



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO VASODILATADOR DE LOS
COMPUESTOS MORFOLÍNICOS (LQM301, LQM302, LQM304,
LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353),
TIOMORFOLÍNICOS (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328,
LQM337, LQM343) Y PIPERIDÍNICOS (LQM345) EN AORTA DE
RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA**

T E S I S

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

PRESENTAN:

**ALEJANDRA SANCHEZ DORANTES
YANERIT MENA GARCIA**

ASESORA: DRA. LUISA MARTINEZ AGUILAR



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos Generales

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser nuestra máxima casa de estudios y nuestra segunda casa durante cuatro años y medio. Por permitirnos formar parte de la Institución más importante de nuestro país y por darnos la oportunidad de llenarnos de orgullo al ser universitarias. Porque durante nuestra estancia en nuestra Facultad se nos brindaron todos los recursos necesarios tanto para nuestra formación profesional como personal. Porque en ella conocimos a personas maravillosas que influyeron en nuestro crecimiento. Gracias a todos los profesores que compartieron con nosotras sus conocimientos y experiencias, por exigirnos ser mejores cada día ya que gracias a eso hoy nos damos cuenta que los límites no existen siempre y cuando tú te lo propongas.

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar ya que gracias a su dirección y formación hoy culminamos uno de los más grandes sueños de nuestras vidas. Gracias por formar parte de nuestra superación y por enseñarnos a ser mejores cada día, buscando siempre ir más allá. Por enseñarnos lo importante que es trabajar en equipo, ser constantes, responsables y disciplinadas en cada uno de los aspectos de nuestras vidas. Gracias por todo su apoyo, cariño, comprensión y confianza, por permitirnos formar parte de su equipo de trabajo y por darnos la oportunidad de llegar a conocer a la gran mujer que es. ¡Muchísimas gracias!

A Jaz, porque más que una maestra, llegó a ser nuestra amiga. Por compartir con nosotras nuestros éxitos y fracasos. Gracias por hacer nuestro trabajo más ameno y divertido.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA-UNAM) por el apoyo al proyecto PAPIIT-M207705, y a la Cátedra VASC-104.

Se agradece la asesoría técnica de la Z.F.B. Jazmín Flores Monroy en el presente proyecto realizado en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Alejandra Sánchez Dorantes y Yánerit Mena García

El presente trabajo se presentó en el XVII Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia y XVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica del 23 al 25 de septiembre del 2009. Asimismo, en el XLII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas celebrado del 18 al 22 de Octubre del 2009.

Para mis padres por su interminable apoyo en todo momento de mi vida, por sus enseñanzas, consejos y por su eterna paciencia y perdón ante mis constantes errores porque a pesar de que no siempre he tomado las mejores decisiones en mi vida siempre han estado ahí para guiarme y regresarme al camino correcto.

A mi madre porque ha sido el mejor modelo a seguir, porque por ella soy quien soy con mis virtudes y mis defectos, porque ella siempre ha estado ahí para mí, pero sobre todo porque me ha dado su cariño y amor incondicionalmente.

A mi padre porque también ha sido un modelo a seguir en mi vida, él me ha enseñado a ser una persona fuerte y trabajadora, porque a pesar de su carácter él me ha demostrado su amor y su cariño.

A mi hermana porque a pesar de todos nuestros tropiezos sigue a mi lado, porque me cuida y me apoya en todo momento pero sobre todo porque ella me entrega su amor en todo momento, soy muy afortunada de tenerla a mi lado.

LOS AMO !!!!!

Alejandra Sánchez Dorantes

Realmente siempre creí que el hacer los agradecimientos de la tesis sería la parte más fácil de hacer. Sin embargo, ahora que estoy aquí sentada no creo que existan las palabras suficientes que me ayuden a describir todo lo que siento en este momento. Terminé mi tesis... ¡Después de tanto tiempo y trabajo lo logré! Debo confesar que este momento siempre lo vi muy lejos y aunque estoy a un pasito de titularme no puedo creer que una de las metas más grandes e importantes de mi vida se vea realizada tan pronto.

