



19. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Meloxicam.....	107
20. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Captopril + Meloxicam.....	108
21. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con LQM319 + Meloxicam.....	110
22. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Indometacina.....	111
23. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con LQM319 + Indometacina.....	113
24. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Captopril + Indometacina.....	114
25. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con LQM31.....	116
26. ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada Captopril.....	117

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Sistema Cardiovascular.....	14
2. Anatomía del Corazón.....	16
3. El aparato circulatorio. El conjunto de todos los vasos sanguíneos constituyen un aparato circulatorio doble y completo.....	18
4. La bomba de sodio y potasio controla el volumen de las eucariotas animales al regular el pasaje del sodio y del potasio.....	22
5. Elección de medicamentos.....	27
6. Mecanismo de acción de los diuréticos.....	28
7. Mecanismo de acción de los Bloqueadores Beta.....	30
8. Mecanismo de acción de los Bloqueadores de Canales de Calcio.....	31
9. Mecanismo de los Inhibidores de la ECA.....	32



10.	Metabolismo del ácido araquidónico que muestra la conversión a prostaciclina (PGX), prostaglandinas y tromboxanos.....	35
11.	Síntesis y metabolismo de prostaglandinas.....	38
12.	Función hipotética de la deficiencia de prostaglandina en la hipertensión.....	45
13.	Estructura química de la Fenilefrina.....	48
14.	Vía de señalización de la interacción Fenilefrina- receptor adrenérgico.....	49
15.	Estructura química del compuesto LQM319.....	50
16.	Estructura química del Captopril.....	51
17.	Estructura química de la Indometacina.....	52
18.	Estructura química del Meloxicam.....	53

ÍNDICE DE GRÁFICAS

1.	Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control y previamente tratada con Indometacina en aorta torácica de rata Normotensa.....	65
2.	Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control y previamente tratada con Meloxicam en aorta torácica de rata Normotensa	66
3.	Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control y previamente tratada con Indometacina y Meloxicam en aorta torácica de rata Normotensa.....	67
4.	Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control en aorta de rata Normotensa e hipertensa espontánea.....	68



5. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control y previamente tratada con Indometacina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea.....	69
6. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control y previamente tratada con Meloxicam en aorta torácica de rata hipertensa espontánea.....	70
7. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control y previamente tratada con Indometacina y Meloxicam en aorta torácica de rata SHR.....	71
8. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata Normotensa e hipertensa espontánea previamente tratada con indometacina.....	72
9. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata Normotensa e hipertensa espontánea previamente tratada con meloxicam	73
10. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina en presencia y ausencia de indometacina en aorta torácica de rata Normotensa y SHR.....	74
11. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina en presencia y ausencia de meloxicam en aorta torácica de rata Normotensa y SHR.....	75
12. Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en presencia y ausencia del compuesto LQM319 y Captopril en aorta torácica de rata SHR.....	76
13. Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en presencia y ausencia del Captopril, Captopril + Meloxicam y Captopril + indometacina en aorta torácica de rata SHR.....	77
14. Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en presencia y ausencia del compuesto LQM319, LQM319 + Meloxicam y LQM319 + indometacina en aorta torácica de rata SHR.....	78
15. Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en anillo de aorta de rata hipertensa espontánea en presencia y ausencia del compuesto LQM319, Captopril, Indometacina y Meloxicam, así como LQM319 + Meloxicam,	



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

LQM319 + indometacina, Captopril+ Meloxicam y Captopril + indometacina
en aorta torácica de rata SHR.....**79**



ABREVIATURAS

AAINE's - Analgésico Anti- inflamatorios no esteroideos

BCC - Bloqueadores del Canal de Calcio

BRA - Bloqueadores del Receptor de Angiotensina

cPLA2 - Células de la fosfolipasa tipo 2

COX₁ - Prostaglandina endoperóxido sintetasa 1

COX₂- Prostaglandina endoperóxido sintetasa 2

CCLM- Cinasa de las Cadenas Largas de Miosina

DAG- Diacilglicerol

DHP- Dihidropiridina

EGO- Examen General de Orina

ECA- Enzima Convertidora de Angiotensina

FC- Frecuencia Cardiaca

GC- Gasto Cardiaco

GTP- Guaniltrifosfato

HAD- Hormona Antidiurética

HTA- Hipertensión Arterial

IP₃- Trifosfato de inositol



LQM319- 4-tert-butil-2, 6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil)fenol

MAPcinasa- Vía de cascada de fosforilación

PA- Presión arterial

PGX- Prostaciclina

PG_s- Prostaglandinas

PGE₂- Prostaglandina Tipo E₂

PGI₂- Prostaglandina Tipo I₂

PGG₂- Endoperóxido Tipo G₂

PGH₂- Endoperóxido Tipo H₂

PF_{2α}- Prostaglandina Tipo F_{2α}

PLA₂. Fosfolipasa tipo 2

PLC- Fosfolipasa C

RVS- Resistencia Vascular Sistémica

SCV- Sistema Circulatorio Vascular



SHR- Rata Hipertensa Espontánea

TX- Tromboxano

VL- Volumen Latido



INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica, silenciosa, que puede ser controlada y se caracteriza por la elevación sostenida de la presión sanguínea en más de una medición. En México, alrededor de 30 % de la población adulta padece hipertensión arterial y cerca del 60 % de los individuos afectados desconoce su enfermedad. Esto significa que en nuestro país existen más de 15 millones de personas con este padecimiento, de las cuales un poco más de 9 millones no han sido diagnosticados.

La hipertensión arterial sistémica es un importante problema de salud pública, no sólo por su alta incidencia y prevalencia, sino por su estrecha asociación con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. (17)

La HTA es una enfermedad que afecta tanto a hombres como mujeres; si bien se ha identificado que desde los 13 años se dieron los primeros pasos de la enfermedad en aquellos que la padecen. Dicha patología está distribuida en todas las regiones del mundo, atendiendo a múltiples factores de índole económicos, sociales, culturales, ambientales y étnicos.

La prevalencia de HTA guarda estrecha relación con la edad, medio ambiente, estilo de vida, género y factores relacionados, tales como diabetes, obesidad, dislipidemias, tabaquismo y predisposición genética. Además, no sólo es la gravedad de la HTA en términos de mm Hg, sino su interacción con estos factores, lo que determina la magnitud y velocidad de progresión de daño a órgano blanco, situación que debe considerarse primordial para la indicación de un tratamiento médico racional.

En general, la HTA en sus inicios es asintomática, o bien, produce síntomas inespecíficos que difícilmente se asocian a la misma, a esto se asocia que el diagnóstico de dicha enfermedad no se logre de manera oportuna. (20, 24)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Debido a la gran incidencia de la HTA y los padecimientos que derivan de la enfermedad y considerando que nuestro país forma parte de las estadísticas mundiales en donde ésta patología afecta a millones de personas con ello surge la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas que brinden seguridad y eficacia al paciente.

El costo económico de esta enfermedad es alto, pero mayor lo es el de sus complicaciones. El costo de no tratar la hipertensión es mayor que el de su tratamiento correcto.

En el laboratorio de farmacología del miocardio de la FES -Cuautitlán se lleva a cabo la determinación de los efectos farmacológicos de diferentes compuestos con actividad antihipertensiva, promoviendo investigaciones de los estudios que nos lleven a la adquisición de resultados importantes, que beneficien a pacientes con problemas cardiovasculares, ya que de ellos dependerá la creación de medicamentos que beneficiarán la terapia farmacológica de personas que sufran de Hipertensión Arterial.

El presente proyecto tiene como finalidad obtener avances sobre el mecanismo de acción de los compuestos de la serie LQM300's los cuales han mostrado ser antihipertensivos. Uno de los más eficaces ha sido el LQM319 por lo que su efecto será comparado con el Captopril en administración simultánea con Meloxicam e Indometacina en rata SHR.

2. ANTECEDENTES

2.1 Sistema Cardiovascular

El estudio del sistema cardiovascular es de gran importancia, no sólo porque realiza en el organismo una función vital, sino también porque las enfermedades cardiovasculares constituyen en el adulto la primera causa de muerte, de ahí la necesidad de profundizar en el estudio de las estructuras que lo integran (Figura 1).

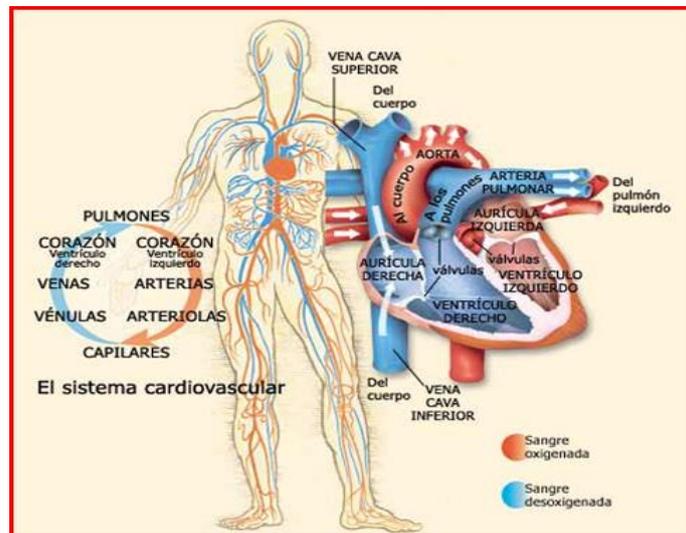
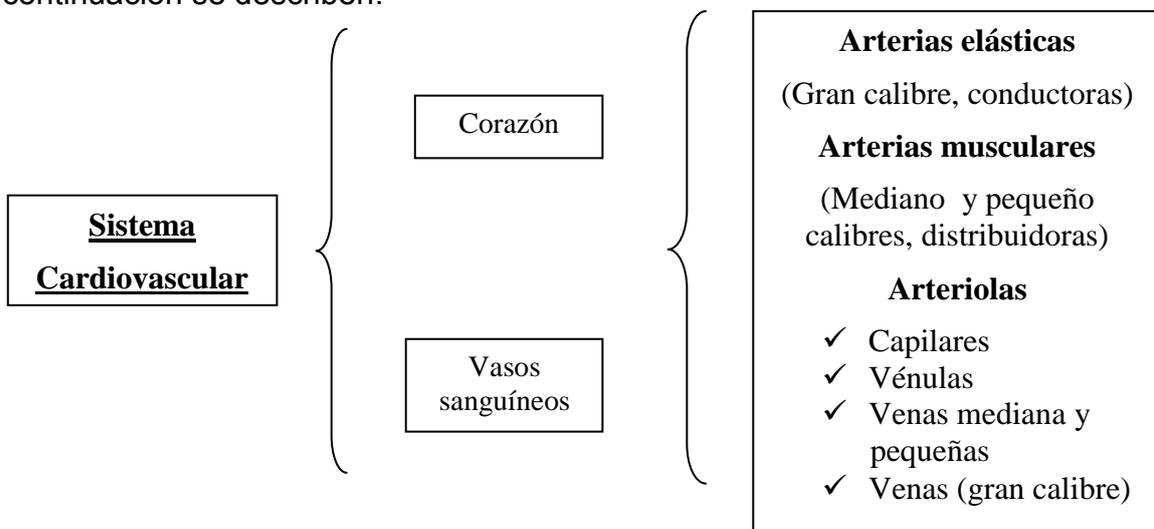


Figura 1. Sistema Cardiovascular (27)

El sistema cardiovascular (SCV) está constituido por órganos tubulares que a continuación se describen:





Los vasos sanguíneos son de variada constitución histológica y de diferentes calibres y funciones. Es por ello que es importante establecer su clasificación la cual debe tener en cuenta que en el sistema cardiovascular existen formas transicionales entre los vasos sanguíneos, por lo cual no se debe establecer estrictamente estos criterios de clasificación. ^(1, 3)

El corazón y los vasos sanguíneos muestran un plan estructural general representado por tres capas o túnicas concéntricas: una capa interna, una media y otra externa. Los requerimientos biofísicos y metabólicos en las diferentes partes del sistema difieren, por lo que en cada una de las partes del mismo, existen características relacionadas con la función que realizan, lo que modifican el plan estructural general. Así se observa que algunos de sus componentes tisulares se reducen o desaparecen, otros se acentúan y algunos de ellos son exclusivos de determinadas partes del sistema; sin embargo, se debe señalar que la estructura básica de organización concéntrica en tres capas prevalece en todas sus partes.

La descripción de la organización y de los componentes que integran las capas o túnicas del sistema, se hará partiendo de la capa más interna (íntima) que está contigua a la luz del vaso y en contacto con la sangre. ⁽⁵⁾

2.2 Anatomía y Fisiología del Corazón

El corazón se localiza en el mediastino medio, apoyado sobre el diafragma. De forma cónica, tiene inclinación de su vértice hacia la izquierda y abajo de modo que dos tercios del corazón están a la izquierda de la línea media y el vértice se sitúa a nivel del quinto espacio intercostal izquierdo en intersección con la línea medio-clavicular en donde normalmente puede ser palpable. Esta estructura es hueca y forma 4 cavidades con función de bomba: 2 aurículas y 2 ventrículos. ^(3, 6)

El volumen del corazón varía según el sexo y la edad. Tradicionalmente se ha comparado el volumen del corazón con el de un puño, pero cambia considerablemente dependiendo de si el corazón está en sístole o en diástole. El volumen total varía entre 500 a 800 mililitros, siendo más importante el volumen de eyección del ventrículo izquierdo. Su peso ronda los 275 gramos en el hombre y 250 g en la mujer.

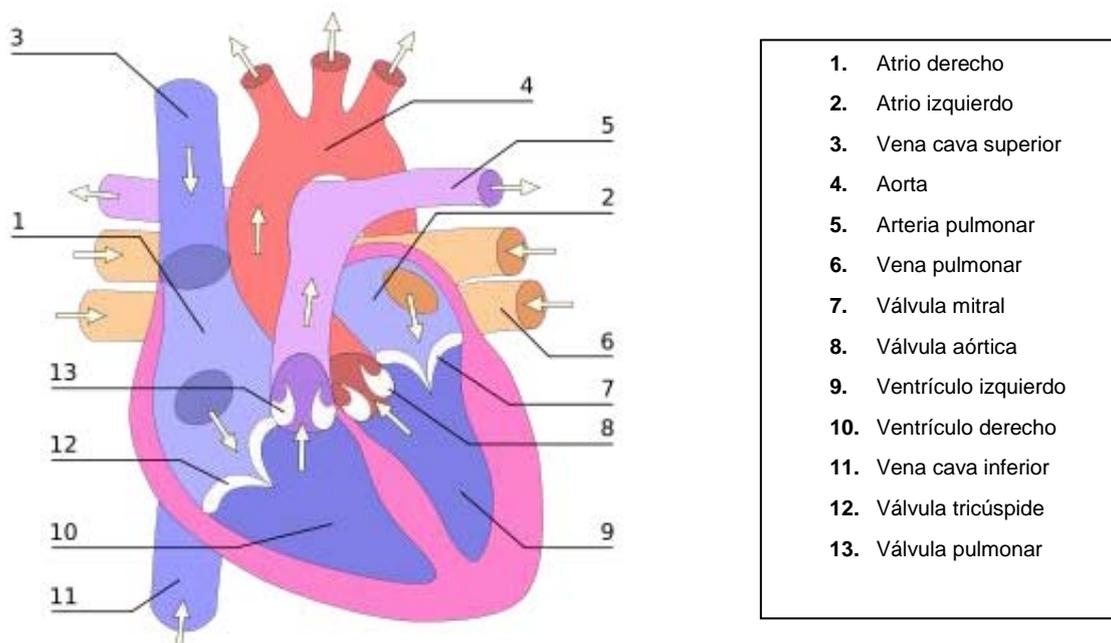


Figura 2. Anatomía del Corazón ⁽²⁷⁾



- **Válvulas:** El corazón tiene 4 válvulas bien definidas. Las **válvulas auriculoventriculares** (*tricúspide* y *mitral*) comunican a las aurículas con sus ventrículos, y las dos restantes **válvulas sigmoideas o semilunares** a los ventrículos derecho e izquierdo con las arterias pulmonar y aórtica respectivamente. Su función es mantener el flujo sanguíneo impuesto por la contracción miocárdica en un solo sentido (de aurícula a ventrículo y de ventrículo hacia la arteria).
- **Aurículas:** Son cámaras de pared delgada, ya que además de bomba, funcionan como reservorio y su vaciamiento a los ventrículos encuentra mínima o nula resistencia. De su posición en el espacio depende el *situs* del corazón, cuyo conocimiento es importante en el estudio del enfermo con cardiopatía congénita.
- **Ventrículos:** son las cámaras del corazón cuya función es bombear la sangre para la circulación sistémica a través de la válvula aórtica, en el caso del ventrículo izquierdo, y para la circulación pulmonar a través de la válvula pulmonar en el caso del ventrículo derecho.
- **Aorta:** es un conducto a través del cual la sangre impulsada desde el ventrículo izquierdo pasa y se distribuye en el lecho arterial sistémico. La aorta, además de ser un conducto con propiedades elásticas ejerce una función activa, distendiéndose durante la sístole para almacenar parte del volumen de eyección y aprovechar su capacidad de retracción elástica durante la diástole impulsando el remanente lo que garantiza el mantenimiento del flujo a la periferia durante la diástole.
- **Venas cavas:** son las dos venas mayores del cuerpo. Existe una **vena cava superior o descendente**, que recibe la sangre de la mitad superior del cuerpo y otra **inferior o ascendente** que recoge la sangre de los órganos situados debajo del diafragma. Ambas desembocan en la aurícula derecha del corazón. ^(21, 23)

2.3 Vascularización del Corazón

La circulación de la sangre se realiza mediante el concurso de los tres componentes fundamentales del sistema circulatorio:

- a) El corazón.
- b) El sistema arterial.
- c) El sistema venoso.

El corazón impulsa la sangre hacia las arterias (gasto cardiaco) en contra de una resistencia a su vaciamiento impuesta por las arteriolas (resistencias periféricas); la interacción entre ambas fuerzas genera la presión arterial (Figura 3). Estos tres factores influidos por el sistema nervioso autónomo a través especialmente de secreción adrenérgica, es lo que determina el flujo sanguíneo y la irrigación de los diversos órganos de la economía, lo cual culmina con la oxigenación tisular.

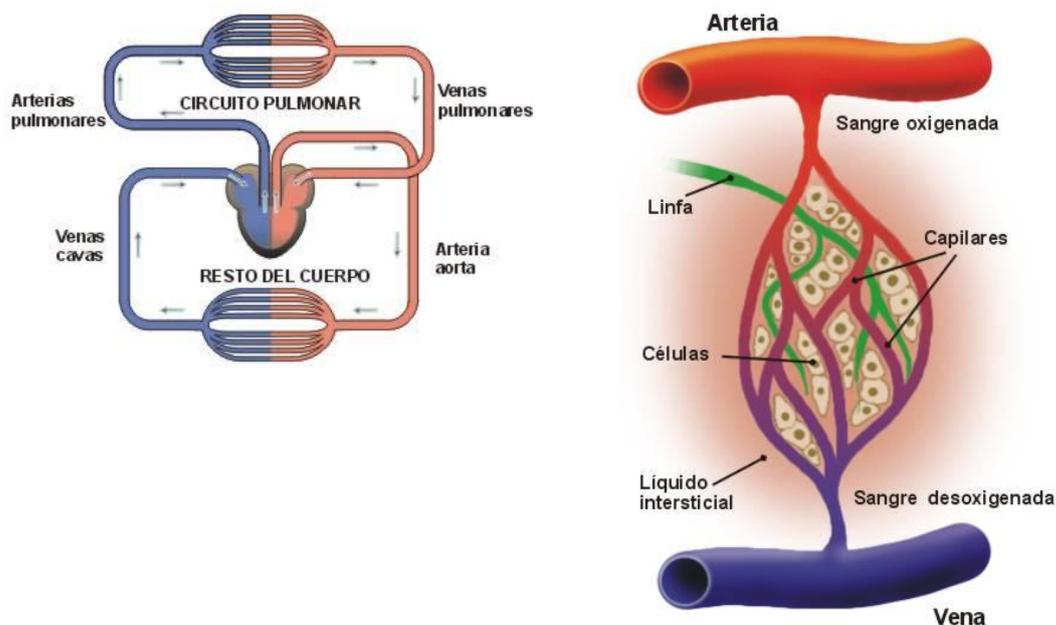


Figura 3. El aparato circulatorio. El conjunto de todos los vasos sanguíneos constituyen un aparato circulatorio doble y completo. ⁽²⁸⁾



Ya oxigenados los tejidos, el sistema venoso recoge la sangre no saturada de oxígeno y concentrada de Monóxido de Carbono (CO_2), como producto final del metabolismo celular, para llevarla en contra de la gravedad hasta el corazón; este movimiento de la sangre se denomina retorno venoso y está influido por la cantidad de sangre dentro del sistema circulatorio (volumen sanguíneo), el grado de contracción o dilatación de las vénulas (tono venoso), de la presión intratorácica, que siendo negativa ejerce una fuerza de "succión" de la sangre proveniente de las venas cavas y por fin, de la presión de llenado del ventrículo derecho. La interacción simultánea de estas fuerzas, determina la presión reinante dentro del sistema venoso o presión venosa que cuando se determina a nivel de una vena intratorácica. ^(3, 6)

2.4 Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial es la elevación de la presión arterial por arriba de las cifras consideradas como normales. La hipertensión arterial puede considerarse como una enfermedad, un síndrome o un factor de riesgo, esto se debe a que es una entidad que por sí misma puede ocasionar la muerte del paciente, tiene distintas etiologías, pero la misma fisiopatología, además es un importante factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, cardiopatía isquémica y evento vascular cerebral, todos estos trastornos son causas importantes de mortalidad y morbilidad en México. ⁽¹⁷⁾

La etiología de la hipertensión arterial esencial (HTA) es aún desconocida en alrededor de 90% de los casos; sin embargo, se han realizado logros importantes en el conocimiento de su fisiopatología, lo cual permitirá en un futuro esclarecer la o las causas que la producen y quizá establecer tratamientos más racionales e incluso medidas profilácticas específicas. ⁽¹⁹⁾



2.5 Clasificación de la hipertensión arterial

Hipertensión esencial

En esta variedad, el aumento de las cifras de presión arterial no tiene causa identificable, representa alrededor del 80% de los casos y es la que se hace referencia en este trabajo. ⁽¹²⁾

Hipertensión secundaria

Es aquella en la cual hay una causa identificable; esta variedad, cuando se diagnostica y se trata a tiempo, es potencialmente curable, corresponde del 10 a 15% de los casos de hipertensión. ⁽¹²⁾

Hipertensión sistólica aislada

Se define como cifras de presión arterial sistólica > 140 mm Hg, con cifras diastólicas normales, es común después de los 60 años de edad. ⁽³⁰⁾

2.6 Fisiopatología de la Hipertensión Arterial

La presión arterial depende de manera fundamental de dos variables: gasto cardiaco y resistencias periféricas. A su vez, el gasto cardiaco depende de la frecuencia cardiaca y el volumen latido, mientras que las resistencias vasculares dependen de manera esencial del tono vascular de las arteriolas, el radio interno del vaso es el factor aislado más determinante, debido a que incluso modificaciones mínimas de dicho radio ejercen cambios relevantes, tanto en el flujo sanguíneo como en la presión arterial (subclavia, cava superior o en la aurícula derecha misma) constituye la presión venosa central.

A continuación se analiza la participación de distintos factores, los cuales contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial. ⁽⁵⁾



2.6.1 Factores relacionados con la Hipertensión Arterial

CATIONES

► Sodio

Está bien demostrada la relación que existe entre el sodio (Na^+) en la dieta y la hipertensión arterial, el padecimiento no existe en aquellas sociedades con ingesta menor a 90 mEq diarios de Na^+ (aunque suelen ser pacientes con bajo peso corporal y consumo elevado de potasio).