Debo agradecer a Dios por todo lo que me ha dado. Por darme el regalo más grande que pude recibir "mi familia" por tenerlos a ellos que siempre han estado a mi lado llenando mi vida de amor y de alegría. Gracias por estar a mi lado en cada momento, por ser mi guía y mi protección. Por todas las bendiciones que he recibido durante toda mi vida. Por cuidarme siempre y apapacharme tanto. Gracias por poner en mi camino al amor de mi vida, al hombre de mis sueños. Por darme la vida y permitirme compartir contigo y con todos mis seres queridos el más grande logro que hasta ahora he cumplido.

A la mujer que siempre ha sido mi más grande ejemplo de vida... A mi mamá. Por ser tan luchona y maravillosa, porque a pesar de todas las adversidades nunca se deja caer y siempre sigue adelante. ¡Gracias mami! Porque siempre he dicho que hoy por hoy soy quien soy gracias a ti. ¡Lo logramos mamá! Gracias por enseñarme a ser siempre responsable y trabajadora, gracias por cuidarme y estar siempre pendiente de mí. Gracias por todos tus desvelos y por tu gran amor. Gracias por escucharme siempre y darme consejo en todo momento, por reír y llorar conmigo, por ser mi amiga, mi confidente y mi guía. Sabes que sin tu fortaleza y protección nada de esto hubiera sido posible. ¡Te amo mami!

A mi papá, por apoyarme en todo momento y por siempre exigirme más. Gracias por trabajar tanto por nosotros, por preocuparte que nunca nos haya faltado nada, por enseñarme que siempre debes luchar hasta conseguir lo que te propones. Por ser el ejemplo más fiel de lucha, sacrificio, constancia y dedicación. Por enseñarme que nunca debes conformarte y que siempre debes ir por más. ¡Gracias por todo! ¡Te amo papá!

Gracias a ese angelito que llegó a nuestras vidas de sorpresa llenándonos de alegría y de amor. A ese angelito que ahora es un niño... a mi Beto, porque con tus sonrisas, tus besos y tus estrujos me recuerdas lo que es ser niño otra vez y me das las fuerzas necesarias para seguir adelante. Porque indirectamente has hecho de mi una mujer más responsable. Gracias por todo tu amor y tu alegría. ¡Te adoro corazón!

A mi tita que siempre me ha cuidado y no sólo a mi, sino a todos y a cada uno de los integrantes de mi gran familia. Porque tiene tanto amor en ella, que le alcanza para todos nosotros. Gracias por tenerme en tu casa todos estos años y por ser mi "segunda mamá" mientras la mía trabajaba. Por ser la abuelita más amorosa y consentidora de todas. Por siempre preguntarme "¿Qué se te antoja comer mañana?" Porque siempre que llego a verte me recibes con una sonrisa y muchas de esas veces con un suéter o una bufanda que hiciste especialmente para mí. Gracias por formar esta familia, por ser un gran ejemplo para todos nosotros, gracias por todo tu amor, por todos tus cuidados y tus enseñanzas. Gracias por el ser el pilar de nuestras vidas... ¡Te amo tita!

A la familia García... gracias a todas mis tías por tomarse tan a pecho el que también sean como nuestras "segundas madres" y por

siempre cuidarnos y preocuparse por nosotras. Por ser tan divertidas y escandalosas. Gracias por estar siempre para mí y por todo el cariño que siempre me han dado. Gracias a todos los tíos por cuidarnos y querernos tanto.

A las primas que más que primas son mis hermanas, por todos los recuerdos tan maravillosos que tengo con ustedes. Por todos los juegos, las risas, las alegrías y las tristezas. Gracias por formar parte de mi vida.

A la familia Mena porque a pesar de estar tan lejos son extraordinarios. Saben que los amo con todo mi corazón y que me hubiera encantado compartir más de mi vida con ustedes.

A mi amorcitrín, por llegar a mi vida y llenarla de amor y de alegría. Gracias mi amor por formar parte de mi vida, por todo tu amor y tu entrega. Por ser mi mejor amigo y por estar siempre a mi lado. Por apoyarme y cuidarme siempre. Por ser todo lo que siempre soñé. Gracias por ser mi compañero y por este amor tan grande, tan puro y tan incondicional que tenemos. ¡Te amo flaguito!