El Na^+ incrementa el volumen intravascular por retener agua, se postula que a ello sigue un aumento del gasto cardíaco, el que de modo posterior se normalizaría, pero instalándose aumento de las resistencias periféricas. ⁽¹⁷⁾

► Potasio

Los efectos del K^+ sobre la presión arterial son dependientes de modo fundamental de su efecto sobre el Na^+ ; el aumento de K^+ en la dieta, condiciona mayor secreción renal de Na^+ , es por ello que en comunidades con alta ingesta de potasio tienen baja prevalencia de hipertensión arterial. ⁽¹⁷⁾

► Calcio

Por otra parte, aquellas comunidades con un consumo elevado presentan baja incidencia de hipertensión arterial, Aunque el mecanismo por el cual una mayor cantidad de Ca^{2+} en la dieta ejerce este efecto sobre la presión arterial se desconoce. ⁽¹⁷⁾

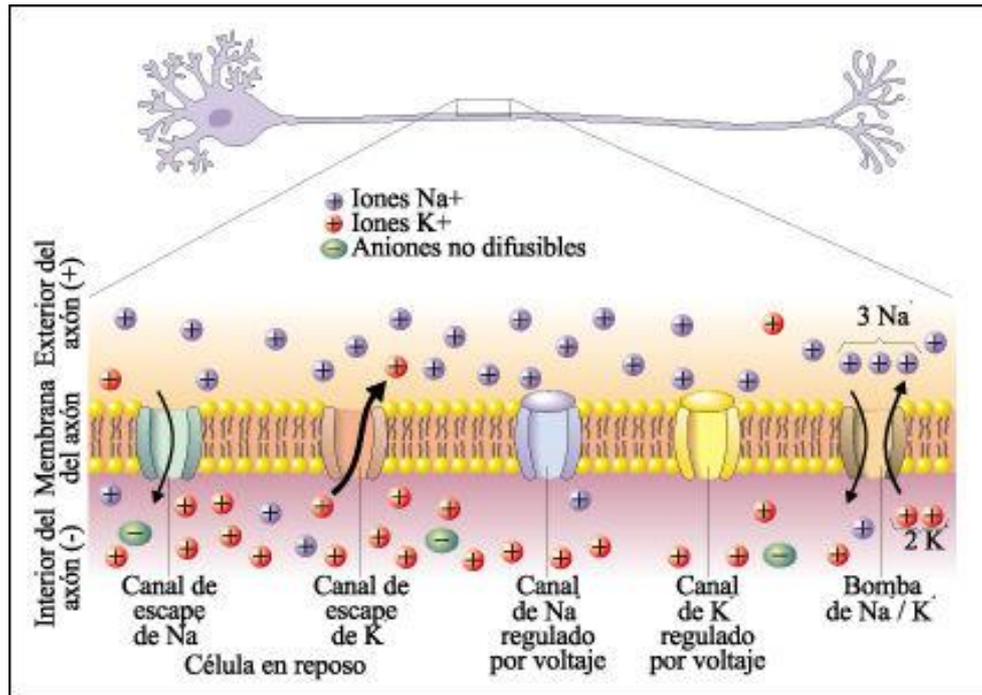


Figura 4. La bomba de sodio y potasio controla el volumen de las eucariotas animales al regular el pasaje del sodio y del potasio. ⁽²⁹⁾

PESO CORPORAL

El sobrepeso se relaciona de manera estrecha con la HTA, en particular la obesidad central con aumento de la grasa visceral.

La obesidad incrementa el gasto cardiaco, tanto por el gasto adicional que necesita el tejido adiposo extra, como porque el gasto a varios órganos, como corazón, tubo digestivo, riñones y músculo esquelético, también está aumentado. Es importante recordar que la obesidad también favorece la hipertrofia ventricular. ⁽¹⁸⁾

ESTRÉS

La presencia de agresión internalizada, no exteriorizada o ambas y la hostilidad, son comunes entre pacientes hipertensos, quienes también presentan evidencia de sobreactividad simpática.



Además del sistema simpático, se postula que los glucocorticoides y los opioides endógenos pueden estar implicados en el nexo entre estrés e hipertensión; sin embargo, no existen datos concluyentes que los involucren en dicha relación. El estrés debe ser un coadyuvante en el incremento de las cifras de presión arterial y con dificultad se cree que sea el único factor involucrado en la fisiopatología de la hipertensión arterial. ⁽¹⁸⁾

EDAD

La prevalencia de la hipertensión arterial se incrementa con la edad; se sabe que los cambios estructurales que sufren las arterias con el envejecimiento reducen la elasticidad de las mismas e incrementan su rigidez, lo cual aumenta las resistencias periféricas.

Aunado a ello, los cambios renales que condicionan pérdida de la masa renal, reducción en la depuración de agua, retención de sodio y aumento del volumen circulante, así como la disfunción endotelial que condiciona liberación de endotelina y la reducción de la síntesis de óxido nítrico (NO), son situaciones que favorecen la elevación de los valores de presión arterial. ⁽¹⁸⁾

HERENCIA

La etiología de la hipertensión arterial continúa siendo desconocida; sin embargo, diversos estudios realizados en la segunda mitad del siglo XX dejan en claro que la hipertensión arterial es una enfermedad genética poligénica en la cual interactúan factores ambientales, de ahí, la mayor frecuencia de que coexista la enfermedad entre gemelos la relación intrafamiliar y la mayor prevalencia en hijos biológicos de hipertensos que en hijos adoptivos. ⁽¹⁸⁾



2.7 Diagnóstico de la Hipertensión Arterial

Generalmente el diagnóstico se establece cuando en la visita médica se encuentra elevación de las cifras de presión arterial por arriba de 140/90 mm Hg en dos ocasiones distintas y el diagnóstico se asegura si además se encuentra signo de daño en algún órgano blanco; sin embargo, en algunas ocasiones el diagnóstico no es tan sencillo, así se ha demostrado que en el 10 al 20% de los sujetos a quienes se les encuentra cifras elevadas de la presión arterial durante la visita médica no son hipertensos; ello se debe a que el paciente puede sentir temor o aprensión de la noticia que le dará el médico después de la consulta cuando piensa que puede tener alguna enfermedad grave o peligrosa para su estado de salud o su vida. ⁽²⁾

Una vez establecido el diagnóstico se clasifica al paciente de acuerdo con sus cifras de PA como se muestra en el siguiente cuadro:

Cuadro 1. Clasificación de la hipertensión arterial ⁽¹⁸⁾

Clasificación	Sistólica	Diastólica
NORMAL	<130	<85
▪ Normal alto	130-139	85-89
HIPERTENSIÓN		
▪ Leve	140-159	90-99
▪ Moderada	160-179	100-109
▪ Grave	180-209	110-119
▪ Muy grave	>210	>120



Anamnesis en el paciente con HTA.

- Investigar ingesta de medicamentos hipertensivos como los antigripales, datos de hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, etc. que sugieran HTA secundaria.
- Interrogar acerca de síntomas que sugieran complicaciones de la HTA como retinopatía, nefropatía, enfermedad arterial periférica o cardiopatía. ⁽⁴⁾

Examen físico

- Estimar la PA
- Calcular IMC
- Medir la circunferencia abdominal (<90 cm)
- Buscar soplos vascular en cuello, corazón, abdomen, vasos ilíacos y femorales, estertores alveolares, desplazamiento del choque de la punta, arritmias, tercer o cuarto ruidos cardíacos, pulsos periféricos, edema y signos neurológicos anormales ⁽⁴⁾

Estudios complementarios para identificar la HTA y el estado general del paciente

- Concentraciones plasmáticas de glucosa
- Creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos
- Examen general de orina (EGO)
- Identificación de microalbuminuria
- Electrocardiograma de reposo para investigar hipertrofia ventricular izquierda (HVI)



- Evaluación del fondo de ojo por un servicio de oftalmología al establecer el diagnóstico y, posteriormente, de manera periódica de acuerdo al control o presencia de sintomatología ⁽²⁰⁾

2.8 Tratamiento en la Hipertensión Arterial

El tratamiento de la hipertensión debe individualizarse en base no sólo a los valores de la presión arterial sino de acuerdo al nivel de riesgo de cada paciente, para lo cual debe considerarse la relación entre los valores de la PA, los factores de riesgo cardiovascular asociados y la coexistencia de otras condiciones clínicas.

La estrategia en el manejo de la hipertensión deberá ser alcanzar la meta y los objetivos terapéuticos. Más de dos tercios de los pacientes hipertensos no logran controlarse en monoterapia y requerirán de 2 o más fármacos antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas. ⁽²⁾

Elección de los medicamentos

La elección no debe ser inmediata, con base en la rutina o en función de la publicidad. Cada vez es más claro que, en lugar de la administración sin demasiada consideración de los medicamentos de acuerdo con un protocolo e indicaciones estrictas, lo más adecuado es suministrar el fármaco adecuado al paciente. ⁽⁷⁾

La mayoría de las veces, el agente empleado por primera vez es un diuréticos según los expertos y estudios clínicos. Los diuréticos a bajas dosis son un grupo de medicamentos que reducen todas las variables clínicas relacionadas con la evolución de la hipertensión. En el siguiente lugar los bloqueadores betas han ganado cada vez más aceptaciones y se combinan con diuréticos como tratamiento de primera elección en pacientes hipertensos. En fechas más recientes los inhibidores de los ECA demostraron ser equivalentes al

tratamiento convencional (diuréticos con o sin bloqueadores beta). Los BCC de acción prolongada derivado de la dihidropidina (DHP) también fueron equivalentes al tratamiento ordinario. ^(9, 14)

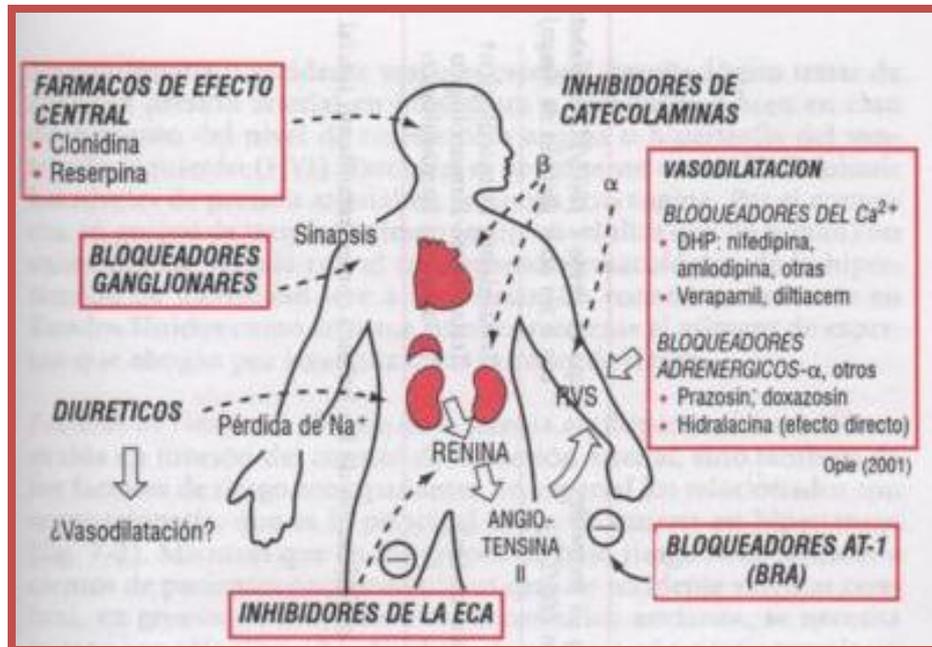


Figura 5. Los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos actúan en sitios distintos. Debido a que la hipertensión suele ser de origen multifactorial, es difícil establecer un medicamento ideal único para todos los pacientes, por lo que se prescriben casi siempre combinaciones. DHP, dihidropiridinas; RVS, resistencia vascular sistémica; AT₁, subtipo 1 de receptor de angiotensina II; BRA, bloqueadores del receptor de angiotensina. ⁽⁹⁾

2.8.1 Diuréticos

Constituyen los medicamentos más frecuentemente prescritos como tratamiento inicial de la hipertensión arterial, fueron introducidos en 1950 y a partir de entonces se les considera seguros y efectivos para combatir este padecimiento.

Este tipo de fármacos aumenta la tasa de flujo urinario, aún así, los que son útiles en la clínica también incrementan la tasa de excreción de Na^+ (natriuresis) y de aniones acompañantes, Cl^- . En el organismo, el NaCl es el principal determinante del volumen de líquidos extracelulares y casi todas las aplicaciones clínicas de los diuréticos se dirigen a reducir dicho volumen al disminuir el contenido corporal total de NaCl . ^(9, 10)

Los diuréticos debido a la pérdida de sodio, generan un aumento relativo del nivel circundante de renina, que a su vez considera la vasoconstricción mediada por angiotensina para contrarrestar el efecto hipotensor. Por lo tanto los diuréticos deben combinarse con β -bloqueadores que impiden la liberación de renina, inhibidores de la ECA que suprimen la formación de angiotensina II, bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) o bloqueadores del canal de calcio, los cuales se oponen de manera directa a la vasoconstricción inducida por los diuréticos. ⁽¹⁵⁾

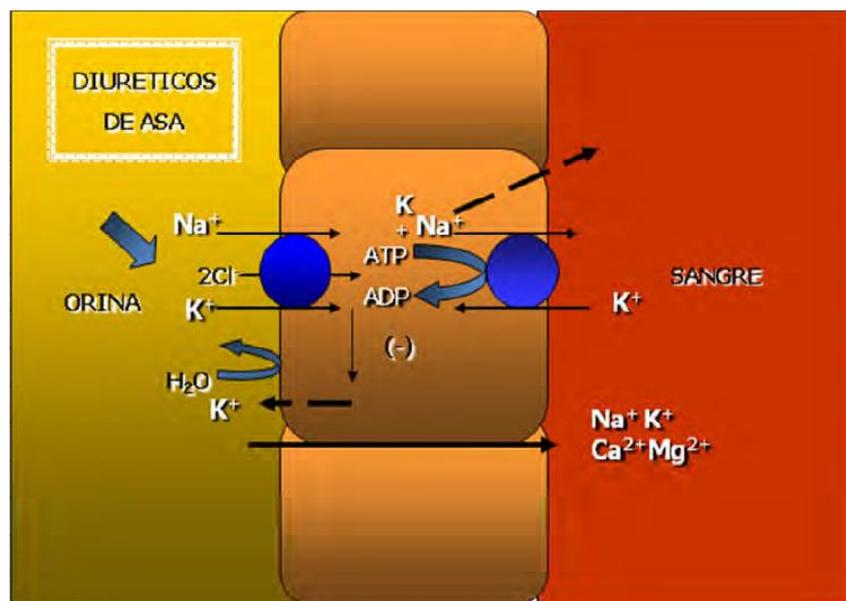


Figura 6. Mecanismo de acción de los diuréticos. Obsérvese la secuencia autolimitada, por la cual la pérdida de sodio y la disminución de la volemia estimulan la liberación de renina y favorecen la vasoconstricción. Este último efecto atenúa con el tratamiento simultáneo mediante el inhibidor de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) ⁽⁹⁾



2.8.2 Bloqueadores α adrenérgicos

De los bloqueadores del receptor alfa₁, el prazosina, terazosina y doxazosina dentro de sus ventajas se cuenta la falta de efectos adversos metabólicos o sobre perfil de lípidos y un efecto más fisiológico que los bloqueadores β para atenuar la resistencia periférica. La tolerancia, debido a retención de líquidos, puede presentarse después del tratamiento crónico con bloqueadores adrenérgicos alfa₁, lo cual requiere aumentar la dosis o añadir diuréticos. Los bloqueadores adrenérgicos alfa se pueden combinar adecuadamente con bloqueadores beta o diuréticos. ^(9, 16)

2.8.3 Bloqueadores β adrenérgicos ^(7, 9, 15)

Para el tratamiento inicial de la hipertensión sin complicaciones, se recomienda los bloqueadores β como tratamiento alternativo de los diuréticos. Además de disminuir el gasto cardiaco, los bloqueadores beta reducen la cantidad de renina. Esto es de mucha utilidad en sujetos con aumento del estímulo adrenérgico, aquellos con angina de pecho o quienes cursan el período posterior al infarto. En personas hipertensas de mayor edad, particularmente en sujetos del sexo masculino y raza blanca, los bloqueadores beta ofrecen buenos resultados y en algunos estudios se observa que al combinar bloqueadores beta con un diurético se reduce la mortalidad. ^(7, 9)

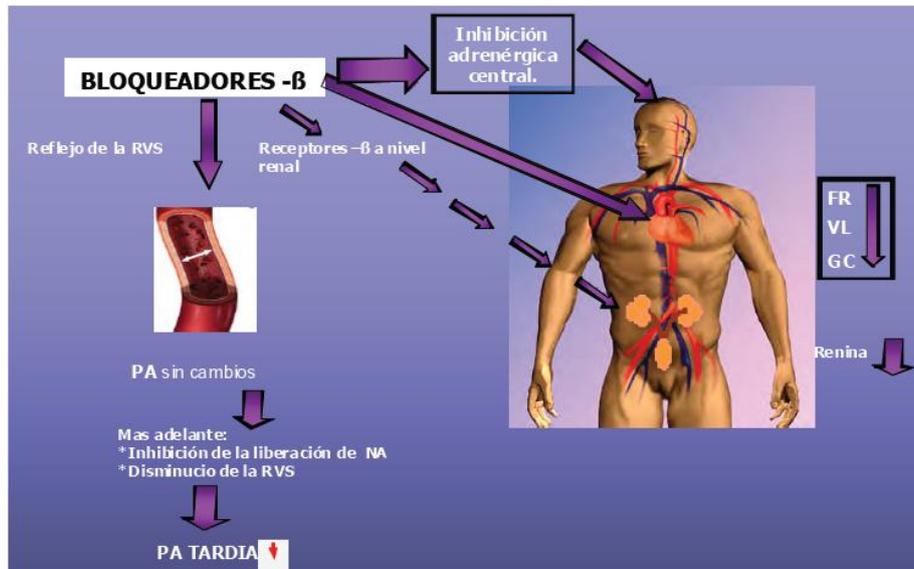


Figura 7. La disminución inicial de la frecuencia cardíaca (FC), volumen latido (VL) y gasto cardíaco (GC) no produce una reducción equivalente de la presión arterial por el aumento mediado por barorreflejo de la vasoconstricción adrenérgica alfa a nivel periférico, que incrementa la resistencia vascular sistémica (RVS). El efecto de los bloqueadores β sobre los receptores anteriores a la unión en las terminales neuronales inhibe la liberación de noradrenalina (NA), lo cual explica porque la RVS vuelve más adelante a un nivel normal. Es entonces cuando se reduce la presión arterial (PA).⁽⁹⁾

2.8.4 Bloqueadores del canal de calcio

Los bloqueadores del canal del calcio (BCC) reducen sobre todo la resistencia vascular periférica, además de tener un cierto efecto diurético inicial, principalmente en el caso de las dihidropiridinas (DHP). No se tienen evidencias de efecto inotrópico negativo en pacientes con función normal del miocardio. Como grupo, las DHP estimulan en forma refleja el sistema adrenérgico e incrementan un poco la cantidad de catecolamina en plasma, generando una elevación de la actividad de la renina plasmática causada por un efecto de contrarregulación. Los BCC distintos de la DHP tienden a disminuir el nivel de catecolamina. En la actualidad, los únicos BCC utilizados para el tratamiento de la hipertensión son los de acción prolongada.^(9, 14)

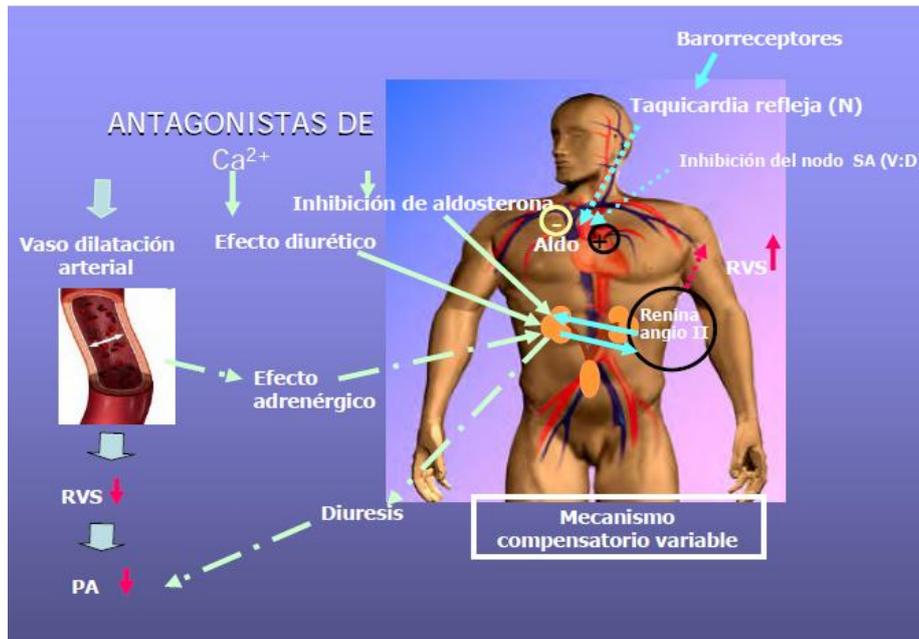


Figura 8. Los antagonistas de calcio (BCC) actúan al inducir vasodilatación arterial periférica y ejercer un menor efecto diurético. También activan mecanismos de contrarregulación, dependiendo de la estimulación de la renina y la formación de angiotensina, así como de la liberación refleja de noradrenalina. La inhibición de aldosterona evita la retención de líquidos.⁽⁹⁾

2.8.5 Inhibidores de la ECA

Los inhibidores de la ECA precipitan mínimos efectos adversos (tos), son fáciles de utilizar, tienen una curva dosis- respuesta aplanada y prácticamente carecen de contraindicaciones, salvo algunos tipos de insuficiencia renal. Se pueden combinar fácilmente con otros tratamientos y los aceptan bien los ancianos.

El captopril fue el primer inhibidor de la ECA que se conoció, pero han surgido muchos otros, casi uno por cada compañía farmacéutica. Todos estos agentes tienen efecto antihipertensivo, con pocas diferencias de importancia práctica, con excepción de su duración de acción.^(8, 9)

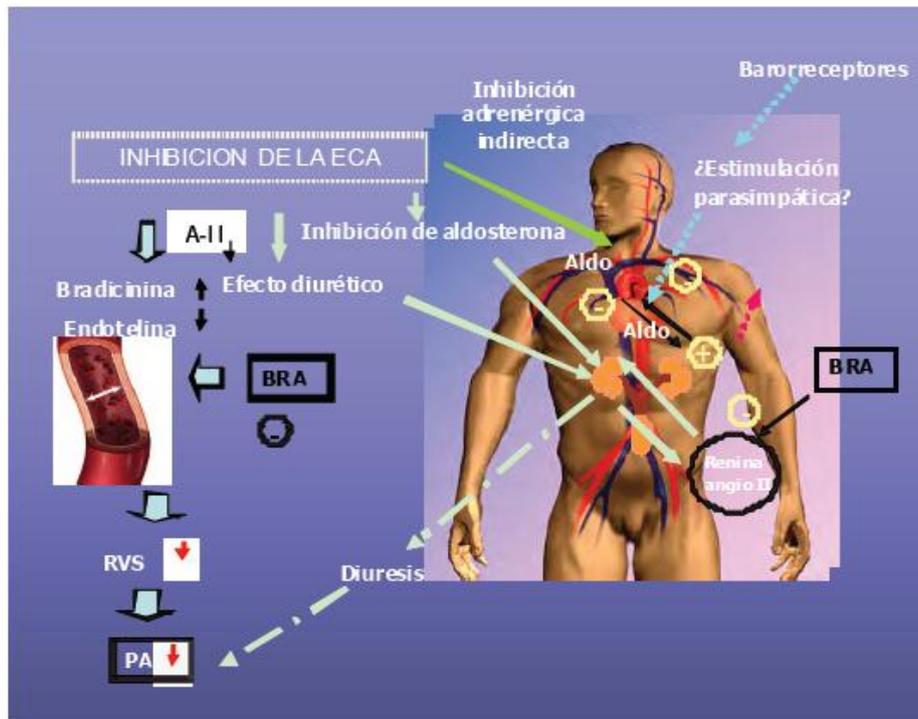


Figura 9. Posibles mecanismos de acción por los cuales los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de receptor angiotensina (BRA) podrían ejercer su efecto antihipertensivo. El principal efecto tiene lugar sobre las arteriolas periféricas, lo que produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS). La inhibición indirecta de la actividad adrenérgica favorece la vasodilatación arteriolar. La reducción del nivel de angiotensina II también produce un aumento de la formación de bradicinina y disminución de la formación de la endotelina, así como inhibición de los efectos centrales de la angiotensina II y supresión indirecta de la actividad adrenérgica. Esto difiere de la vasodilatación inducida por los bloqueadores de calcio.⁽⁹⁾

2.8.6 Bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA)

Los nuevos bloqueadores del receptor de la angiotensina II, subtipo 1 (AT₁), del cual es prototipo el losartán, se usan cada vez más en la hipertensión y están autorizados para su uso en la insuficiencia cardiaca en diversos países.



Para el tratamiento de la hipertensión está demostrado que son capaces de reducir la presión arterial con pocos efectos adversos y, en particular, nula o muy baja incidencia de tos. No hay evidencia de que tengan una capacidad demostrada para disminuir los objetivos terapéuticos más difíciles, como menor frecuencia de accidente vascular cerebral. En tanto no se cuenten con resultados de investigaciones más precisas, los BRA seguirán a la zaga de los inhibidores de la ECA. ⁽⁹⁾

2.8.7 Vasodilatadores diuréticos

Se recurre a la hidralacina como tercer fármaco estándar, cuyas ventajas se potencian y cuyos efectos adversos disminuyen con el uso simultáneo de un diurético y un inhibidor adrenérgico. Aunque es un medicamento barato se emplea aún bastante en países del Tercer Mundo. ⁽¹⁶⁾

2.8.8 Inhibidores adrenérgicos centrales

Entre los medicamentos que actúan a nivel central, la reserpina es la más fácil de utilizar a dosis tan bajas como 0.05 mg por día, con lo cual se consigue un adecuado efecto antihipertensivo y menos efectos adversos con dosis más altas. El inicio y término de su efecto es lento y se establece en varias semanas. Cuando el costo del tratamiento es fundamental, la reserpina y los diuréticos son la combinación más barata. ⁽¹⁶⁾



2.9 Metabolismo del ácido araquidónico

El ácido araquidónico es el más abundante y es probable que sea el más importante de los precursores de los eicosanoides, es un ácido graso que consiste de 20 carbonos (C20) con cuatro dobles ligaduras iniciando en la posición omega 6 que produce el ácido 5, 8, 11, 14- eicosatetranoico (designado C20:4-6).

Para que la síntesis de eicosanoide se produzca, primero el araquidonato debe ser liberado o movilizado de los fosfolípidos membranales por una o más lipasas del tipo de la fosfolipasa A₂ (PLA₂, del inglés *phospholipase A*)C.

Al menos tres fosfolipasas PLA₂ median la liberación del araquidonato de la membrana lipídica: la de las células cardiacas (cPLA₂), la del citosol y la fosfolipasa secretoria. La primera no requiere calcio, mientras que la segunda y la tercera son dependientes de éste y están involucradas, de manera más amplia, en la liberación del araquidonato (Figura 10).

La cPLA₂ participa más en la fase de estimulación por lipopolisacáridos (endotoxina), factor de necrosis tumoral y factores de crecimiento mitogénico. Se piensa que la cPLA₂ es activada por la estimulación hormonal de la fosfolipasa C, la cual promueve la activación de la membrana dependiente de Ca²⁺ y la fosforilación mediada por MAPcinasa. ^(9, 35)

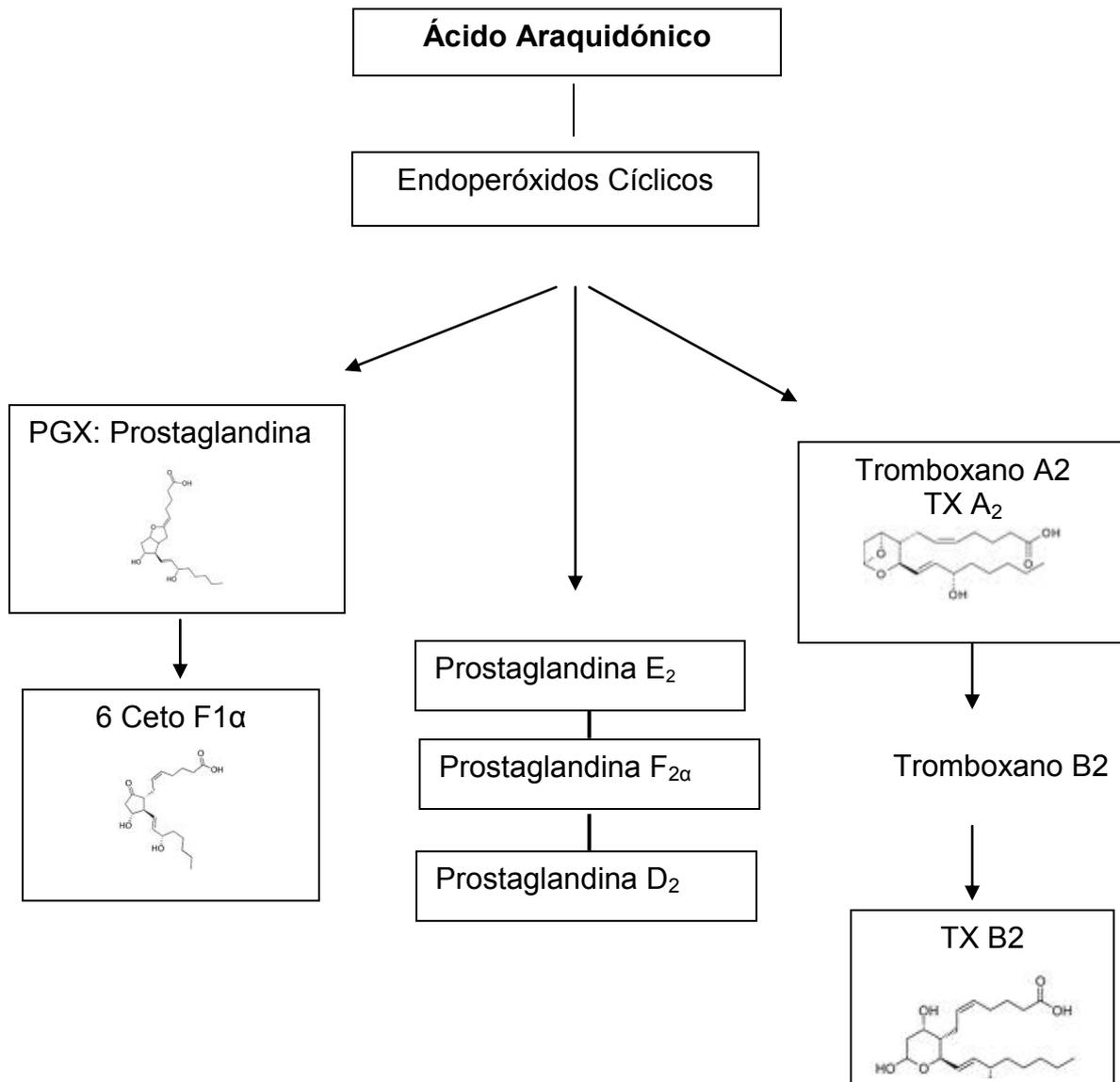


Figura 10. Metabolismo del ácido araquidónico que muestra la conversión a prostaciclina (PGX), prostaglandinas y tromboxanos. ⁽³⁵⁾

Además, el araquidonato puede ser liberado por una combinación de fosfolipasa C y digliceridolipasa. Estas vías de la lipasa están vedadas para los medicamentos antiinflamatorios corticosteroides y el mecanismo preciso es todavía incierto.



Después de su movilización, el ácido araquidónico es oxigenado por cuatro vías separadas: la ciclooxigenasa, lipooxigenasa, epoxidasa P450 y la vía del isoprostano.

Varios factores determinan el tipo de eicosanoide sintetizado:

- 1) las especies
- 2) el tipo de la célula
- 3) el fenotipo particular de la célula.
- 4) la manera en que la célula es estimulada
- 5) la naturaleza del ácido graso poliinsaturado esterificado en fosfolípidos de membranas específicas.



2.10 Productos de prostaglandina endoperóxido sintasas (ciclooxigenasas)

Las dos únicas isoenzimas relacionadas descubiertas que convierten al ácido araquidónico en prostaglandina endoperóxido son la PGH sintasa-1 (COX-1), que es expresada de manera constitutiva (p. ej., siempre está presente) y, en contraste, la PGH sintasa-2 (COX-2) que es inducible (p.ej., su expresión varía de manera notable dependiendo del estímulo). Las dos isoenzimas también difieren en la función en que la COX-1 es de distribución amplia y tiene un “manejo interno” funcional, por ejemplo, la citoprotección gástrica. Se incrementa de 2 a 4 veces después de la estimulación humoral.

En contraste, la COX-2 es en respuesta temprana e inmediata a un gen en células inflamatorias e inmunológicas, que se expresa estimuladamente de 10 a 18 veces mediante factores de crecimiento, promotores tumorales y citocinas. El lipopolisacárido (endotoxina) es muy potente.

Las sintasas son importantes porque en este paso los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ejercen sus efectos terapéuticos. ^(17, 30)

Ambas ciclooxigenasas promueven la captación de dos moléculas de oxígeno por ciclización del ácido araquidónico produciendo un endoperóxido C₉- C₁₁ hipoperóxido C₁₅. Este producto es la PGG₂, la cual es modificada de manera rápida por la molécula peroxidasa de la enzima ciclooxigenasa, al agregarle un hidroxilo en posición 15 que es esencial para su actividad biológica. Las familias análogas PGH₁ y PGH₃ y sus productos. Son derivados del ácido homo-γ- linolénico y ácido eicosapentaenoico, respectivamente.

La PGH₂ produce las prostaglandinas, el tromboxano y la prostaciclina por vías separadas. Las prostaglandinas difieren entre sí de dos maneras:



- 1) en los sustituyentes del anillo pentano (indicado por la última letra, p.ej., la E y la F en las PGE y las PGF) y
- 2) en el número de dobles enlaces en las cadenas laterales (indicado por el subíndice, p.ej., PGE₁ y PGE₂). Los seis productos de la serie de araquidonato donde importancia clínica común. ⁽³¹⁾

2.11 EL SISTEMA DE PROSTAGLANDINAS

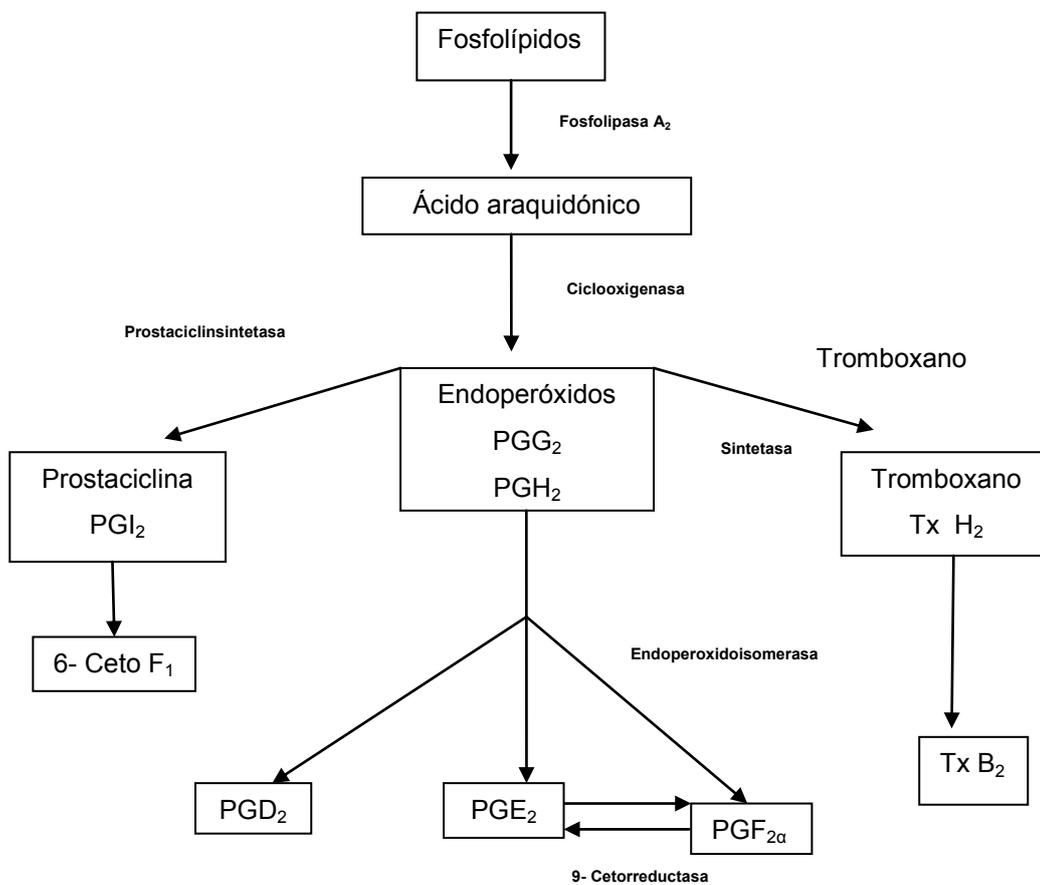


Figura 11. Síntesis y metabolismo de prostaglandinas ⁽³⁵⁾



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Las diversas prostaglandinas tienen diferentes acciones farmacológicas. La administración de PGI_2 o PGE_2 en la arteria renal provoca una intensa vasodilatación renal, con aumento del flujo sanguíneo renal y natriuresis, mientras que la administración de los endoperóxido PGG_2 y PGH_2 o tromboxano da lugar a una vasoconstricción renal y a un descenso de la formación de orina (Figura 11).

Las prostaglandinas primarias PGI_2 , PGE_2 , PGD_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$ tienen vidas medias circulatorias extremadamente cortas, probablemente inferiores a 1 min. Se convierten rápidamente, por medio de la prostaglandinohidroxilasa, en metabolitos 15- ceto- 13 y 14- deshidro, que tienen una vida media de unos 8 min.

Es probable que el metabolismo pulmonar sea el responsable de la brevedad de la vida media de estas prostaglandinas; esto parece sugerir que actúan como reguladores locales más que como hormonas transportadas en la circulación a órganos distantes.

Los niveles de prostaglandinas primarias endógenas, determinados en la circulación periférica, pueden no ser reflejo de la producción endógena total de prostaglandinas en el organismo. El índice exacto del incremento de la producción de estos compuestos se obtiene con la cuantificación de los metabolitos 15- ceto-13 y 14- deshidro en el suero o en la orina. ^(18, 35)



Cuadro 2. Algunas características de las 4 prostaglandina ⁽¹²⁾

	Sitio principal de la síntesis	Efectos sobre la presión arterial
Prostaciclina	Células endoteliales y del músculo liso	Vasodilatación
Prostaglandina E₂	Médula renal, células endoteliales y del músculo liso	Vasodilatación
Prostaglandina F₂ α	Células endoteliales y del músculo liso	Vasoconstricción
Tromboxano A₂	Plaquetas sanguíneas	Vasoconstricción

Las prostaglandinas que debemos producir en mayor cantidad en nuestro cuerpo son las **PG₁** y **PG₃**, ya que cumplen las siguientes funciones:

- Regulan el flujo de sustancias dentro y fuera de las células.
- Reducen la formación de plaquetas.
- Bajan la presión sanguínea y colesterol.
- Regulan la presión de los ojos, articulaciones y vasos sanguíneos.
- Actúan como drenadores del riñón.
- Dilatan los vasos sanguíneos.
- Regulan la división celular y pueden ayudar a prevenir el cáncer.
- Previenen inflamaciones.
- Regulan la respuesta al dolor, inflamación e hinchazón.
- Ayudan a que la insulina sea más efectiva.
- Mejoran la función de los nervios y del sistema inmunitario.
- Regulan el metabolismo del calcio.
- Previenen la salida del ácido araquidónico de las membranas de las células.
- Regulan la producción de esteroides.
- Se encargan de movilizar las grasas saturadas.



2.12 MECANISMOS ANTIHIPERTENSIVOS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Los mecanismos antihipertensivos de las prostaglandinas se realizan fundamentalmente a nivel de los vasos sanguíneos y el riñón, produciendo vasodilatación, natriuresis y diuresis en forma directa o por interacción con otros sistemas. ⁽¹⁸⁾

2.12.1 Prostaglandina, hormona antidiurética (HAD) y la excreción de agua

El efecto de la PGE₁, de inhibir la acción de la HAD sobre la permeabilidad del tubo colector fue descrito por Grantham y Cols, hace más de 15 años. La PGE₁ antagoniza el efecto que la hormona antidiurética tiene sobre el aumento de permeabilidad al agua en el túbulo colector. Este efecto se logra por inhibición de la capacidad que tiene la HAD de estimular el AMP cíclico.

El efecto que tiene la vasopresina sobre la reabsorción de agua se puede potencializar con el uso de inhibidores de las fosfolipasas o también con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. La vasopresina estimula la biosíntesis de prostaglandinas en los cultivos de células intersticiales de la médula renal.

La capacidad que tiene la HAD de aumentar la síntesis de PG constituye un mecanismo de *feedback* para contrarrestar los efectos que sobre la reabsorción del agua tiene esta hormona.

El hecho de que la estimulación de la síntesis de PG por la vasopresina se pueda inhibir usando inhibidores de fosfolipasas sugiere que su mecanismo de acción se realiza por estimulación de las PL con la subsecuente liberación de AA y formación de PG. ^(30, 35)



2.12.2 Interacción de las PG con el sistema renina-angiotensina

Está comprobado que las PG regulan la liberación de renina por el riñón al mismo tiempo que atenúan la acción vasoconstrictora de la angiotensina.

La actividad de la renina plasmática correlaciona significativamente con los niveles de PGE_2 , sugiriendo:

que el efecto de los inhibidores de las PG depende del grado de actividad en que se encuentre el sistema renina-angiotensina y prostaglandina y que los valores hemodinámicos normales son debidos a que el aumento de actividad del sistema renina-angiotensina está antagonizado por un gran incremento en la producción de PG renales (mecanismo protector), lo que hace que se mantengan los valores hemodinámicos a niveles normales; esto claramente se comprueba al inhibir la síntesis de PG.

Un aumento en la activación del sistema renina-angiotensina no produce siempre una elevación de la presión arterial a menos que los mecanismos prostaglandina-dependientes que contribuyen a la regulación de la presión arterial estén afectados. ⁽³⁵⁾



2.13 Prostaglandinas Vasculares

La formación de PG en la pared de los vasos sanguíneos representa un mecanismo intrínseco de regulación de la reactividad vascular que controla la respuesta de los vasos a la acción de las hormonas presoras y neurotransmisoras, tanto en condiciones normales como patológicas (hipertensión).

Se ha demostrado que la $PGF_{1\alpha}$ y la $PGF_{2\alpha}$ producen una ligera a moderada reducción en la presión arterial de gatos y conejos por el contrario ligera acción presora en perros y ratas.

La serie de prostaglandinas F aumenta el tono venomotor, el tono vasomotor y la contractilidad miocárdica. Sin embargo, la serie de prostaglandinas F, tiene mucha menor actividad sobre el corazón y el sistema venoso que la norepinefrina.

En contraste con los efectos cardiovasculares más bien ligeros de la serie de prostaglandinas F los compuestos de tipo E se encuentran entre las sustancias vasodilatadoras más potentes que se conocen.

Se ha visto que la PGE_1 aumenta la frecuencia cardíaca y el volumen latido, con lo cual aumenta el gasto cardíaco. El aumento del gasto cardíaco se debe en parte a un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de la contracción miocárdica como resultado de una acentuada disminución de la presión arterial. ⁽¹²⁾

Las prostaglandinas de las series A son más resistentes a la inactivación en el pulmón que los compuestos de tipo E. Sin embargo, los efectos de los compuestos de las series A y E sobre la red vascular periférica son similares.



Los compuestos de la serie A, aumentan la frecuencia cardiaca, el volumen latido, la fuerza contráctil del miocardio y el gasto cardiaco. La PGA_1 se ha usado en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los efectos de las prostaglandinas del tipo B han recibido menos atención y se pensaba que eran inactivas, debido a que tenían poco o ningún efecto sobre la presión arterial en la rata.

Sin embargo, estudios recientes muestran que la serie de prostaglandinas B, tienen acentuada actividad vasoconstrictora. Las prostaglandinas de la serie B tienen marcada actividad vasoconstrictora en la red vascular del pulmón, donde son mucho más potentes que la norepinefrina o la angiotensina.

Estos hallazgos indican que aún cuando se pueden hacer algunas generalizaciones acerca de los efectos de ciertas prostaglandinas sobre la circulación periférica, la dosis, la especie y sobre todo, el tipo de red vascular en particular, deben ser definidas previamente. ^(16, 20)

2.14 Inhibición de la síntesis de Prostaglandinas

Las PG son parte integral de sustancias endógenas del sistema diurético-vasodilatador que inhibe las influencias nerviosas y hormonales que contribuyen a la elevación de la presión arterial (Figura 12). Aquí hay que aclarar que algunos productos de la cascada del ácido araquidónico son vasoconstrictores como la $PGF_{2\alpha}$ y el TxA_2 el cual se cree que podría ser uno de los agentes responsables de la toxemia del embarazo. ⁽¹²⁾

Es de interés considerar la posibilidad del uso terapéutico de análogos estables de las PGE_2 y PGI_2 . Hay muchas condiciones clínicas que responden al tratamiento con PGI_2 como son:



2.15 Agonistas de los receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos o adrenoreceptores son una clase de receptores asociados a la proteína G, los cuales son activados por las catecolaminas adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina).

Existen muchas células que poseen estos receptores y, la unión de un agonista adrenérgico causará, por lo general, una respuesta simpaticomimética, como la reacción de pelea o huida. Por ejemplo, la frecuencia cardíaca aumentará y las pupilas se dilatarán, se movilizará la energía corporal y la sangre fluirá a órganos esenciales.

Un agonista adrenérgico es un medicamento u otra sustancia que ejerce efectos similares o idénticos a los de la epinefrina (adrenalina). Por ello, son un tipo de agentes simpaticomiméticos. Sus acciones son opuestas a las de los antagonistas adrenérgicos, es decir, los bloqueadores β y los bloqueadores α .
(10, 11)

2.16 Respuesta adrenérgica α_1 sobre aorta y Vía de señalización ⁽¹⁶⁾

Es útil clasificar las respuestas fisiológicas por estimulación adrenérgica de acuerdo con el tipo de receptor particular, ya que muchos fármacos estimulan o inhiben en forma preferencial un solo tipo de receptor.

El adrenoreceptor α_1 es un receptor acoplado a la proteína G_q y asociado al sistema de la fosfolipasa C, situado en la membrana celular, que provoca la formación de dos moduladores: el inositoltrifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG). Así, la respuesta molecular se caracteriza principalmente por el aumento y movilización de Ca^{2+} intracelular, el calcio se fija a continuación a la calmodulina, y la consecuencia de esto es una activación de la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (CCLM), lo cual origina una contracción del



músculo liso vascular, así como el incremento en la resistencia periférica y la tensión arterial.

Los fármacos adrenérgicos actúan sobre los receptores que estimulan la noradrenalina o la adrenalina. Algunos agentes adrenérgicos logran su efecto al activar de forma directa el receptor adrenérgico y se denominan simpaticomiméticos. ⁽¹⁶⁾

2.17 Vía de Señalización de la interacción Fenilefrina-Receptor adrenérgico α_1

Los fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico pueden ser estimulantes por acción directa o indirecta sobre los receptores. Los estimulantes por acción directa son los adrenérgicos α (Fenilefrina, noradrenalina), los cuáles reproducen los efectos de la estimulación simpática.

La fenilefrina es un potente vasoconstrictor que posee efectos simpaticomiméticos tanto directos como indirectos. El efecto dominante es el de agonista α -adrenérgico. A las dosis terapéuticas, este fármaco no tiene actividad sobre los receptores β -adrenérgicos cardíacos, aunque estos receptores pueden ser activados si se administran grandes dosis.

La fenilefrina no estimula los receptores β -adrenérgicos de los bronquios o de los vasos sanguíneos periféricos (receptores β_2). Los efectos α -adrenérgicos resultan de la inhibición del AMP-cíclico a través de una inhibición de la adenilato-ciclase, mientras que los efectos β -adrenérgicos son el resultado de la activación de esta enzima. ⁽⁴⁾

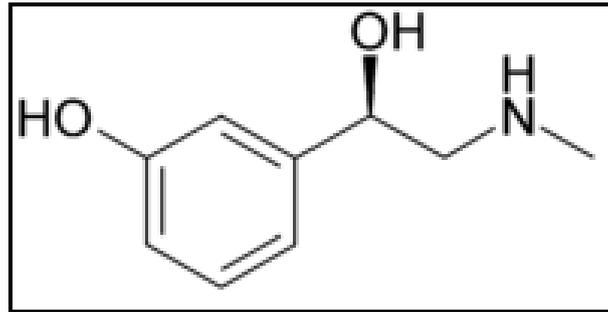


Figura 13. Estructura química de la Fenilefrina ⁽²⁴⁾

Los efectos indirectos se deben a la liberación de norepinefrina de sus depósitos en las terminaciones nerviosas. El receptor activado inicia entonces la síntesis de segundos mensajeros que desencadenan señales intracelulares.

La liberación de calcio de los depósitos intracelulares es medida por otro segundo mensajero el inositol 1, 4,5- trifosfato (IP₃), que es producto de la hidrólisis del lípido de la membrana fosfatidilinositol 4, 5- bifosfato (PIP₂), dicha reacción es catalizada por una fosfolipasa C (PLC).

Tres familias de PLC cada una con miembros homólogos, reaccionan a tres vías diferentes de transducción de señales (señalización). Las PLC de tipo β (no hay PLC de tipo α) son estimuladas por la familia G_q de proteínas G y en algunos miembros, por las subunidades β - γ y la proteína G. Las PLC de tipo γ son activadas por la fosforilación de los residuos de tirosina y por ello, activadas por las cascadas de tirosincinasa, que a su vez son activadas por receptores en la superficie celular.

Los iones de calcio regulan la actividad celular por la interacción con mediadores proteínicos, y entre los ejemplos sobresalientes están la proteincinasa C y la calmodulina. La primera de éstas a semejanza de su homóloga dependiente de AMPc, posee innumerables sustratos, incluso proteínas que intervienen en otros sistemas de señalización. La activación de la proteincinasa C por el ion de calcio es potenciada por diacilglicerol, el otro

segundo mensajero producto de la reacción catalizada por fosfolipasa C que libera IP₃.⁽¹⁵⁾

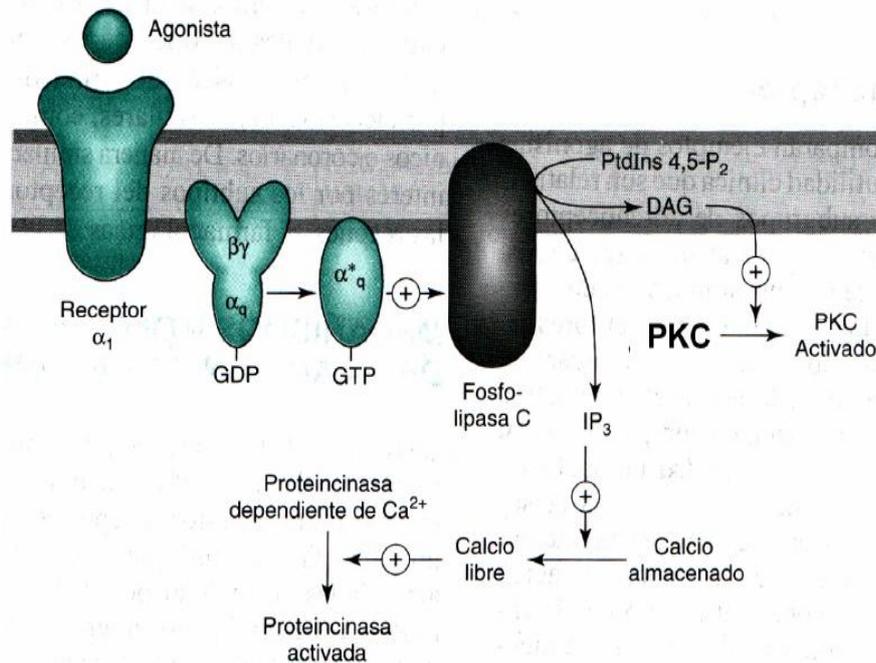


Figura 14. Vía de señalización de la interacción Fenilefrina- receptor adrenérgico. Cuando el agonista se fija al receptor, se activa la proteína G que tiene 3 subunidades (α, β, γ) y provoca que el guaniltrifosfato (GTP) se una a la fosfolipasa C la cual lleva un aumento intracelular de los segundos mensajeros IP₃ y DAG, lo que da como resultado final la contracción vascular.⁽¹¹⁾

2.18 Compuestos evaluados en aorta de rata SHR

2.18.1 Compuesto LQM319 (4-tert-butil-2, 6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol)

En el año de 1979 en la República de China por un grupo de investigación mientras examinaba las propiedades contra la malaria de derivados de la Febrifugina. Los investigadores notaron que la changrolina era efectiva como agente antiarrítmico. Poco tiempo después, Strout y su grupo de colaboradores estudiaron la estructura de la changrolina buscando las diferencias estructurales con los agentes antiarrítmicos de dicha época. Su trabajo consistió en modificar sistemáticamente la molécula para demostrar qué parte de ésta última era necesaria para mostrar la actividad antiarrítmica. Estos



acontecimientos aportan las bases para que el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Posgrados de La Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, inicien el diseño y síntesis de compuestos mediante la reacción química entre un fenol sustituido, un aldehído más una molécula de morfolina o tiomorfolina, obteniendo así una serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos.

En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio de la actividad biológica del compuesto Tiomorfolínico con clave LQM319 dentro del Laboratorio de Farmacología del Miocardio, a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar de la misma entidad académica, al ser probados en modelos in vivo (rata Wistar normotensa e Hipertensa Espontánea).

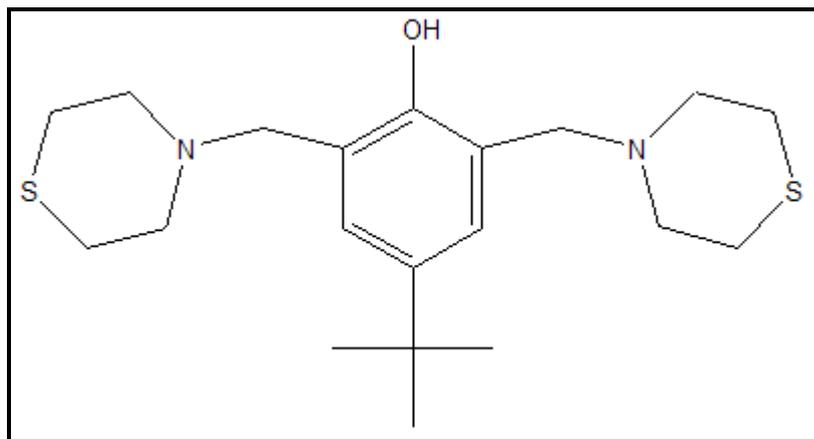


Figura 15. Estructura química del compuesto LQM319 (4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol) ⁽¹¹⁾

2.18.2 Captopril

Los efectos beneficiosos del captopril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca parecen resultar fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina- aldosterona, que actúa bloqueando la proteína peptidasa del centro activo de la misma produciendo una reducción de las concentraciones séricas de angiotensina II y aldosterona. Sin embargo no



existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco.

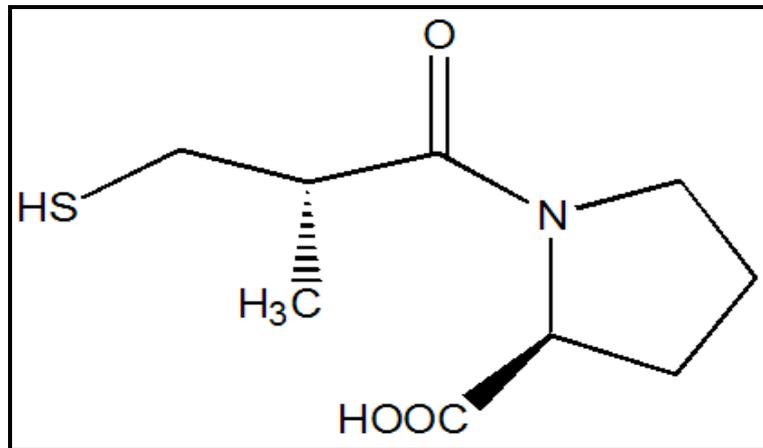


Figura 16. Estructura química del Captopril ⁽²⁴⁾

Los efectos de reducción de la presión sanguínea de captopril y de los diuréticos tiazídicos son aditivos. El descenso de tensión arterial es el mismo en posición supina que en decúbito.

El captopril está indicado en el tratamiento de la hipertensión. El captopril es eficaz solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos tiazídicos. Antes de iniciar el tratamiento con el captopril deben considerarse: el tratamiento antihipertensivo reciente, las cifras tensionales, la restricción de sal en la dieta y otras situaciones clínicas.

El captopril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (por ejemplo, pacientes que hayan presentado angioedema durante la terapia con cualquier IECA). ^(13, 24)

2.18.3 Indometacina

Es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo derivado del indol metilado relacionado con el diclofenaco, actúa inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa, una de los dos enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico.

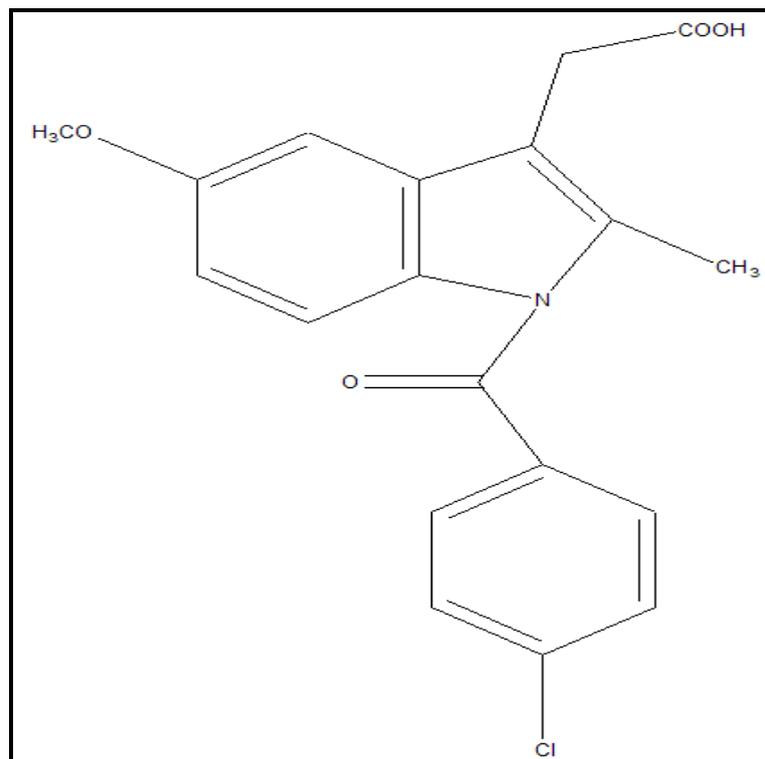


Figura 17. Estructura química de la Indometacina ⁽²⁶⁾

La indometacina se absorbe de manera rápida ($t_{m\acute{a}x} = 2$ horas) y casi completa (90% en 4 horas) por vía oral, y se une en un 90% a las proteínas del plasma sanguíneo. Presenta un importante fenómeno de recirculación enterohepática, lo que explica la variabilidad de su vida media plasmática (1-6 horas). Se distribuye por todo el organismo y en el líquido sinovial alcanza concentraciones similares a las del plasma sanguíneo en 5 horas. ⁽⁵⁾



La actividad de la indometacina se logra por su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la síntesis de prostaglandinas. El efecto es más intenso sobre la COX-1 que sobre la COX-2, lo que explica sus efectos secundarios son dolor de cabeza, mareos y alteraciones digestivas como náuseas, vómitos, diarrea, dolor y abdominal.

Algunos medicamentos que interaccionan con la indometacina son: antihipertensivos antagonistas de la angiotensina convertasa (captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, lisinoprilo, perindoprilo), antiácidos (hidróxido de magnesio y de aluminio), antidiabéticos orales (tolbutamida), betabloqueantes (atenolol, propranolol), bupivacaína, cimetidina, digoxina, diuréticos (furosemida, torasemida, triamtereno), haloperidol y fenilpropanolamina entre otros. ⁽²⁶⁾

2.18.4 Meloxicam

Pertenece a una familia de anti-inflamatorios no esteroídicos (AINE's) a la que también pertenecen el piroxicam y el isoxicam. El meloxicam está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis y también se usa como analgésico para aliviar el dolor ligero a moderado.

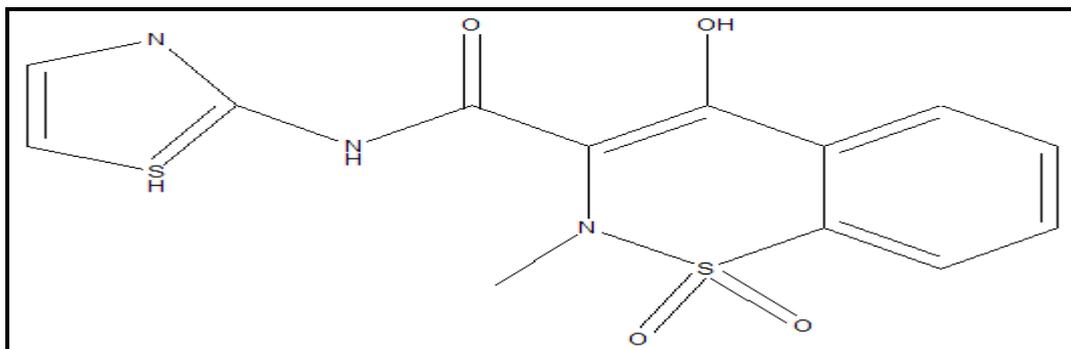


Figura 18. Estructura química del Meloxicam ⁽²⁶⁾



Mientras que la COX-2 favorece la síntesis de mediadores de la inflamación y del dolor, la COX-1 interviene en la síntesis de prostaglandinas que parecen tener un efecto beneficioso sobre la mucosa gástrica y la función renal. El meloxicam es más selectivo hacia la COX-2 que la indometacina, pero menos que los inhibidores selectivos de esta enzima como el celecoxib o el rofecoxib.

El meloxicam puede inducir un edema periférico y retención de fluidos, recomendándose precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca, retención de fluidos o hipertensión. (6, 25)



3. Objetivo General

Determinar el efecto en la actividad vascular de la interacción del compuesto LQM319 y Captopril con un inhibidor de la COX-1 (indometacina) y un inhibidor de la COX-2 (meloxicam) mediante la realización de las Curvas Concentración– Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata hipertensa espontánea (SHR)

3.1 Objetivos Particulares

- Aprender el uso del equipo de obtención de datos fisiológicos mediante el software ACQ 381 Acknowledge
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata Normotensa
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata Normotensa previamente tratadas con Indometacina
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata Normotensa previamente tratadas con Meloxicam
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con Indometacina
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con Meloxicam
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con LQM319



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con LQM319 e Indometacina
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con LQM319 y Meloxicam
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con Captopril
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con Captopril e Indometacina
- Realizar las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con Captopril y Meloxicam



4. Hipótesis

Sabiendo que las prostaglandinas regulan el sistema renina- angiotensina manteniendo la presión arterial en valores normales así como la actividad vascular, se espera que al administrar el Captopril y el LQM319 se observe un efecto vasodilatador aumentado por lo que al administrarlos junto con un inhibidor de COX-1 (Indometacina) y un inhibidor de COX-2 (Meloxicam) este efecto se verá reducido.



5. Material y Métodos

5.1 Material

Material de Laboratorio

- Piseta
- Jeringas de insulina 1 ml
- Caja petri
- Viales ámbar
- Micropipeta Wilson Pipetman de 100 y 1000 μ L
- Hilo seda 4/0
- Estuche de disección

5.2 Equipo

- Balanza granataria para animales (OHAUS 0.1 -2610 g)
- Balanza analítica (Sartorius, BL60S 0.1 mg-60 g)
- Termómetro Widder
- Baño PolyScience 801 (0-150 °C)
- Computadora integrada con el software ACQ381 KNOWLEDGE

5.3 Soluciones y Reactivos

- Solución de Krebs (2.0 L)
- Carbógeno (PRAXAIR: 95 % O₂ y 5 % CO₂)
- Pentobarbital sódico (63 mg/mL)
- Ácido clorhídrico (0.01 N)
- Buffer de Fosfatos (PH: 7.8)

5.4 Material biológico

- Ratas Hipertensas espontáneas (SHR) machos de 9 a 11 meses con un peso de 250 a 400 g

Compuestos obtenidos del laboratorio de Química Médica, unidad de posgrado

- LQM 319



Fármacos utilizados

- Indometacina
- Meloxicam
- Captopril

5.5 Preparación de Soluciones

Preparación de Indometacina: Una vez teniendo el peso de los animales obtener el peso promedio, calculando la dosis del compuesto a 1mg/Kg disolviendo esta cantidad en 0.8 mL de buffer de fosfatos pH = 7.8.

Preparación de Meloxicam: Una vez teniendo el peso de los animales obtener el peso promedio, calculando la dosis del compuesto a 1mg/Kg disolviendo esta cantidad en 0.8 mL de agua destilada.

Preparación de compuesto LQM319: Una vez teniendo el peso de los animales obtener el peso promedio, calculando la dosis del compuesto a 1mg/Kg disolviendo esta cantidad en 0.1 mL de HCl 0.1N llevando a un volumen final de 0.8 mL de SSF.

Preparación del Captopril: Una vez teniendo el peso de los animales obtener el peso promedio, calculando la dosis del compuesto a 1mg/Kg disolviendo esta cantidad en 0.8 mL de SSF.



5.6 Metodología

Preparación de la Solución de Krebs. Es una solución compuesta de diferentes sales como NaCl, Dextrosa, NaHCO₃, KCl MgSO₄·7H₂O KH₂PO₄, CaCl₂·2H₂O, Ca-Na-EDTA, en cantidades específicas que nos permiten mantener a nuestra muestra en las cámaras de tejidos aislados en condiciones fisiológicas en la siguiente tabla mostramos las proporciones de dichas sales para la preparación de 1litro.

REACTIVO	1 LITRO
NaCl	6.9 g
Dextrosa	2.1 g
NaHCO ₃	2.1 g
KCl	0.35 g
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.29 g
KH ₂ PO ₄	0.16 g
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.37 g
Ca-Na-EDTA	0.01 g

Disuelve cada uno de los reactivos en H₂O destilada y agregarlos en un matraz

Nota: se recomienda que el CaCl₂ se agregue hasta el final ya que puede precipitar los demás reactivos.

Obtención de la aorta torácica de rata. Se realiza el marcado y el pesado correspondiente de cada rata para experimentación, se prosigue a anestésiar a las ratas con pentobarbital sódico [63 mg/ml] a una dosis de 45 mg/Kg teniendo la precaución de llevar el volumen de la jeringa hasta 0.5 mL con solución de Krebs. Se procede dejar expuestos y visibles los órganos internos correspondientes a la cavidad torácica de la rata, extrayendo el corazón y



pulmones a modo de poder visualizar la aorta que se encuentra pegada en la columna vertebral, cortando la aorta con el mayor cuidado posible y colocarla en una caja petri con solución de Krebs, con mucho cuidado identificar las partes torácica y abdominal de la misma, retirar con ayuda de unas tijeras el exceso de grasa y tejido conjuntivo que la recubren, dejando la aorta lo más limpia posible. Dividir en segmentos de 3 mm aproximadamente cada porción de aorta extraída

Montaje de anillos de aorta en la cámara de tejidos aislados. Se realiza el encendido del equipo colocando el baño de agua a una temperatura de 37 °C, revisar que las pinzas de paso permanezcan cerradas para proceder a llenar el matraz de bola de doble fondo con solución de Krebs e introducir la manguera de alimentación de gas carbógeno (95% O₂ y 5% de CO₂)

Se lava cada una de las cámaras de tejidos aislados con solución de Krebs una vez lavadas llenarlas con la misma solución hasta la marca de 10 mL y oxigenarlas con gas carbógeno. Colocar los anillos de aorta mediante hilo seda de 4/0 el cual se amarra en ganchos de acero inoxidable, colocando la aorta en estos ganchos y los hilos se amarran a los tensores del equipo, esto nos permite la conexión de la aorta a la cámara de tejido aislado

Manejo del Software ACQ 381 Acknowledge. Se realiza el encendido de la computadora y se procede a abrir este programa. Abrir en , posteriormente la carpeta de aorta realizando uso de los comandos → → → → , se observa un recuadro de los valores de tensión de las preparaciones de aorta de las diferentes cámaras, las cuáles se identifican por números y colores de izquierda a derecha. Se ajustan los valores de tensión a 3 g manualmente y finalmente se oprime el botón , para dar inicio al experimento.



Realización de las Curvas Concentración- Respuesta Acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata Normotensa y SHR. Se preparan 9 soluciones de Fenilefrina de 1 mL cada una de concentración 10^{-14} , 10^{-13} , 10^{-12} , 10^{-11} , 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} y 10^{-6} M. Una vez estabilizadas las preparan por una hora adicionar a cada cámara 1 mL cada concentración de Fenilefrina dando un espacio de 3 min entre cada concentración hasta observar el máximo efecto

Realización de las Curvas Concentración- Respuesta Acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata Normotensa y SHR previamente tratadas con Indometacina. A las ratas se administra 1mg/Kg I.M de Indometacina 24 horas previas a la experimentación, transcurrido este tiempo se disecciona la aorta y se realiza la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina.

Realización de las Curvas Concentración- Respuesta Acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata Normotensa y SHR previamente tratadas con Meloxicam. A las ratas se administra 1mg/Kg I.M de Meloxicam 24 horas previas a la experimentación, transcurrido este tiempo se disecciona la aorta y se realiza la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina.

Realización las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con LQM319 y Captopril. A las ratas SHR se administra 1mg/Kg I.M del compuesto LQM319 durante 5 días, posteriormente se disecciona la aorta y se realiza la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina. Así mismo se realiza con el Captopril (1mg/Kg I.M / 5 días).



Realización las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con LQM319 + Indometacina y Captopril + Indometacina. A las ratas SHR se administra 1mg/Kg I.M del compuesto LQM319 durante 5 días y 24 horas previas a la experimentación se administra la Indometacina 1mg/Kg I.M, transcurrido este tiempo se disecciona la aorta y se realiza la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina. Así mismo se realiza con el Captopril (1mg/Kg I.M / 5 días).

Realización las Curvas Concentración – Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR previamente tratadas con LQM319 + Meloxicam y Captopril + Meloxicam. A las ratas SHR se administra 1mg/Kg I.M del compuesto LQM319 durante 5 días y 24 horas previas a la experimentación se administra la Indometacina 1mg/Kg I.M, transcurrido este tiempo se disecciona la aorta y se realiza la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina. Así mismo se realiza con el Captopril (1mg/Kg I.M / 5 días).



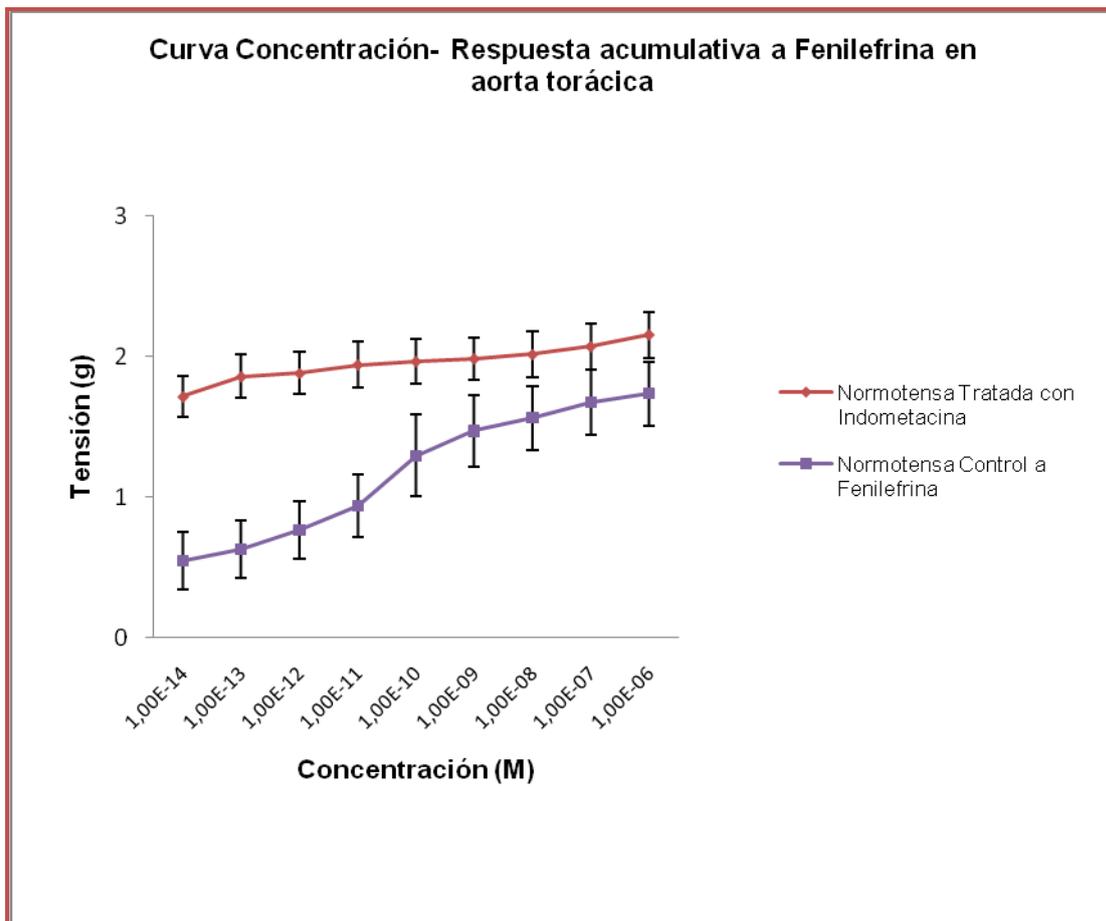
6. RESULTADOS

En estudios anteriores se ha demostrado que el compuesto LQM319 tiene actividad antihipertensiva, el cual se evaluó mediante la realización de las curvas Concentración- Respuesta acumulativa a *Fenilefrina* en aorta de rata hipertensa espontánea previamente tratada con antihipertensivos como lo es el compuesto *LQM319* y *Captopril* donde se produce un efecto vasorrelajante del músculo liso vascular.

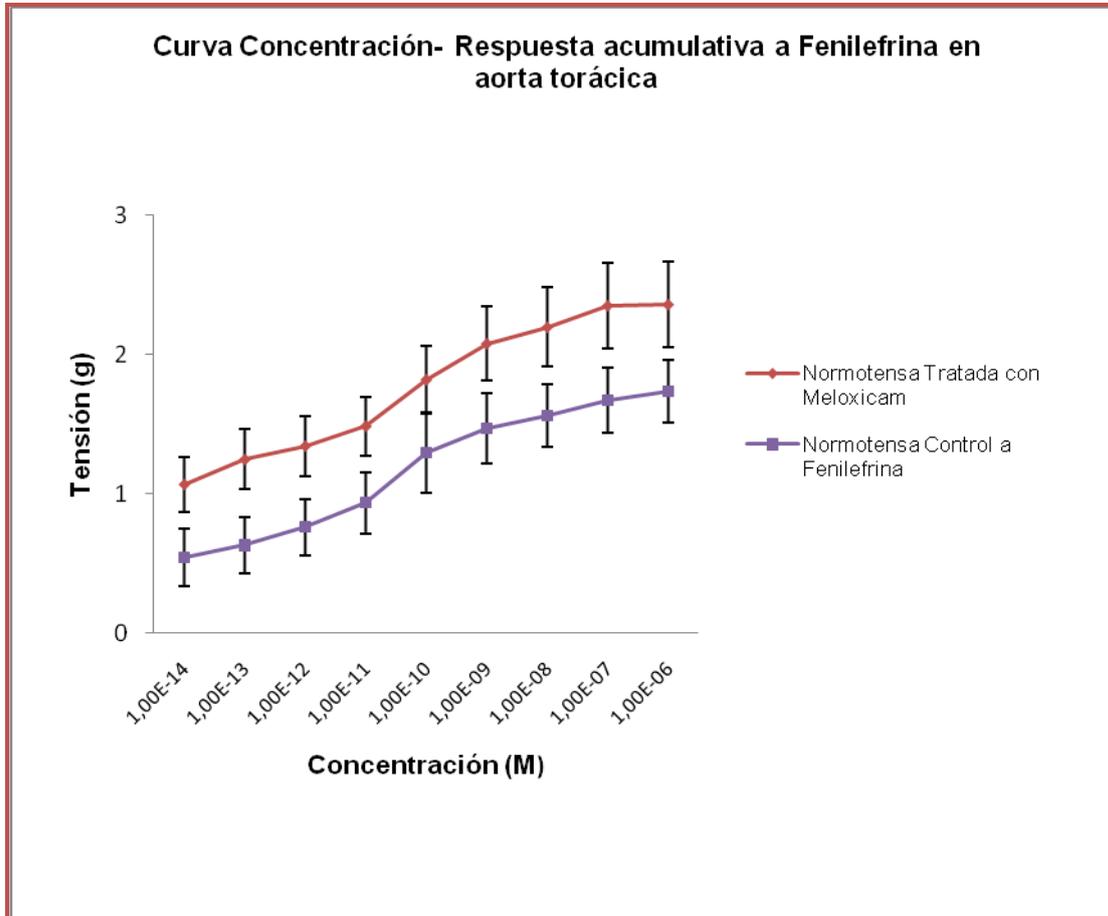
En este estudio valoramos la participación de 2 inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, uno vía inhibición COX-1 mediante la administración de Indometacina y la otra inhibición COX-2 por la administración de Meloxicam. Estos efectos fueron observados en aorta de rata hipertensa espontánea.



En las Gráficas 1 y 2 se muestra las curvas concentración- Respuesta en presencia y ausencia de los inhibidores de la COX-1 y COX-2, respectivamente claramente se observa que al inhibir la actividad de estas enzimas se obtiene un aumento significativo de la contracción del músculo liso vascular. Determinando que en la inhibición de COX-1 el efecto vasoconstrictor del anillo de aorta de rata Normotensa es mayor a concentraciones de 10^{-10} M. Mientras que con inhibición COX-2 es gradual el aumento en la vasoconstricción.

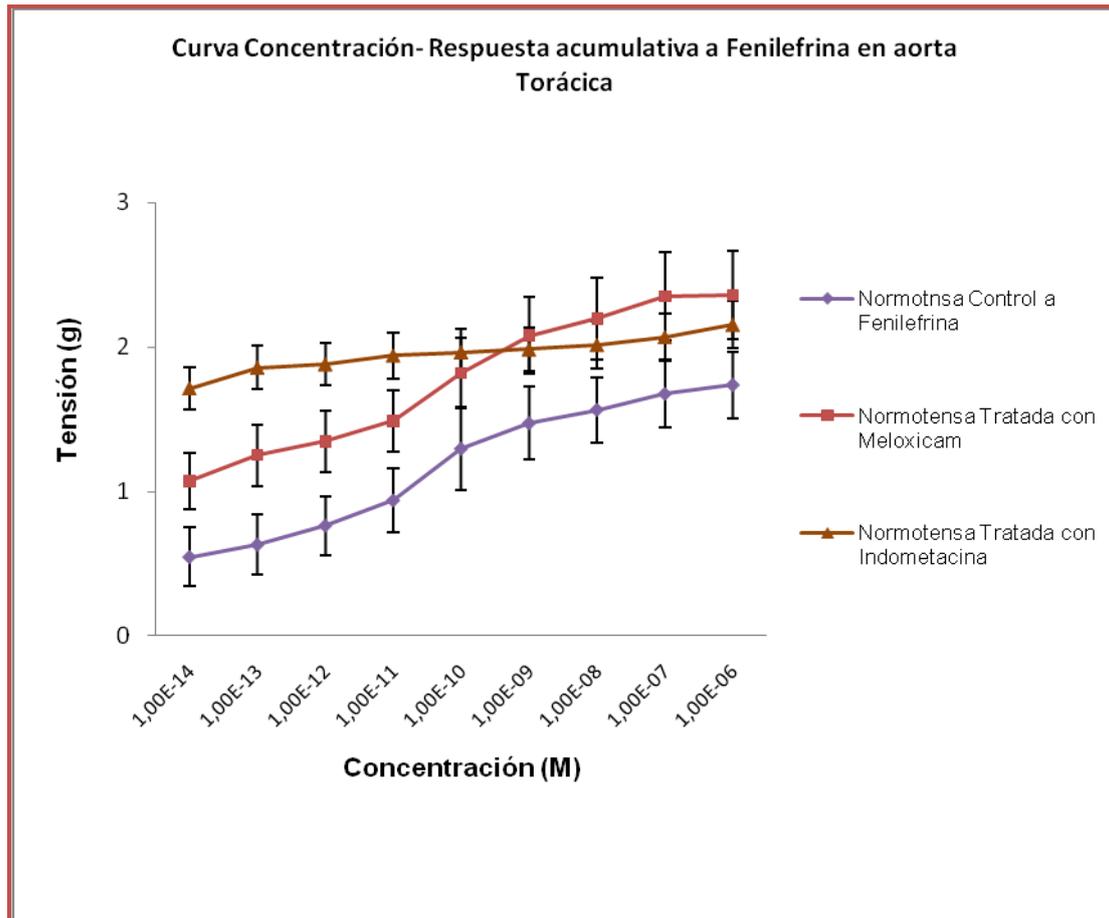


Gráfica 1. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (**línea morada**) y previamente tratada con Indometacina (**línea roja**) en aorta torácica de rata Normotensa. Los resultados fueron significativos y corresponde a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$, *F-Fisher*. Se puede observar que al tratar con Indometacina el efecto vasoconstrictor es mayor, en presencia de un inhibidor de tipo COX-1.



Gráfica 2. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (**línea morada**) y previamente tratada con Meloxicam (**línea roja**) en aorta torácica de rata Normotensa. Los resultados fueron significativos y corresponde a un valor \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha=0.05$, *F-Fisher*. Se puede observar que hay un aumento en la contracción vascular. En presencia de un inhibidor de COX-2 aumenta la vasoconstricción en rata normotensa.

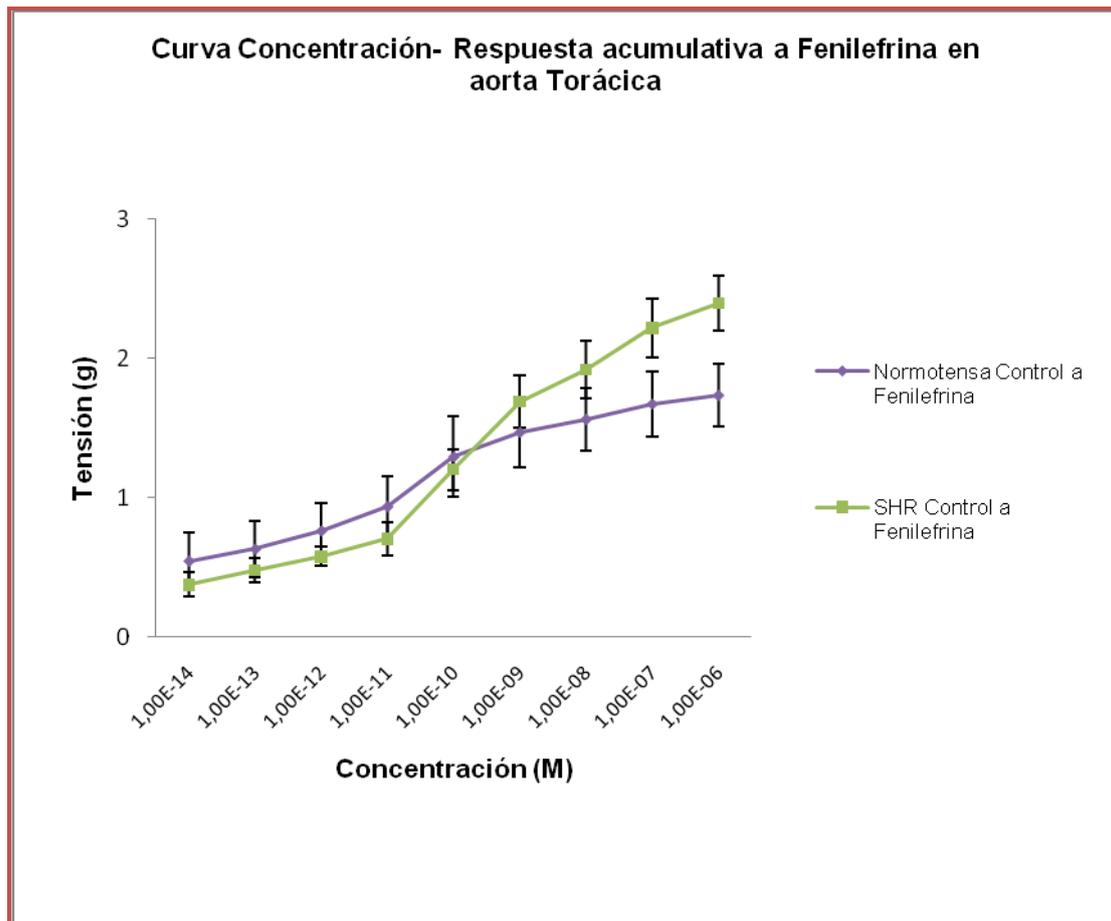
En la Gráfica 3 se muestra el efecto vasoconstrictor provocado por la Fenilefrina en ausencia y presencia de Indometacina y Meloxicam. En este se resumen el efecto dado por los inhibidores. Confirmando que la inhibición por la Indometacina es mayor que el grupo control y Meloxicam.



Gráfica 3. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (**línea morada**), previamente tratada con Indometacina, (**línea café**) y previamente tratada Meloxicam (**línea roja**) en aorta torácica de rata normotensa. Los resultados fueron significativos y corresponden a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Se aprecia un incremento en la vasoconstricción producida por la Fenilefrina cuando se administra previamente Indometacina, sin embargo dicho incremento es mayor al administrar Meloxicam esto con respecto a la tensión producida con la incubación del ya mencionada vasoconstrictor.



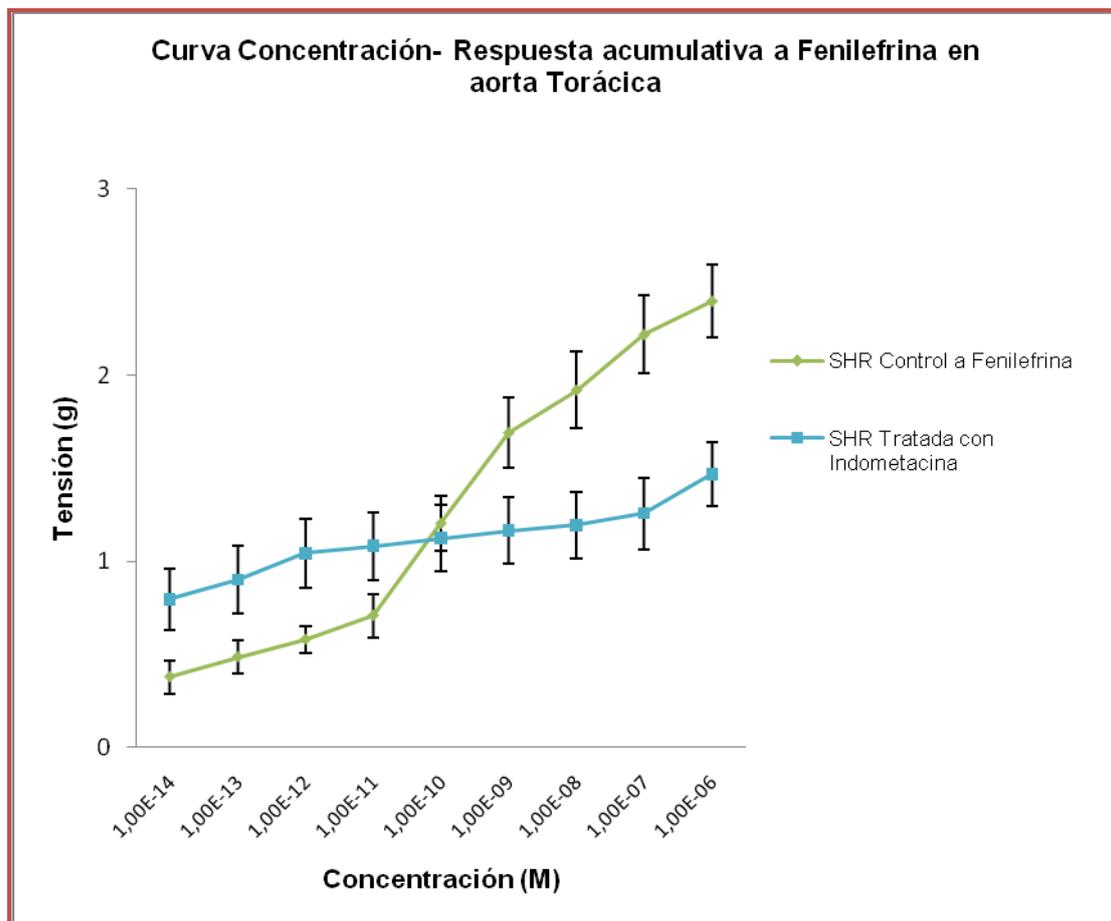
En la Gráfica 4 se muestra la contracción vascular del músculo liso en aorta de rata Normotensa e hipertensa espontánea respectivamente. En esta se puede observar que en aorta de rata hipertensa espontánea hay una vasoconstricción mayor producida por la Fenilefrina que en el grupo control de rata Normotensa.



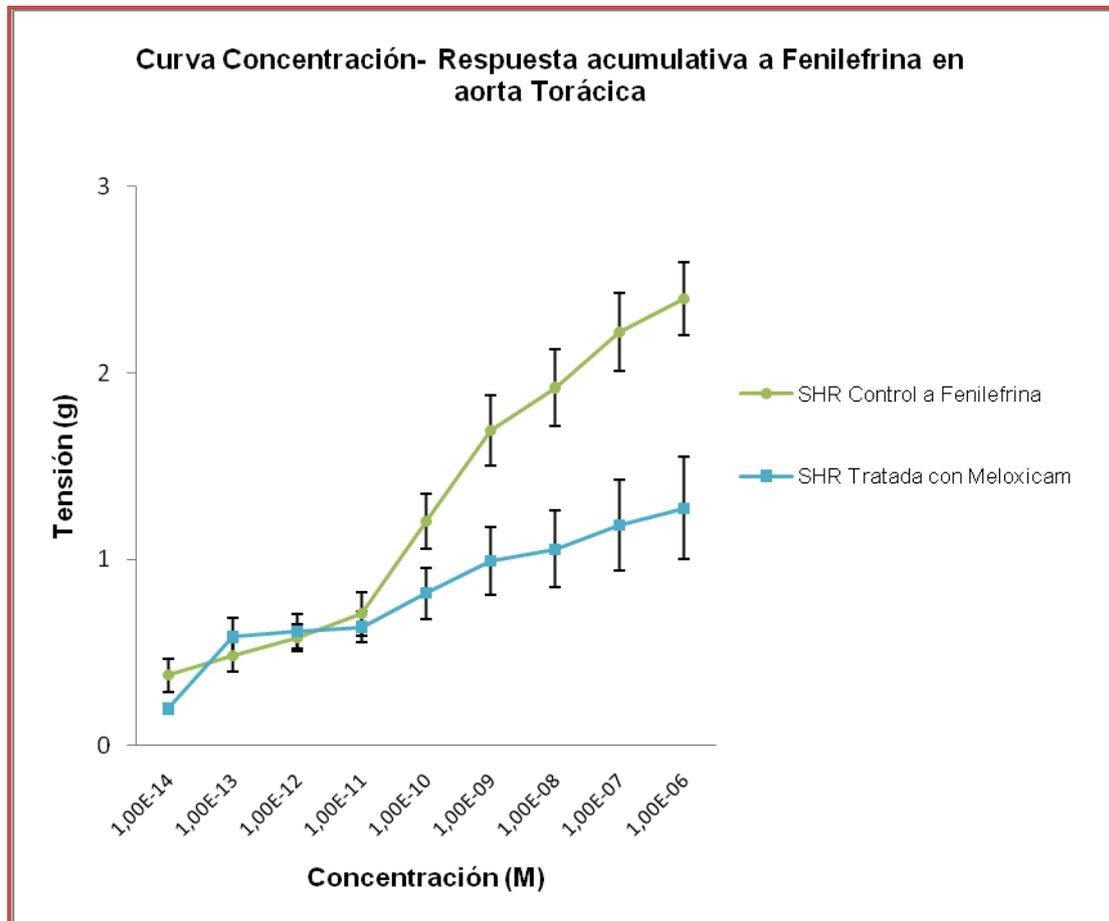
Gráfica 4. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (**Línea morada**) en aorta de rata normotensa y (**línea verde**) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron no significativos y corresponden a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Se puede observar que el efecto vasoconstrictor producido por la Fenilefrina es mayor en aorta torácica de rata SHR.



En la Gráfica 5 y 6 se muestra la curva concentración- Respuesta a Fenilefrina en presencia y ausencia de Indometacina y de Meloxicam en rata SHR, en el caso de inhibición de COX-1 se observa en la curva que a concentraciones menores de 10^{-10} M de Fenilefrina la Indometacina produce un efecto vasoconstrictor y después de esta concentración provoca un efecto vasodilatador. Por otro lado en el efecto del Meloxicam en la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina provoca un efecto vasodilatador.

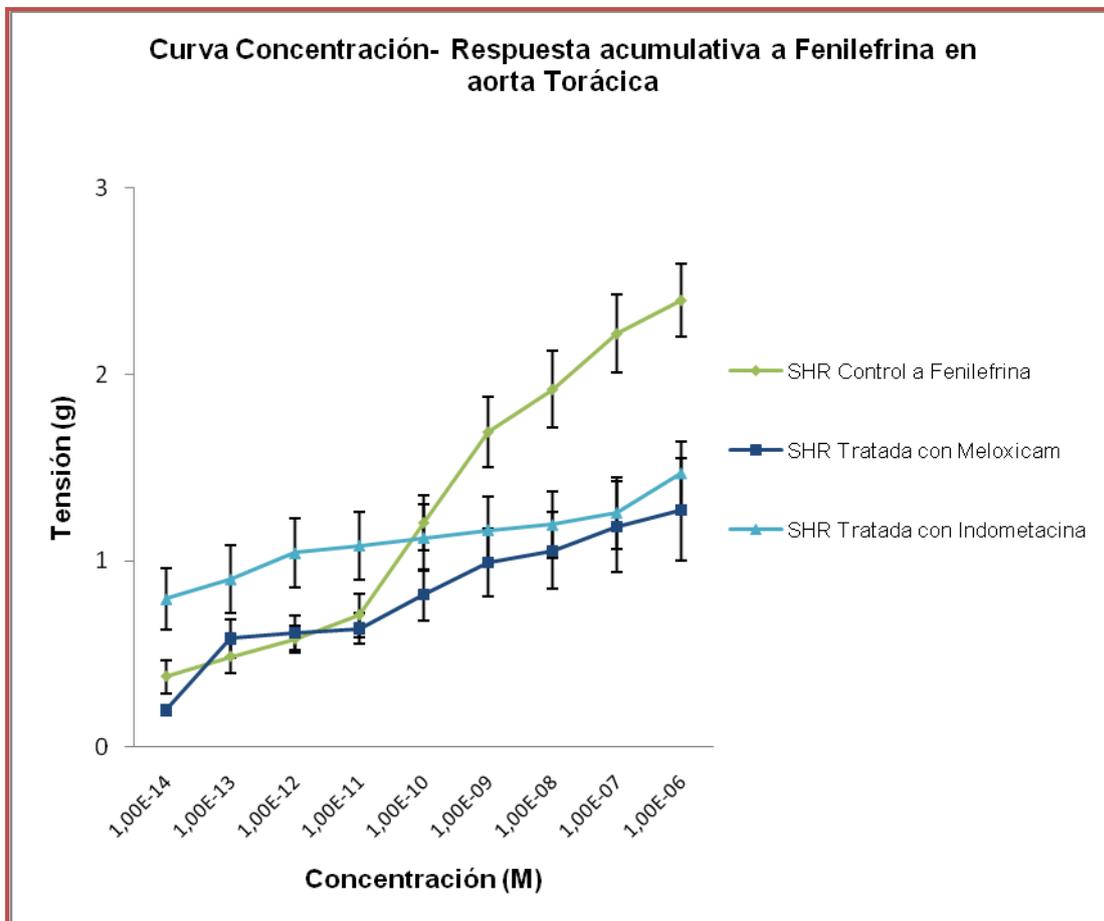


Gráfica 5. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (línea verde) y previamente tratada con Indometacina (línea azul) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron no significativos y corresponde a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$, *F-Fischer*. Se puede observar que al administrar el inhibidor de COX-1 el comportamiento vascular es bifásico en el cual a concentraciones menores a 10^{-10} M hay un efecto vasoconstrictor y a concentraciones mayores a esta el comportamiento es vasodilatador.



Gráfica 6. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (**línea verde**) y previamente tratada con Meloxicam (**línea azul**) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponde a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$, *F-Fischer* .Se puede observar que al administrar el inhibidor de COX-2 el comportamiento vascular es bifásico en el cual a concentraciones menores a 10^{-10} M hay un efecto vasoconstrictor y a concentraciones mayores a esta el comportamiento es vasodilatador.

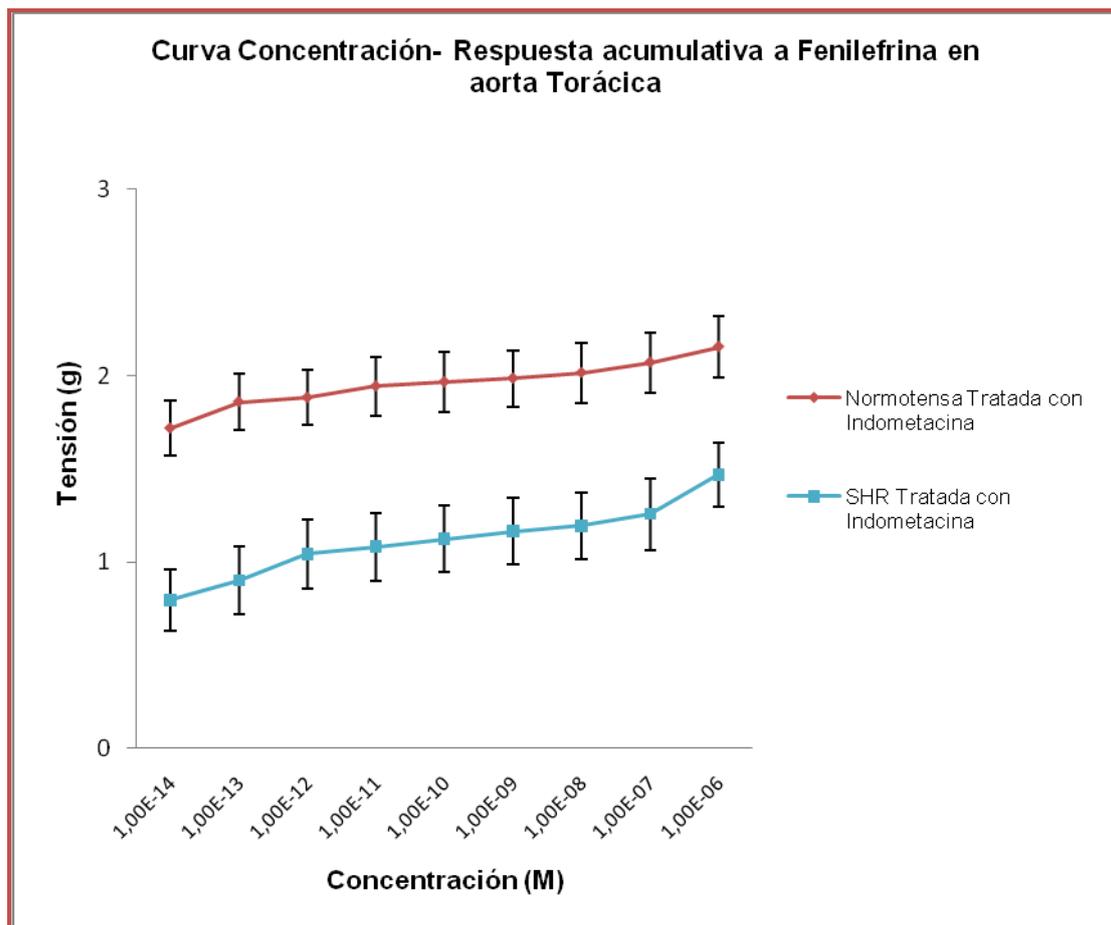
En la Gráfica 7 se muestra los efectos de la inhibición COX-1 y COX-2 en aorta de rata hipertensa espontánea comparándolos con la Curva Concentración-Respuesta a Fenilefrina en ausencia de estos inhibidores. Se observa que los efectos del Meloxicam e Indometacina son semejantes a partir de 10^{-10} M de Fenilefrina, diferenciándose estas dos en que Indometacina provoca un efecto vasoconstrictor pero no así el Meloxicam



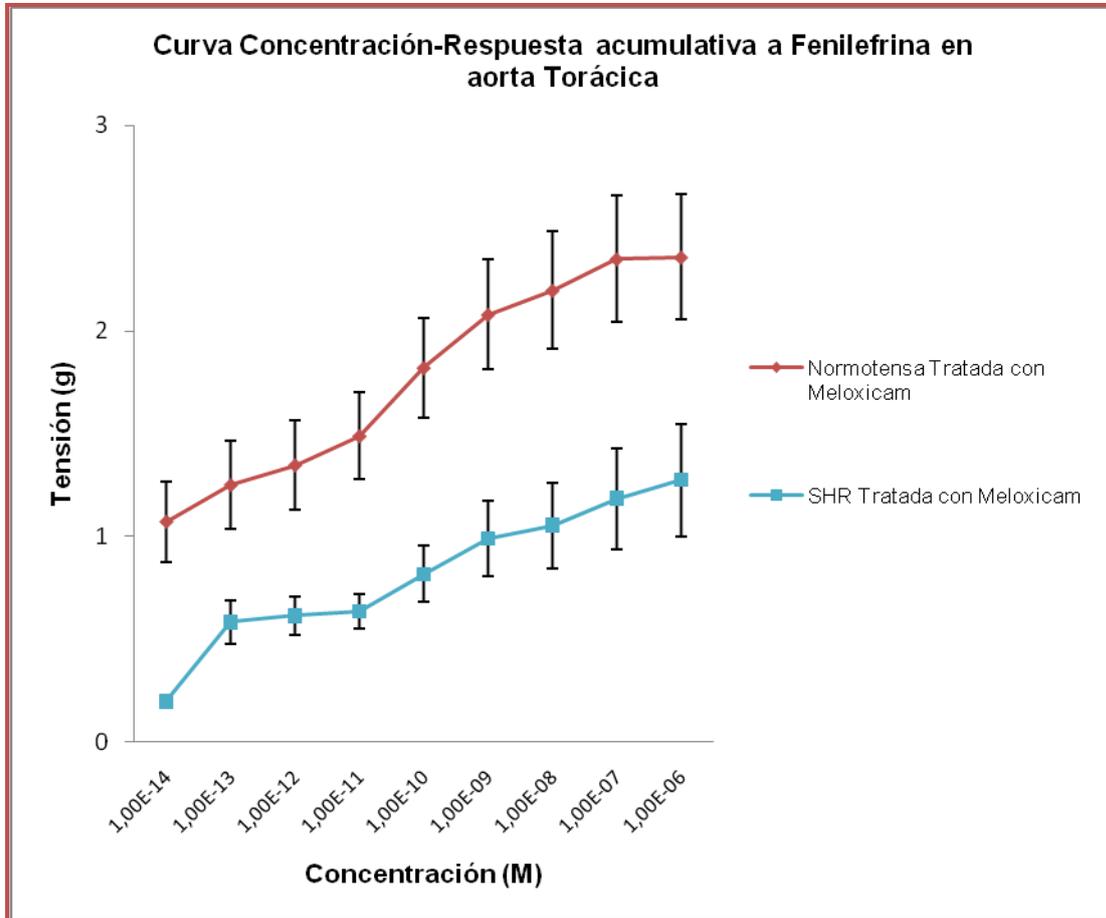
Gráfica 7. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (**línea verde**), previamente tratada con Meloxicam (**línea azul marino**) y previamente tratada con Indometacina (**línea azul claro**) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos en al dar el tratamiento con Meloxicam y no significativos con Indometacina correspondientes a un valor \pm error estándar con una $n=5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha=0.05$, *F-Fischer*. Se puede observar que al administrar un inhibidor del sistema enzimático COX en rata SHR se aprecia un efecto vasoconstrictor y vasodilatador dependiendo de las concentraciones de fenilefrina a la cual se encuentra.



En las Gráficas 8 y 9 se muestra la comparación de los efectos a la Fenilefrina en rata Normotensa y SHR en presencia de los inhibidores de la COX-1 y COX-2. Con respecto a la inhibición de la COX-1 se observa que la inhibición dada por la Indometacina es mayor en rata Normotensa con respecto a la rata SHR. Así mismo se da este efecto con el Meloxicam.

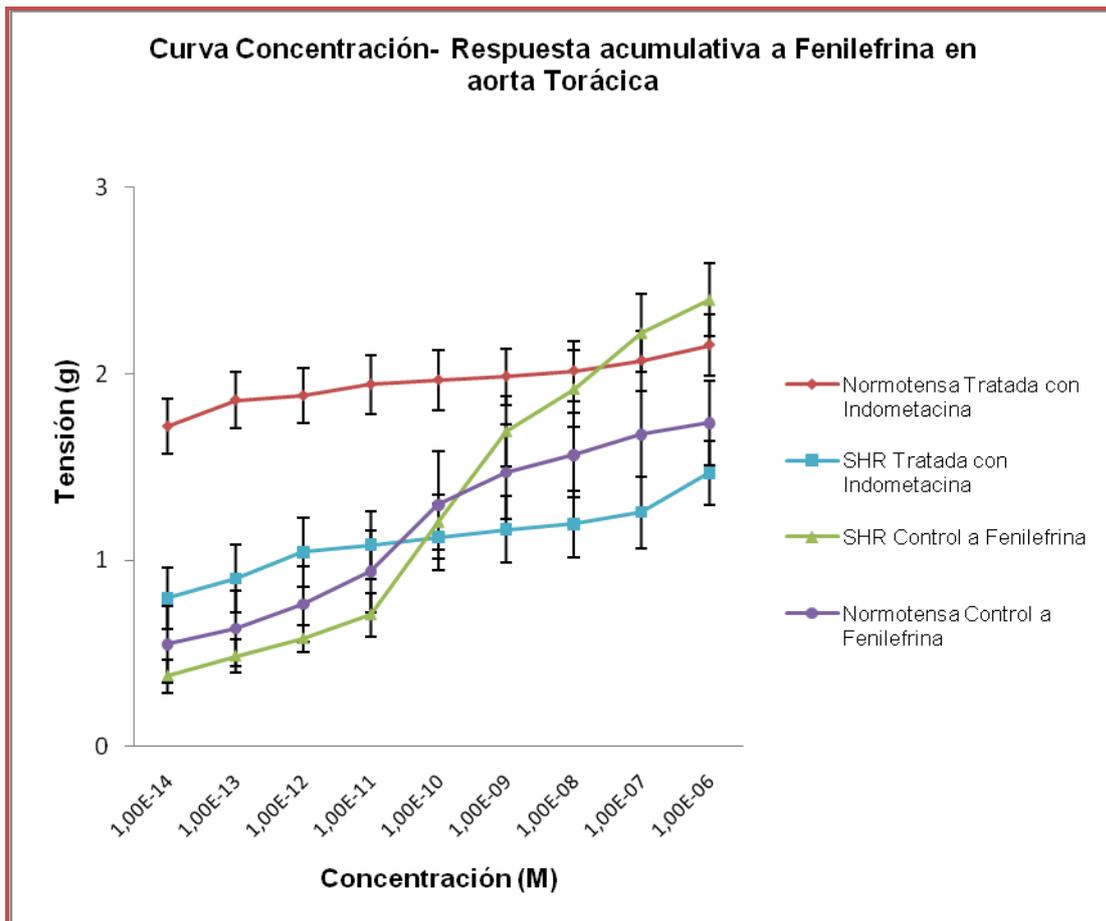


Gráfica 8. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina (**Línea roja**) previamente tratada con Indometacina en aorta de rata Normotensa y (**línea azul**) previamente tratada con Indometacina en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponden a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Podemos observar que al tratar con un inhibidor de COX-1 a ratas normotensas y a ratas hipertensa espontanea el efecto vasoconstrictor es mayor en la aorta torácica de rata normotensa.



Gráfica 9. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina (**línea roja**) previamente tratada con meloxicam en aorta de rata normotensa y (**línea azul**) previamente tratada con meloxicam en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponden a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Se puede observar que al tratar con Meloxicam (inhibidor de la COX-2) el efecto vasoconstrictor es mayor en aorta de rata normotensa

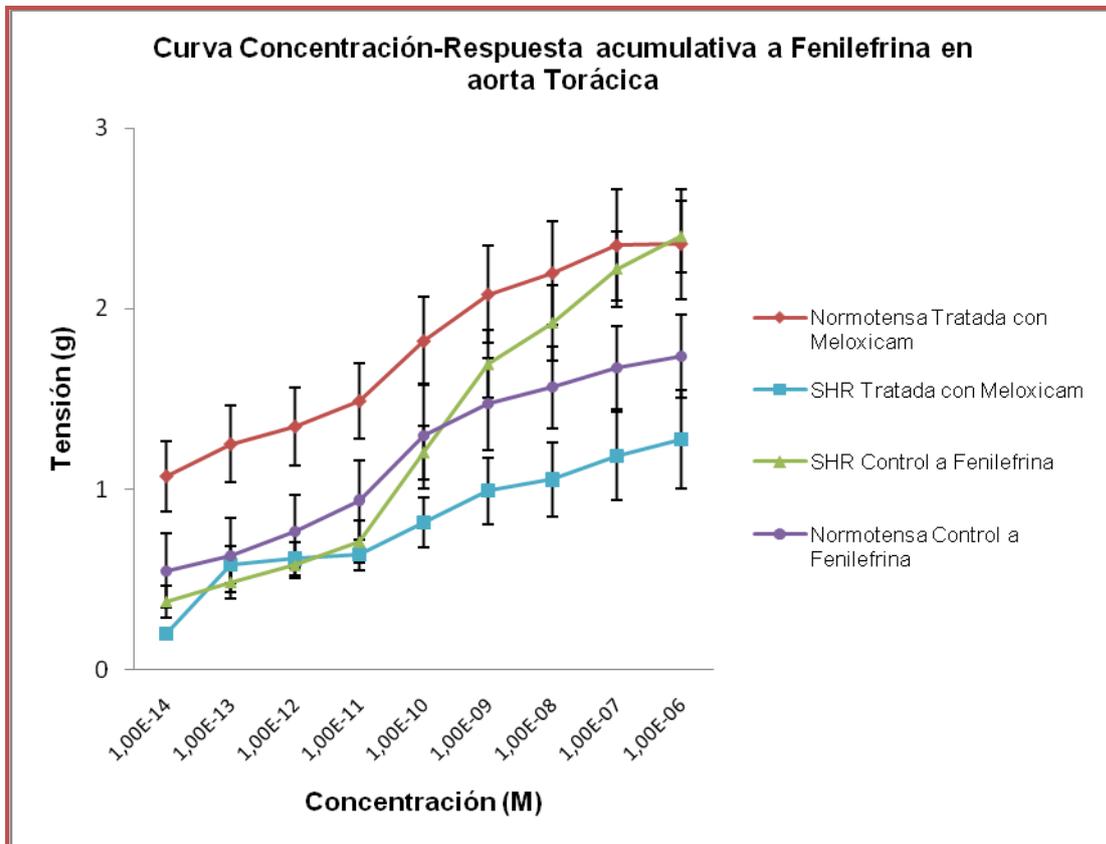
En la Gráfica 10 se muestra la comparación de los efectos a la Fenilefrina en rata Normotensa y SHR en presencia del inhibidor de la COX-1 (Indometacina). Con respecto a la inhibición del sistema enzimático de la ciclooxigenasa 1 ésta es mayor en rata Normotensa con respecto a la generada en la rata SHR.



Gráfica 10. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (línea morada), previamente tratada con Indometacina (línea roja) en aorta torácica de rata normotensa, control a Fenilefrina (línea verde), previamente tratada con Indometacina (línea azul), en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos al dar tratamiento con Indometacina a ratas normotensas con respecto a la cepa normotensa que sólo tuvo control con la Fenilefrina. Sin embargo los resultados fueron no significativos en la cepa SHR con tratamiento del inhibidor de la COX-1 con respecto a la cepa control correspondiente a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Se aprecia un aumento en la vasoconstricción en aortas de rata normotensa cuando éstas son tratadas previamente con un inhibidor de la COX-1, mientras que hay un comportamiento bifásico en la actividad vascular en aorta de rata SHR previamente tratada con el inhibidor.



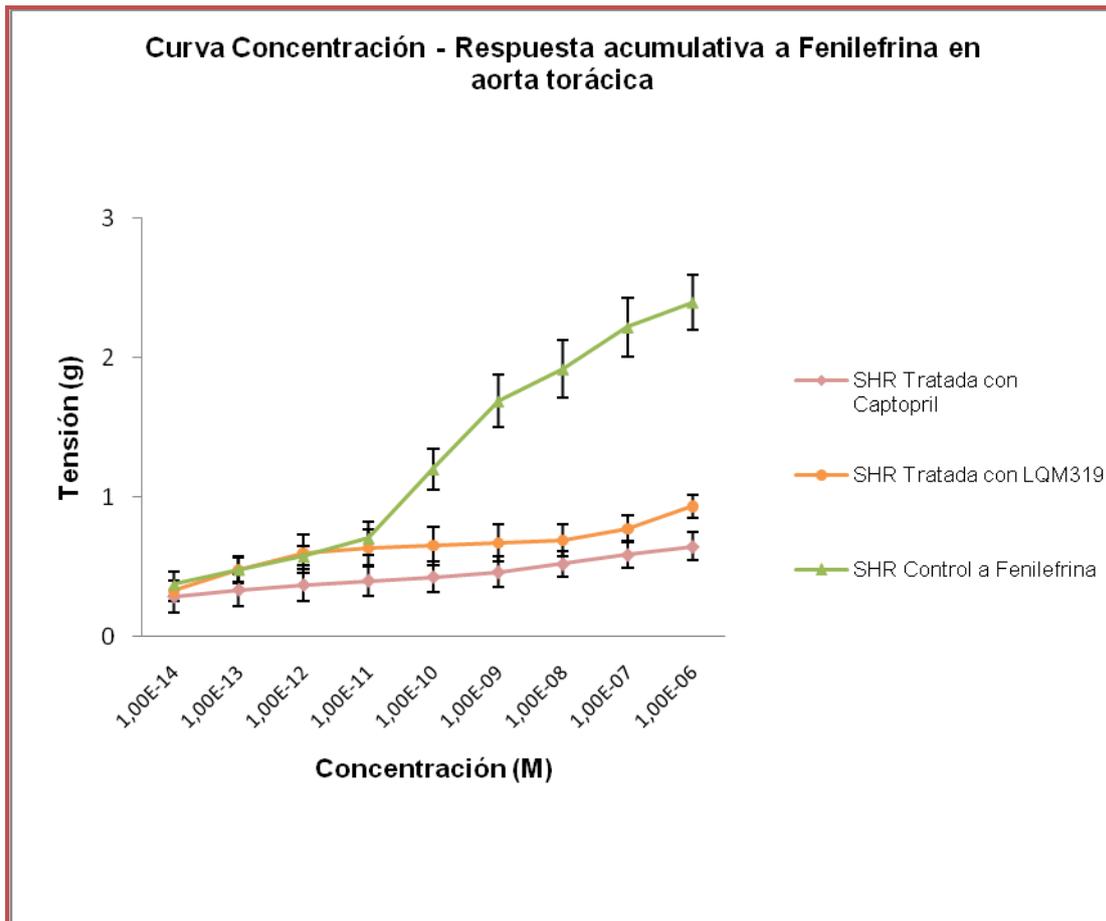
En la Gráfica 11 se muestra la comparación de los efectos a la Fenilefrina en rata Normotensa y SHR en presencia del inhibidor de la COX-2 (Meloxicam). Con respecto a la inhibición del sistema enzimático de la ciclooxigenasa 2 ésta es mayor en rata Normotensa con respecto a la generada en la rata SHR.



Gráfica 11. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (**línea morada**), previamente tratada con Meloxicam (**línea roja**) en aorta torácica de rata normotensa, control a Fenilefrina (**línea verde**), previamente tratada con Meloxicam (**línea azul**), en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponden a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Se observa un aumento en la vasoconstricción en aortas de rata normotensa cuando éstas son tratadas previamente con un inhibidor de la COX-2, mientras que hay un comportamiento bifásico en la actividad vascular en aorta de rata SHR previamente tratada con el inhibidor.

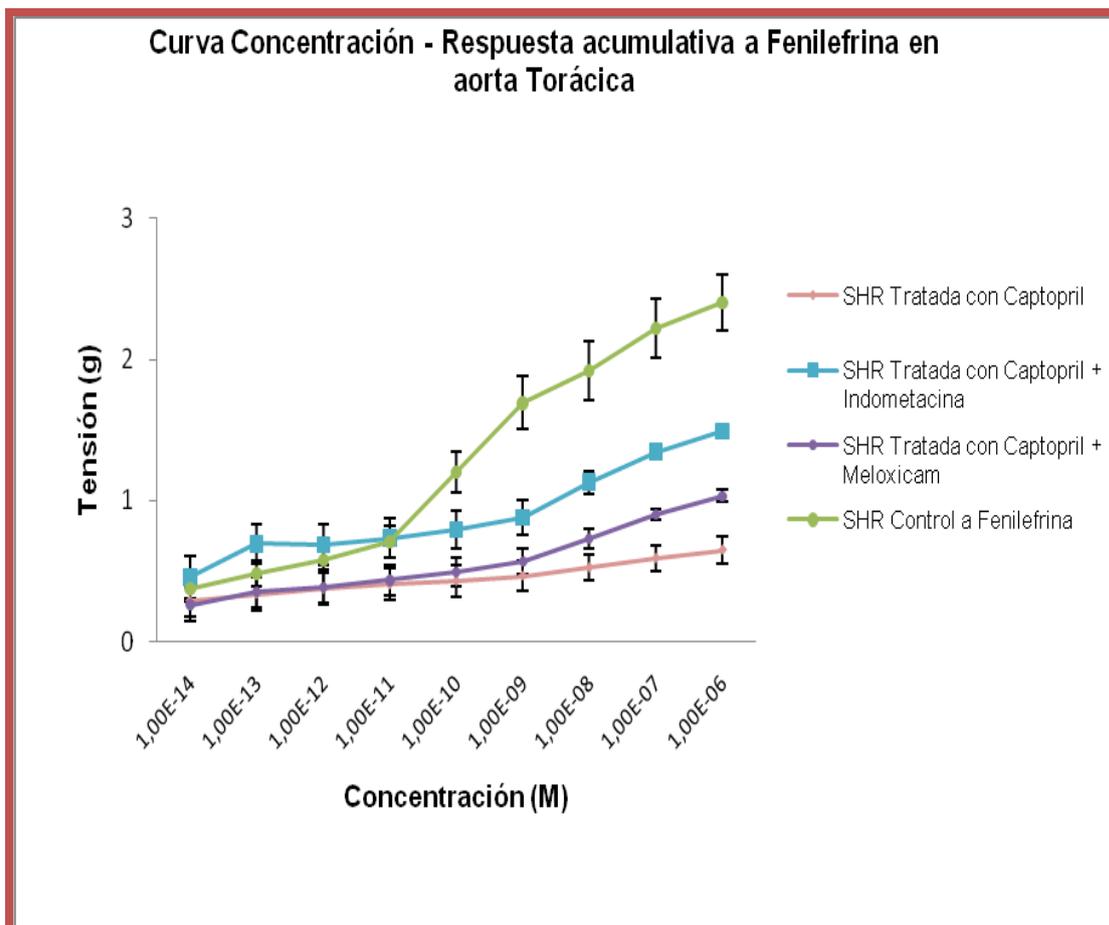


En la Gráfica 12 se muestra las Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en presencia y ausencia del compuesto LQM319 y Captopril, respectivamente. En esta se muestra que el compuesto LQM319 presenta un efecto vasodilatador notable. Así mismo se da este efecto con el Captopril. Por otro lado se observa que los efectos del Captopril y del compuesto LQM319 son semejantes.



Gráfica 12. Curva Concentración- Respuesta acumulativa control a Fenilefrina (línea verde), previamente tratada con Captopril (línea rosa) y previamente tratada con LQM319 (línea naranja) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponden a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Se puede observar que existe un efecto vasodilatador mayor en aorta de rata hipertensa espontanea al tratar con Captopril.

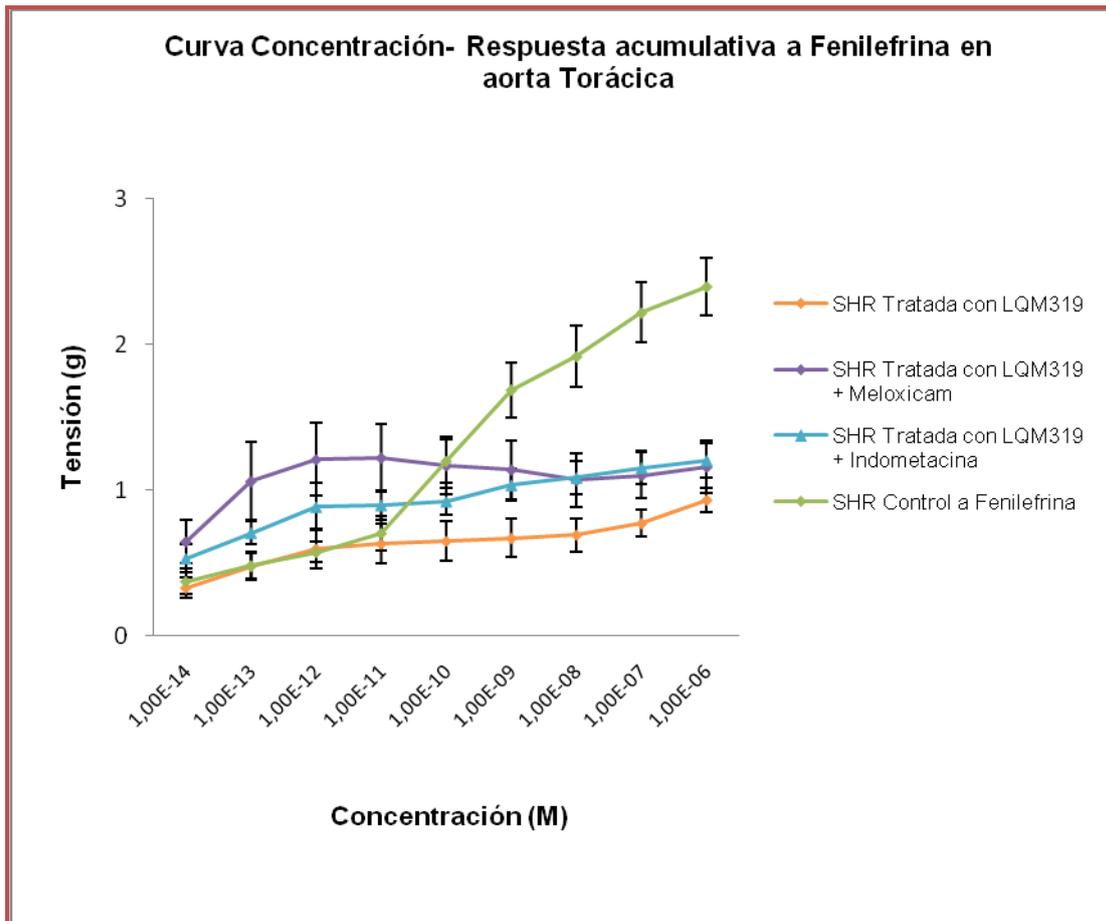
En la Gráfica 13 se muestra las Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en presencia y ausencia del Captopril, así como el efecto de este al inhibir Cox-1 y COX-2 respectivamente. Con respecto al Captopril es evidente el efecto vasodilatador. Mientras que al inhibir COX-1 el efecto vasodilatador es menor con respecto al obtenido por el Captopril sin inhibidor. Así mismo se da este efecto con el Meloxicam



Gráfica 13. Curva Concentración- Respuesta acumulativa control a Fenilefrina (**línea verde**), previamente tratada con Captopril, (**línea rosa**), previamente tratada con Captopril + Indometacina, (**línea azul**) y previamente tratada con Captopril + Meloxicam (**línea morada**) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos y corresponden a un valor \pm error estándar con una $n= 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha= 0.05$. *F- Fisher*. Se puede observar que hay un incremento en el efecto vasoconstrictor en las curvas que corresponden a las SHR tratadas con Captopril + Indometacina, así como Captopril con Meloxicam con respecto a la que es tratada únicamente con el antihipertensivo.



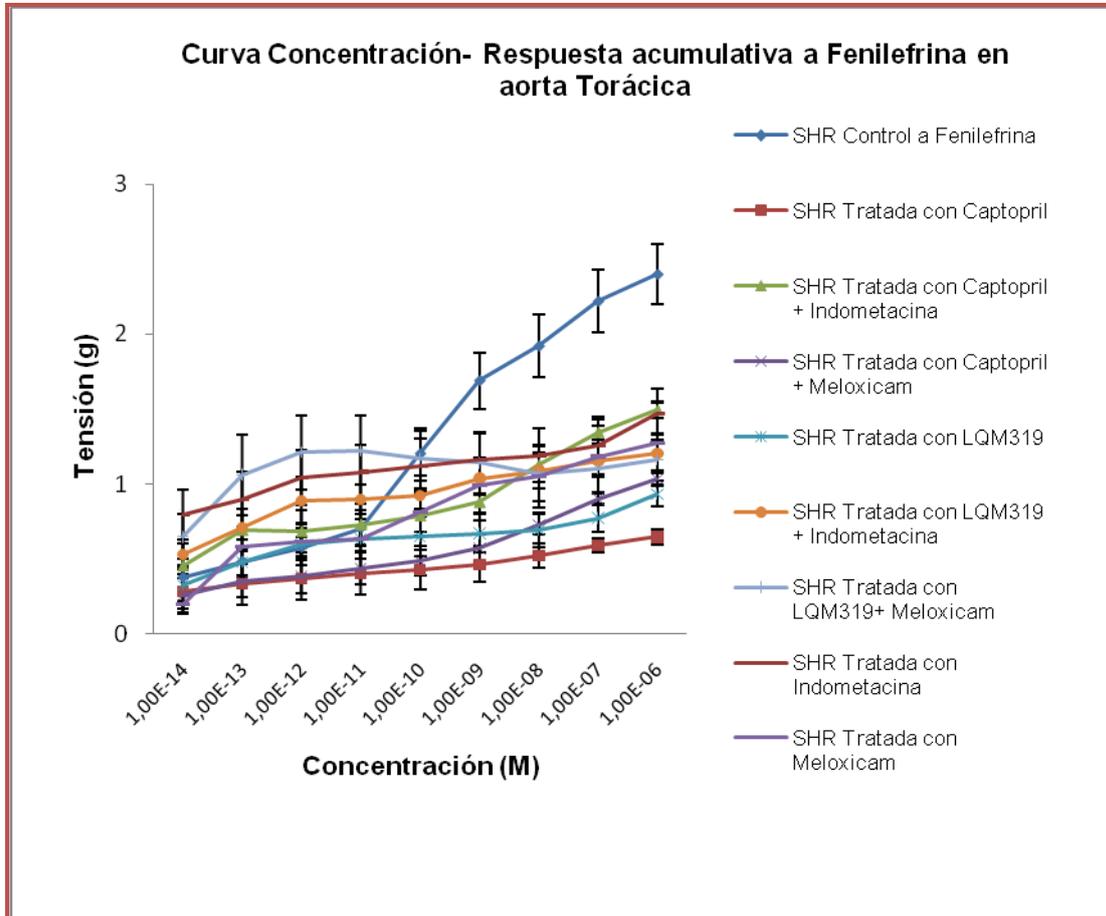
En la Gráfica 14 se muestra la contracción vascular del músculo liso en aorta de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319 y su administración conjunta con Indometacina y Meloxicam. Se observa que el compuesto LQM319 presenta un efecto vasodilatador, en el caso de inhibición COX-2 se aprecia que a concentraciones menores a 10^{-10} M de Fenilefrina el Meloxicam produce un efecto vasoconstrictor y después de esta un efecto vasoconstrictor. Así mismo inhibición COX-1 presenta este mismo efecto.



Gráfica 14. Curva Concentración- Respuesta acumulativa control a Fenilefrina (**línea verde**) previamente tratada con LQM319, (**línea naranja**), previamente tratada con LQM319 + Indometacina, (**línea azul**) y previamente tratada con LQM319 + Meloxicam (**línea morada**) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Los resultados fueron significativos al tratar con el antihipertensivo y el inhibidor de COX-2 y no significativos con la coadministración del inhibidor de COX-1 correspondiente a un valor \pm error estándar con una $n = 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con $\alpha = 0.05$. *F-Fisher*. Hay una disminución en el efecto vasodilatador producido por la coadministración de LQM319 + Indometacina, LQM319 + Meloxicam con respecto al derivado de la administración únicamente del compuesto antihipertensivo.



En la Gráfica 15 se muestra las Curvas Concentración-Respuesta a Fenilefrina en anillo de aorta de rata hipertensa espontánea en presencia y ausencia del compuesto LQM319, Captopril, Indometacina y Meloxicam, así como la coadministración de LQM319 y Captopril con inhibidores de la COX-1 y COX-2.



Gráfica 15. Curva Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina control (línea azul rey), previamente tratada con Captopril, (línea roja), previamente tratada con Captopril + Indometacina (línea verde), previamente tratada con Captopril + Meloxicam (línea morada), previamente tratada con LQM319 (línea azul turquesa), previamente tratada con LQM319 + Indometacina (línea naranja), previamente tratada con LQM319 + Meloxicam (línea azul cielo), previamente tratada con Indometacina (línea café) y previamente tratada con Meloxicam (línea lila) en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. En esta gráfica se puede observar la actividad vascular en aorta de rata SHR previamente tratadas con antihipertensivo, inhibidores de la COX-1 y COX-2 así como sus combinaciones.



7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La hipertensión arterial es un problema conocido de tiempo atrás en las sociedades industrializadas y se hace cada vez más prevalente en los países en vías de desarrollo, entre otros factores por su creciente proceso de urbanización, el incremento de la proporción de la población que es sedentaria y que padece de obesidad y el aumento en el consumo de alimentos derivados de procesos industriales. ⁽³⁰⁾

Como ya hemos mencionado la hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, afectando aproximadamente a 1 billón de personas en el mundo, es por ello que se considera un problema sanitario de primera necesidad lo que genera un elevado costo para el país el tratamiento de esta enfermedad.⁽³²⁾ Esto es aún más evidente si se considera el hecho que más de un 30% de pacientes, cuando buscan atención médica por HTA o son detectados por el equipo de salud en centros de atención, ya presentan complicaciones y daño de los órganos blanco, lo que se explica en parte por ausencia de sintomatología en sus fases iniciales. ⁽³⁴⁾

La hipertensión arterial es reconocida como un importante factor de riesgo para la enfermedad isquémica coronaria y la enfermedad cerebrovascular. Tanto es así, que se estima que una reducción de las cifras de presión arterial en promedio de 5-6 mmHg en una población, puede llegar a reducir la mortalidad por enfermedad cerebrovascular hasta en un 35-40% y por enfermedad isquémica del corazón en un 15- 20%. ⁽³⁰⁾

Tratándose de un factor de riesgo reversible, la hipertensión arterial no debe ser considerada una consecuencia del envejecimiento y cada vez existe mayor evidencia para afirmar que su prevención primaria es posible y que modificando los comportamientos de riesgo comprometidos en su causalidad, es posible disminuir su incidencia.



Debido a la necesidad de conocer el éxito que presentara en determinado caso la terapia de un paciente surge el interés de conocer el mecanismo de acción de los distintos fármacos y su efecto sobre las distintas células del organismo, así como permitir un uso terapéutico racional de los mismos.

Es por ello que en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, Unidad de Posgrado de la FES Cuautitlán se llevan a cabo estudios funcionales y farmacológicos en la hipertensión arterial con la finalidad de desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de dicha patología que sean más accesibles, eficaces y seguros para la población mexicana.

En estudios previos de evaluación farmacológica de los compuestos de la serie LQM300's, el compuesto LQM319 (4-tert-butil-2, 6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol) ha mostrado efecto hipotensor en rata Normotensa, efecto antihipertensivo en rata SHR y efecto vasodilatador en aorta de rata hipertensa.

Por otro lado el Captopril (IECA) se ha utilizado como fármaco de referencia para los estudios de actividad biológica donde se ha comparado con respecto a su efecto antihipertensivo y vasodilatador.

Sabiendo que debido a su efecto inhibidor de la síntesis de prostanoïdes, los AAINE's pueden interaccionar con fármacos antihipertensivos, especialmente aquellos en cuyo mecanismo de acción intervienen estos compuestos, es decir los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor tipo 1 (AT_1) de angiotensina II (ARA -II). Los efectos de los IECA se deben no sólo a una inhibición de la síntesis de angiotensina II (AII), sino a un aumento de la disponibilidad de bradiquinina. A su vez la bradiquinina libera óxido nítrico (NO) y PGI_2 de las células endoteliales, por lo que, en última instancia, estos dos factores vasodilatadores se consideran



mediadores de las acciones de los IECA. Las acciones de los ARA-II dependen fundamentalmente del bloqueo de las acciones dependientes de la estimulación de los receptores AT_1 por la AII. Cuando se impide la unión de la AII a los receptores AT_1 , ésta puede unirse a los receptores AT_2 , que ejercen acciones opuestas a los AT_1 . Se ha demostrado que las acciones producidas por la estimulación de los receptores AT_2 están mediadas también por NO y PGI_2 . Además, la AII puede convertirse en A (1-7) por acción de la ECA_2 , y parece ser que los ARA-II aumentan la producción de este péptido. Las acciones de la A (1-7) son dependientes de su interacción con el receptor MAS o por el receptor AT (1-7), que también parece estar mediado, al menos en parte, por el NO y la PGI_2 . Por esto, es fácil entender que la inhibición de la síntesis de los prostaglandinas vasodilatadoras y natriuréticas como la PGE_2 y la PGI_2 , como consecuencia de la administración de AAINE's, puede reducir los efectos de los IECA y los ARA -II .^(31, 33)

Entonces es importante que determinamos en este estudio la interacción de fármacos de tipo AAINE's en la respuesta vasodilatadora y por consiguiente sobre el efecto antihipertensivo. Comúnmente las personas que padecen hipertensión arterial les es muy fácil administrarse un analgésico de tipo AAINE's por lo que en este estudio estimamos que el efecto antagónico en la presión arterial no solo va depender por la administración de un inhibidor de COX-1 y de un inhibidor de COX-2.

Este efecto fue evidente en ambas Cepas Wistar Normotensa y SHR. Siendo en el caso de la rata Normotensa el efecto vasoconstrictor más evidente cuando se inhibe COX-1, aunque también al inhibir COX-2 se determinó este efecto.

En relación a la cepa de ratas SHR al inhibir COX-1 es evidente el efecto vascular bifásico, ya que a concentraciones menores a 10^{-10} M de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina hay un efecto vasoconstrictor mientras que a concentraciones mayores hay una actividad vasodilatadora. Por otro lado el efecto del Meloxicam en la Curva



Concentración- Respuesta acumulativa a Fenilefrina provoca un efecto vasodilatador gradual.

En cuanto a la comparación entre el compuesto tiomorfolínico LQM319 y el Captopril demuestran un comportamiento similar al producir un antagonismo al efecto de la Fenilefrina obteniendo un efecto vasodilatador.

Al hacer la administración simultánea entre el compuesto LQM319 y un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, se aprecia un efecto en la actividad vascular de tipo bifásico en el cual a concentraciones menores a 10^{-10} M hay un efecto vasoconstrictor mientras que a concentraciones mayores a la ya mencionada hay una actividad vasodilatadora.

En lo que se al refiere Captopril en administración conjunta con Indometacina y Meloxicam, se observó un efecto vasodilatador en toda la curva mientras que en el grupo tratado con Indometacina en las primeras concentraciones tiende a manifestarse un efecto vasoconstrictor. En este caso entre el Captopril y el LQM319 presentan un efecto diferente en aorta de rata con respecto a la inhibición de COX-1 y COX-2 lo que sugiere que estos dos fármacos presentan una afinidad diferente para COX-1 y COX-2.

Estos resultados sugieren que las prostaglandinas podrían estar implicadas en las acciones hipotensoras de los IECA así como el compuesto LQM319 y que los AAINE's como el Meloxicam e Indometacina, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, podrían antagonizar parcialmente el efecto de los antihipertensivos. ⁽²²⁾

Otra explicación sería que los AAINE's favorecen la retención de sodio, de forma que disminuyen la intensidad de los efectos hipotensores de los fármacos antihipertensivos.⁽²²⁾ Esta interacción podría depender de la concentración de sodio y de renina plasmática de tal manera que los fármacos que afectan a las concentraciones de sodio pueden influir en estos efectos.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Cabe mencionar que esta interacción no se produce en todos los pacientes estando directamente relacionado con el estadio de la enfermedad en la que se encuentre el paciente.

Estas observaciones nos hacen incapie en el papel importante de las prostaglandinas intrarrenales en la modulación de los efectos de varios vasoconstrictores, así como en el control de la presión arterial.

Con lo anterior podemos decir que aún suena controversial la participación de la inhibición de COX-1 y COX-2 en la actividad vascular. Lo que sugiere mantener en observación a aquellas personas que están sujetas a terapia antihipertensiva y que tengan la posibilidad de administrarse un analgésico de tipo AAINE's.

Parece justificado presumir que tanto las prostaglandinas como sus inhibidores tendrán en un futuro cercano un amplio empleo terapéutico y un papel importante en esclarecer el mecanismo de la respuesta de los tejidos frente a sustancias vasodilatadoras endógenas en la hipertensión arterial. Es indudable que el esclarecimiento del papel exacto, que las prostaglandinas juegan en el control de la hipertensión arterial, requiere de la realización de nuevos estudios.



8. CONCLUSIONES

Se determinó la respuesta vasodilatadora de la aorta torácica de ratas SHR previamente tratada con los compuestos LQM319 y Captopril y en presencia de un inhibidor de la COX-1 (indometacina) y de un inhibidor de la COX-2 (meloxicam) dándosele reducción de la respuesta vasodilatadora generada por el LQM319 y Captopril.

En base a los resultados experimentales y al comportamiento de las Curvas Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina podemos concluir:

- Se logró adquirir la experiencia para el uso y manejo del software ACQ 381 Acknowledge para la obtención de datos fisiológicos
- La Indometacina presentó un efecto bifásico en la musculatura lisa de la aorta torácica de rata Normotensa e hipertensa espontánea
- El Meloxicam presentó un efecto vasoconstrictor gradual en aorta torácica de rata Normotensa
- Se determinó que la Indometacina presentó un mayor efecto vasoconstrictor en aorta torácica de rata Normotensa con respecto al Meloxicam
- La inhibición de la COX-2 por parte del Meloxicam promovió a disminuir la vasoconstricción de la aorta torácica de la rata SHR mientras que en la rata normotensa presentó el efecto contrario
- El efecto inhibitorio de la COX-2 fue más importante en rata hipertensa espontánea que en la normotensa, es decir que en la hipertensión arterial se induce la expresión de la COX-2
- El papel que jugó la COX-1 fue menor que la participación de la COX-2



- El compuesto LQM319 presentó un efecto vasodilatador semejante al Captopril en aorta torácica de rata hipertensa espontánea
- El compuesto LQM319 en administración simultánea con Indometacina y Meloxicam presentaron un efecto bifásico en la actividad vascular en aorta torácica de rata hipertensa espontánea. Mientras que el Captopril presentó un efecto vasodilatador en rata SHR

Por lo que se sugiere no administrar simultáneamente el LQM319 u otros antihipertensivos con inhibidores de la COX-1 y COX-2 ya que se puede obtener efectos en el aumento o disminución de la presión arterial.

Ademas sería interesante continuar este trabajo probando otros antihipertensivos diferentes a los inhibidores de la ECA para demostrar si se recomienda o no administrarse simultáneamente.



REFERENCIAS

1. BRANCO Mautner. (2003). **“Cardiología.” Basada en la evidencia y la experiencia de la Fundación Favaloro.** Grupo Guía. Argentina. P. 720
2. CRAWFORD, Michael. (2004). **“Diagnóstico y Tratamiento en Cardiología”.** 2ª ed. Manual Moderno. Manual Moderno. México. págs. 345-358, 625, 781-796.
3. CHÁVEZ Rivera Ignacio. (1993) **“Cardiología”.** Tomo I. Panamericana. México. págs: 456-463
4. DAWSON, James S. (2003). **“Lo esencial de la Farmacología”.** 2ª ed Elsevier. España. págs. 247, 248, 265.
5. DIPALMA Joseph R. (1978). **“Drill/ Farmacología Médica”.** 2ª ed La Prensa Médica Mexicana. México. págs. 190, 414, 415, 644, 645.
6. FÉREZ Santander Sergio; Dr. Lupi Eulo y col. (2004). **“El comportamiento del miocardio en la isquemia y en la reperfusión”.** Elsevier. España. págs. 924-941, 1027, 1030, 1055-1057.
7. FLOREZ Jesús. Armijo, Antonio J; Mediavilla, África. (1997). **“Farmacología Humana”.** 3ª ed Masson. España. págs. 671-683.



8. GENNARO Alfonso R. (2000). **“Remington Farmacia”**. 20ª ed Editorial Panamericana. Argentina. págs. 9, 83, 84, 87, 90.

9. GERSH, Bernard J; Phil D; Opie Lionel H; Camm John; Gotto Antonio; Pfeffer Marc; Poole Philip; Wilson M.D. (2002). **“Fármacos en Cardiología”**. 5ª ed Mc Graw-Hill Interamericana. México. págs. 231- 257.

10. GOODMAN Louis. Gilman Alfred. (1981) **“Las bases Farmacológicas de la terapéutica”** 6ª ed. Editorial Médica Panamericana. México. págs. 696, 697.

11. GUTIÉRREZ Rojo Itzel Fabiana **“Determinación del efecto de los compuestos tiomorfolínicos LQM318, LQM319, LQM320 y LQM322 y del compuesto morfolínico LQM301 en aorta torácica y abdominal de rata Wistar normotensa”** FES- Cuautitlán. Pág. 46,47.

12. J.L Rodicio, J.C Romero. (1986) **“Tratado de Hipertensión”**. Editorial Salvat editores, S.A. España. págs.98-102

13. KATZUNG, Beltram G. (1986). **“Farmacología Básica y Clínica”**. 2ª ed El Manual Moderno S.A de C.V México. págs. 111-131.

14. LITTER Manuel. (1988). **“Compendio de Farmacología”**. 4ª ed El Ateneo. Argentina. págs. 626-628.



15. MEYERS Frederik H; Jawetz Ernest; Goldfien Alan. (1982) **“Farmacología Clínica”** 5ª ed. Editorial El Manual Moderno. México. págs. 78, 79, 281, 282.
16. MYCEK, Mary J; Harvey, Richard A. (2004). **“Farmacología”**. 2ª ed McGraw- Hill Interamericana. México. págs. 23, 24, 25, 65, 68, 69, 72, 77.
17. NORMAN M. Kaplan, MD. (1982) **“Hipertensión Clínica”**. 2ª edición. Editorial el Manual Moderno, S.A de C.V. México. págs. 77-81, 270-272.
18. OPARIL Suzanne M.D, Webwe, M.D, Michael. (2002) **“Hipertensión (El riñón de Brenner y rector)”**. McGraw-Hill Interamericana. México. págs.78-80
19. PÉREZ Calvo, Juan Ignacio. (2005) **“¿Demasiada Tensión Arterial?”**. Arguval. México. págs. 45-60, 88-91, 126, 131-136.
20. RUBIO Guerra Alberto F. (2005) **“Hipertensión Arterial”**. Manual Moderno. México. págs. 124-128, 159, 163, 164, 194-197, 202-208.
21. RUSHMER, Robert. (1972). **“Anatomía y Fisiología del Sistema Cardiovascular”** Nueva Editorial Interamericana. México. págs. 247-249, 253.
22. STOCKLEY. (2006). **“Interacciones Farmacológicas”**. 2ª ed Pharma Editores. España. págs. 839-841.



23. STUART, Ira Fox. (2004). **“Fisiología Humana”**. McGraw- Hill Interamericana. España. P.1893
24. **VADEMECUM FARMACÉUTICO.** (2006). Tomo I 14ª ed IPE México. págs. 1478, 1479, 1781, 1782.
25. VELÁZQUEZ, P Lorenzo. (2004). **“Farmacología básica y clínica”** 17ª ed. Editorial Médica Panamericana. España. págs. 163, 164, 172, 174, 175.
26. 2010. **Analgésicos Narcóticos.** Boletín de la Escuela de Medicina. Obtenido de **Google** el día 22 de mayo de 2010.
<http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/dolor/AnalgesicosNoNarcoticos.html>
27. 2010. **Anatomía y Fisiología del Corazón.** Medic Plus. Obtenido de **Google** el día 01 del 2010.
<http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://gilkacuentos>
28. 2010. **Aparato Circulatorio.** Profesional. Obtenido de **Google** el día 25 de junio del 2010.
<http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/SistemaCirculatorio.htm>
29. 2010. **Bomba Sodio- Potasio.** Profesional. Obtenido de **Google** el día 15 de mayo del 2010.



<http://www.wikipedia.com/bombasodio-potasio.edu.aszID=2175>

- 30.2010. **Guía del Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial 2009.** Secretaría de Salud. Obtenido de **Google** el día 27 de junio de 2010.

http://www.cardiosource.com/images/esp_guiafinal2009.pdf

31. 2010. **Inhibidores de la COX₂.** Revista Scielo. Obtenido de **Google** el día 02 de julio de 2010.

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=836826>

32. 2010. **Investigación en la FESC, tratamiento para Hipertensión arterial en la población mexicana.** Obtenido de **Altavista** el 14 de junio de 2010.

<http://www.cuautitlan.unam.mx/descargas/edudis/boletines/2008/DED-2008-25.pdf>

33. 2010. **Papel de los inhibidores selectivos de la COX₂ en la Hipertensión Arterial.** Revista Dialnet. Obtenido de **Google** el día 02 de julio de 2010.

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=836826>

34. 2010. **Programas de Acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial.** Secretaría de Salud. Obtenido de **Google** el día 12 de junio de 2010.

http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/enf_cardiovasculares.pdf



35. 2010. **Prostaglandinas** Obtenido de **Yahoo** el 14 de junio de 2010.

http://mazingher.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/steinera/parte11/09.html



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANEXO 1 DATOS ESTADÍSTICOS

En este apartado se muestra los datos estadísticos obtenidos experimentalmente para la realización de las Curvas Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta de rata SHR, como son promedio, desviación estándar y error.

Entonces:

Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 1.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata normotensa control

FENILEFRINA	1.00E-14	1.00E-13	1.00E-12	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06
PROMEDIO	0.548	0.633333333	0.76466667	0.93866667	1.296	1.472	1.56466667	1.67466667	1.73666667
DESV STD	0.7957943	0.7926778	0.78437297	0.85096472	1.12254685	0.87300139	0.88003138	0.89391488	0.88183791
ERROR	0.205473	0.20466852	0.20252421	0.21971814	0.28984035	0.2540798	0.2272312	0.2308078	0.22768956



Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 2.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata normotensa previamente tratada con Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	1,07166667	1,25016667	1,34666667	1,48833333	1,82083333	2,08	2,1975	2,35083333	2,35928571
DESV STD	0,51904292	0,56681976	0,57061127	0,56127583	0,64376119	0,70657036	0,75379457	0,8130007	0,80763249
ERROR	0,19617978	0,21423773	0,21567079	0,21214232	0,24331886	0,26705849	0,28490757	0,30718538	0,30525639

Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 3.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata normotensa previamente tratada con Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMRDIO	1,71666667	1,85857143	1,88166667	1,9425	1,96583333	1,985	2,01559524	2,07083333	2,15452381
DESV STD	0,38937628	0,40315128	0,39338983	0,4244089	0,42807142	0,40044767	0,43100784	0,42578767	0,4325781
ERROR	0,1471704	0,15232769	0,14868738	0,16041149	0,16179579	0,15135499	0,16290565	0,16093261	0,16349915



Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 4.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR control

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
DES STD	0,19580319	0,19863632	0,15513883	0,26164172	0,33279206	0,41963543	0,46454817	0,46411265	0,44122147
ERROR	0,08756585	0,08883286	0,06938019	0,11700973	0,14882913	0,18766689	0,20775226	0,20755749	0,19732023

Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 5.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,19714286	0,58238095	0,61428571	0,63619048	0,81666667	0,99047619	1,05357143	1,18428571	1,27414286
DESV STD	0,06845324	0,27706106	0,24835357	0,22371798	0,36074897	0,48422496	0,54893451	0,64890639	0,72393175
ERROR	0,02587289	0,10471924	0,09386883	0,08455745	0,13635029	0,18301983	0,20747774	0,24526356	0,27362048



Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 6.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,79547619	0,90166667	1,04190476	1,08214286	1,12404762	1,165	1,19309524	1,25666667	1,46809524
DESV STD	0,43370359	0,48177142	0,48929127	0,48101332	0,46823433	0,46464244	0,46495363	0,50603945	0,45605639
ERROR	0,16392455	0,18209248	0,18433472	0,18180595	0,17697594	0,17561834	0,17573395	0,19126493	0,17237311

Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 7.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con el compuesto LQM319

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,33066667	0,48066667	0,599	0,63466667	0,653	0,67266667	0,69533333	0,77533333	0,936
DESV STD	0,15536963	0,21225509	0,30914218	0,29710501	0,3018701	0,29302446	0,25458408	0,20517405	0,18890621
ERROR	0,06948341	0,09492336	0,13825259	0,1328694	0,13500041	0,13104452	0,11385346	0,09175662	0,08425782



Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 8.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con el compuesto LQM319 + Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,648	1,064	1,213	1,225	1,17033333	1,143	1,07066667	1,104	1,162
DESV STD	0,33364652	0,60001574	0,55291952	0,51571687	0,44529079	0,45294469	0,40818977	0,35327948	0,39281993
ERROR	0,14921126	0,2683352	0,24727313	0,2306356	0,1991401	0,20256302	0,18254801	0,15799139	0,17567441

Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 9.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con el compuesto LQM319 + Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,53433333	0,70966667	0,88866667	0,89966667	0,927	1,03833333	1,0897	1,15733333	1,20766667
DESV STD	0,21848468	0,18087903	0,35751923	0,22520176	0,20712114	0,24945218	0,2556971	0,26340875	0,26531062
ERROR	0,0977	0,0809	0,1599	0,1007	0,0926	0,1116	0,1144	0,1121	0,1187



Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 10.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Captopril

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,28733333	0,33633333	0,37233333	0,40233333	0,429	0,465	0,523	0,58966667	0,64866667
DESV STD	0,25130935	0,25923606	0,25335417	0,25200199	0,25060926	0,24251289	0,19819113	0,20562034	0,22439858
ERROR	0,11238896	0,11593389	0,11330343	0,11269792	0,11207587	0,10845062	0,08863377	0,09195621	0,1003541

Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 11.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Captopril + Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,648	1,064	1,213	1,225	1,17033333	1,143	1,07066667	1,104	1,162
DESV STD	0,33364652	0,60001574	0,55291952	0,51571687	0,44529079	0,45294469	0,40818977	0,35327948	0,39281993
ERROR	0,14921126	0,2683352	0,24727313	0,2306356	0,1991401	0,20256302	0,18254801	0,15799139	0,17567441



Tamaño de Muestra

n=5

Tabla 12.-Datos estadísticos de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa a Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR previamente tratada con Captopril + Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
PROMEDIO	0,45633333	0,694	0,685	0,73266667	0,792	0,87966667	1,12966667	1,34566667	1,493
DESV STD	0,3404588	0,31480412	0,31814804	0,31158061	0,29798154	0,26711546	0,18274491	0,1041804	0,1041804
ERROR	0,1522578	0,14078468	0,14228013	0,13934308	0,13322614	0,11945767	0,08172601	0,04659089	0,04963381



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANEXO 2 Análisis ANOVA

En este anexo se muestra el análisis de varianza (ANOVA) de los datos tratados para cada uno de los compuestos evaluados, lo cual nos indica si la diferencia entre ellos es o no significativa

Para ello se plantea las siguientes hipótesis:

H₀: El valor de las medias de la Curva Control son iguales a las medias de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa.

H₁: Por lo menos una de las medias de la Curva Control es diferente a las medias de la Curva Concentración-Respuesta acumulativa

Los cuales se corroboraron con los valores de F para una n= 5 y una $\alpha = 0.05$ de significancia para el compuesto LQM319 y Captopril, considerando entonces que:

Si $F_{exp} < F_{tablas}$ SE ACEPTA H_0
Si $F_{exp} > F_{tablas}$ SE RECHAZA H_0



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Tabla1.- ANOVA para Normotensa Control – Normotensa tratada con Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
NC	0,548	0,633333333	0,764666667	0,938666667	1,296	1,472	1,564666667	1,67466667	1,736666667
NT (IND)	1,71666667	1,85857143	1,88166667	1,9425	1,965833333	1,985	2,01559524	2,070833333	2,15452381

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
NC	9	10,6286667	1,18096297	0,21628313
NT (IND)	9	17,5911905	1,95457672	0,01619374
1E-14	2	2,26466667	1,132333333	0,68289089
1E-13	2	2,49190476	1,24595238	0,7506042
1E-12	2	2,64633334	1,32316667	0,6238445
1E-11	2	2,88116667	1,44058334	0,50384068
1E-10	2	3,26183333	1,63091667	0,22433835
1E-09	2	3,457	1,7285	0,1315845
0,0000001	2	3,58026191	1,79013095	0,10166829
0,0000001	2	3,74550003	1,87275002	0,078474
0,000001	2	3,89119048	1,94559524	0,08730229



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2,69315207	1	2,69315207	43,8449499	0,00016563	5,31765506
Columnas	1,36841932	8	0,17105241	2,7847609	0,08442752	3,43810123
Error	0,49139562	8	0,06142445			
Total	4,55296701	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata tratada con Indometacina

Tabla 2.- ANOVA para Normotensa Control – Normotensa tratada con Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
NC	0,548	0,63333333	0,76466667	0,93866667	1,296	1,472	1,56466667	1,6746667	1,73666667
NT(MEL)	1,07166667	1,25016667	1,34666667	1,48833333	1,82083333	2,08	2,1975	2,35083333	2,35928571

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
NC	9	10,6286667	1,18096297	0,21628313
NT(MEL)	9	15,9652857	1,77392063	0,24779629
1E-14	2	1,61966667	0,80983333	0,13711339
1E-13	2	1,8835	0,94175	0,19024168



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

1E-12	2	2,11133334	1,05566667	0,169362
1E-11	2	2,427	1,2135	0,15106672
1E-10	2	3,11683333	1,55841667	0,13772501
1E-09	2	3,552	1,776	0,184832
0,00000001	2	3,76216667	1,88108334	0,20023901
0,0000001	2	4,02550003	2,01275002	0,22860066
0,000001	2	4,09595238	2,04797619	0,19382724

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	1,58219458	1	1,58219458	1170,57253	5,8207E-10	5,31765506
Columnas	3,7018222	8	0,46272778	342,345012	2,501E-09	3,43810123
Error	0,01081313	8	0,00135164			
Total	5,29482991	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata tratada con Meloxicam



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Tabla 3.- ANOVA para Normotensa Control – Hipertensa tratada con Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
NC	0,548	0,633333333	0,764666667	0,938666667	1,296	1,472	1,564666667	1,6746667	1,73666667
HT(IND)	0,79547619	0,90166667	1,04190476	1,082142857	1,12404762	1,165	1,19309524	1,25666667	1,46809524

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
NC	9	10,6286667	1,18096297	0,21628313
HT(IND)	9	10,0280952	1,1142328	0,03843128
1E-14	2	1,34347619	0,6717381	0,03062223
1E-13	2	1,535	0,7675	0,03600139
1E-12	2	1,80657143	0,90328572	0,03843048
1E-11	2	2,02080953	1,01040476	0,01029271
1E-10	2	2,42004762	1,21002381	0,01478381
1E-09	2	2,637	1,3185	0,0471245
0,0000001	2	2,75776191	1,37888095	0,06903266
0,0000001	2	2,93133337	1,46566668	0,08736201
0,000001	2	3,20476191	1,60238095	0,03606531



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,02003812	1	0,02003812	0,45843717	0,51745158	5,31765506
Columnas	1,68803824	8	0,21100478	4,82742154	0,01955046	3,43810123
Error	0,34967699	8	0,04370962			
Total	2,05775334	17				

Se acepta H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con Indometacina

Tabla 4.- ANOVA para Normotensa Control – Hipertensa tratada con Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
NC	0,548	0,63333333	0,76466667	0,93866667	1,296	1,472	1,56466667	1,67466667	1,73666667
HT(MEL)	0,19714286	0,58238095	0,61428571	0,636190476	0,81666667	0,99047619	1,05357143	1,18428571	1,27414286

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

RESUMEN	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
NC	9	10,6286667	1,18096297	0,21628313
HT(MEL)	9	7,34914286	0,81657143	0,11787388
1E-14	2	0,74514286	0,37257143	0,06155037
1E-13	2	1,21571428	0,60785714	0,00129807



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

1E-12	2	1,37895238	0,68947619	0,01130722
1E-11	2	1,57485715	0,78742857	0,04574592
1E-10	2	2,11266667	1,05633334	0,11488022
1E-09	2	2,46247619	1,2312381	0,11593259
0,00000001	2	2,6182381	1,30911905	0,13060917
0,0000001	2	2,85895241	1,42947621	0,12023676
0,000001	2	3,01080953	1,50540476	0,10696414

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,59751537	1	0,59751537	43,0606461	0,00017623	5,31765506
Columnas	2,56224696	8	0,32028087	23,0814166	9,4056E-05	3,43810123
Error	0,11100909	8	0,01387614			
Total	3,27077141	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con Meloxicam



Tabla 5.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT (MEL)	0,19714286	0,58238095	0,61428571	0,63619048	0,81666667	0,99047619	1,05357143	1,18428571	1,27414286

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>
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT (MEL)	9	7,34914286	0,81657143	0,11787388
1E-14	2	0,57380952	0,28690476	0,0161144
1E-13	2	1,06638095	0,53319048	0,00483941
1E-12	2	1,19261905	0,59630952	0,00064629
1E-11	2	1,34352381	0,6717619	0,00253065
1E-10	2	2,01966667	1,00983334	0,07462672
1E-09	2	2,68147619	1,3407381	0,2453668
0,00000001	2	2,97457143	1,48728571	0,37621616
0,0000001	2	3,40461905	1,70230952	0,53669734
0,000001	2	3,67414286	1,83707143	0,63377715



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,99523654	1	0,99523654	8,89022395	0,01755621	5,31765506
Columnas	5,04125822	8	0,63015728	5,62905307	0,01235188	3,43810123
Error	0,89557838	8	0,1119473			
Total	6,93207314	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con Meloxicam

Tabla 6.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Captopril + Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT(CAP+MEL)	0,26166667	0,35566667	0,38466667	0,435	0,49133333	0,57166667	0,73	0,90233333	1,033

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT(CAP+MEL)	9	5,16533333	0,57392593	0,06875608
1E-14	2	0,63833333	0,31916667	0,0066125
1E-13	2	0,83966667	0,41983333	0,00823472



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

1E-12	2	0,963	0,4815	0,01875339
1E-11	2	1,14233333	0,57116667	0,03708272
1E-10	2	1,69433333	0,84716667	0,25323472
1E-09	2	2,26266667	1,13133333	0,62645356
0,0000001	2	2,651	1,3255	0,7092405
0,0000001	2	3,12266667	1,56133333	0,868562
0,000001	2	3,433	1,7165	0,9343445

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	2,28718519	1	2,28718519	15,5679071	0,00426214	5,31765506
Columnas	4,36856078	8	0,5460701	3,71686936	0,04070052	3,43810123
Error	1,17533342	8	0,14691668			
Total	7,83107939	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con Captopril + Meloxicam



Tabla 7.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con LQM319 + Meloxicam

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT(LQM+MEL)	0,648	1,064	1,213	1,225	1,17033333	1,143	1,07066667	1,104	1,162

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>
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT(LQM+MEL)	9	9,8	1,08888889	0,03054989
1E-14	2	1,02466667	0,51233333	0,03681089
1E-13	2	1,548	0,774	0,1682
1E-12	2	1,79133333	0,89566667	0,20140089
1E-11	2	1,93233333	0,96616667	0,13398939
1E-10	2	2,37333333	1,18666667	0,00053356
1E-09	2	2,834	1,417	0,150152
0,0000001	2	2,99166667	1,49583333	0,36153339
0,000001	2	3,32433333	1,66216667	0,62310006
0,000001	2	3,562	1,781	0,766322



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,3884841	1	0,3884841	10,1930473	0,03313213	7,70864742
Columnas	0,49456005	4	0,12364001	3,2440671	0,14039191	6,38823291
Error	0,15245062	4	0,03811266			
Total	1,03549477	9				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con LQM319 + Meloxicam

Tabla 8.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT (IND)	0,79547619	0,90166667	1,04190476	1,082142857	1,12404762	1,165	1,19309524	1,25666667	1,46809524

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT (IND)	9	10,0280952	1,1142328	0,03843128
1E-14	2	1,17214286	0,58607143	0,08770071
1E-13	2	1,38566667	0,69283333	0,08722272



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

1E-12	2	1,6202381	0,81011905	0,10744923
1E-11	2	1,78947619	0,8947381	0,07024109
1E-10	2	2,32704762	1,16352381	0,00311674
1E-09	2	2,856	1,428	0,138338
0,00000001	2	3,11409524	1,55704762	0,26492267
0,0000001	2	3,477	1,7385	0,46432672
0,000001	2	3,86809524	1,93404762	0,43422324

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,13408801	1	0,13408801	0,70412674	0,42576263	5,31765506
Columnas	3,77784266	8	0,47223033	2,47978924	0,11025866	3,43810123
Error	1,52345312	8	0,19043164			
Total	5,43538379	17				

Se acepta H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con Indometacina



Tabla 9.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con LQM319 + Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT (LQM+IND)	0,53433333	0,70966667	0,88866667	0,89966668	0,927	1,03833333	1,0897	1,15733333	1,20766667

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT (LQM+IND)	9	8,45236667	0,93915185	0,04662526
1E-14	2	0,911	0,4555	0,01242939
1E-13	2	1,19366667	0,59683333	0,02546272
1E-12	2	1,467	0,7335	0,04815339
1E-11	2	1,607	0,8035	0,01849606
1E-10	2	2,13	1,065	0,038088
1E-09	2	2,72933333	1,36466667	0,21298689
0,0000001	2	3,0107	1,50535	0,34552985
0,000001	2	3,37766667	1,68883333	0,5649845
0,000001	2	3,60766667	1,80383333	0,71082939



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,5440288	1	0,5440288	3,0372916	0,11953767	5,31765506
Columnas	3,93391626	8	0,49173953	2,74536263	0,0873154	3,43810123
Error	1,43293138	8	0,17911642			
Total	5,91087644	17				

Se acepta H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con LQM319 + Indometacina

Tabla 10.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con Captopril + Indometacina

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT(CAP+IND)	0,45633333	0,694	0,685	0,73266666	0,792	0,87966667	1,12966667	1,34566667	1,493

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>
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT(CAP+IND)	9	8,208	0,912	0,11591219
1E-14	2	0,833	0,4165	0,00317339
1E-13	2	1,178	0,589	0,02205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

1E-12	2	1,26333333	0,63166667	0,00568889
1E-11	2	1,44	0,72	0,00032089
1E-10	2	1,995	0,9975	0,0844605
1E-09	2	2,57066667	1,28533333	0,32913089
0,00000001	2	3,05066667	1,52533333	0,31310422
0,0000001	2	3,566	1,783	0,38252089
0,000001	2	3,893	1,9465	0,4113245

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0,6323126	1	0,6323126	5,50159025	0,04700689	5,31765506
Columnas	5,00168157	8	0,6252102	5,43979405	0,01370427	3,43810123
Error	0,91946157	8	0,1149327			
Total	6,55345574	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con Captopril + Indometacina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Tabla 11.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada con LQM319

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT (LQM)	0,33066667	0,48066667	0,599	0,63466667	0,653	0,67266667	0,69533333	0,77533333	0,936

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT (LQM)	9	5,77733333	0,64192593	0,02912241
1E-14	2	0,70733333	0,35366667	0,001058
1E-13	2	0,96466667	0,48233333	5,5556E-06
1E-12	2	1,17733333	0,58866667	0,00021356
1E-11	2	1,342	0,671	0,00264022
1E-10	2	1,856	0,928	0,15125
1E-09	2	2,36366667	1,18183333	0,51850139
0,00000001	2	2,61633333	1,30816667	0,75112939
0,0000001	2	2,99566667	1,49783333	1,0440125
0,000001	2	3,336	1,668	1,071648



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1,87168253	1	1,87168253	8,97271979	0,0171905	5,31765506
Columnas	3,55804878	8	0,4447561	2,13213074	0,15238538	3,43810123
Error	1,66877608	8	0,20859701			
Total	7,09850739	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con LQM319

Tabla 12.- ANOVA para Hipertensa Control – Hipertensa tratada Captopril

FENILEFRINA	1,00E-14	1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07	1,00E-06
HC	0,37666667	0,484	0,57833333	0,70733333	1,203	1,691	1,921	2,22033333	2,4
HT (CAP)	0,28733333	0,33633333	0,37233333	0,40233333	0,429	0,465	0,523	0,58966667	0,64866667

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
HC	9	11,5816667	1,28685185	0,6242307
HT (CAP)	9	4,05366666	0,45040741	0,01408169
1E-14	2	0,664	0,332	0,00399022
1E-13	2	0,82033333	0,41016667	0,01090272



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

1E-12	2	0,95066667	0,47533333	0,021218
1E-11	2	1,10966667	0,55483333	0,0465125
1E-10	2	1,632	0,816	0,299538
1E-09	2	2,156	1,078	0,751538
0,00000001	2	2,444	1,222	0,977202
0,0000001	2	2,81	1,405	1,32953689
0,000001	2	3,04866667	1,52433333	1,53358422

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	3,14837689	1	3,14837689	13,7962232	0,00591943	5,31765506
Columnas	3,28085342	8	0,41010668	1,79709211	0,21241453	3,43810123
Error	1,82564567	8	0,22820571			
Total	8,25487598	17				

Se rechaza H_0 para la contracción vascular de la aorta torácica de rata SHR tratada con Captopril