Gracias a todos mis amigos que me han acompañado a lo largo de mi vida. Por estar siempre, tanto en las buenas como en las malas. Creo que no puedo mencionarlos a todos, pero saben lo importantes que son y serán para mí. Gracias por toda su paciencia ya que sé que parece que los últimos cinco años me ha tragado la tierra pero ¡sigo viva y bien contenta! Gracias por todo su cariño y apoyo. ¡Saben que los quiero y los extraño mucho a todos!

Gracias a Ale y a toda su familia porque todo este tiempo me adoptaron y me abrieron las puertas de su casa y de su familia. A una

de mis mejores amigas, porque el destino quiso que nos conociéramos y que lográramos juntas uno de los sueños más grandes de nuestras vidas. Creo que nadie mejor que tú para saber todo lo que representa el haber llegado hasta aquí. ¡Gracias por todo amiga! ¡LO LOGRAMOS!

Gracias a todos y cada uno que directa o indirectamente participaron para lograr ésta meta. ¡Por ellos y para ellos!

Yánerit Mena García

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	4
3. HIPÓTESIS	6
4. MARCO TEÓRICO	7
4.1 Desarrollo de nuevos fármacos	7
4.1.1 Etapas o fases de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos	7
4.1.2 <i>Changrolina como agente antiarrítmico</i>	9
4.1.3 <i>Estudios de fármacos con posible efecto antihipertensivo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán</i>	10
4.2 Sistema Cardiovascular	14
4.2.1 <i>Anatomía y Fisiología del Corazón</i>	14
4.2.2 <i>Circulación General y Pulmonar</i>	16
4.2.3 <i>Anatomía de los Vasos Sanguíneos</i>	17
4.2.4 <i>Ciclo Cardíaco</i>	20
4.2.5 <i>Gasto Cardíaco</i>	21
4.2.6 <i>Presión Sanguínea</i>	22
4.2.7 <i>Resistencia Vasculat</i>	26
4.2.8 <i>Velocidad de Flujo Sanguíneo</i>	26
4.2.9 <i>Aorta</i>	26
4.3 Hipertensión Arterial	31
4.3.1 <i>Definición y Clasificación</i>	31
4.3.2 <i>Etiología y Estadísticas de la Hipertensión Arterial</i>	32
4.3.3 <i>Tratamiento para la Hipertensión Arterial</i>	35
4.4 Receptores adrenérgicos	45
4.4.1 <i>Definición y Tipos</i>	45
4.4.2 <i>Receptores α adrenérgicos</i>	46
4.4.3 <i>Receptores β adrenérgicos</i>	46
4.5 Fenilefrina. Características.	48
4.6 Unión fármaco-receptor	48
4.6.1 <i>Concepto de Agonismo y Antagonismo</i>	49
4.6.2 <i>Curvas Concentración-Respuesta</i>	50
5. MATERIALES Y MÉTODOS	55
5.1 <i>Materiales</i>	55
5.2 <i>Metodología</i>	56
6. RESULTADOS	59
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	99
8. CONCLUSIONES	105
9. REFERENCIAS	106
10. ANEXO I	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etapas o Fases Pre-Clínicas para el desarrollo de nuevos fármacos _____	7
Tabla 2. Etapas o Fases Clínicas para el desarrollo de nuevos fármacos _____	8
Tabla 3. Clasificación de acuerdo a su Estructura Química de los Compuestos LQM evaluados _____	11
Tabla 4. Regiones que irrigan las diversas porciones y ramas de la aorta _____	29
Tabla 5. Tipos de Hipertensión Arterial y Fármacos de Elección _____	32
Tabla 6. Clasificación de los Fármacos Antihipertensivos por su Principal sitio o mecanismo de acción _____	36
Tabla 7. Tipos de receptores adrenérgicos y su localización _____	47
Tabla 8. Localización de alfa y beta adrenorreceptores y respuestas a su activación _____	47
Tabla 9. Resumen del efecto determinado en la porción torácica y abdominal de Aorta de Rata SHR para cada uno de los compuestos la serie LQM evaluados _____	93
Tabla 10. Clasificación de los compuestos que presentan un efecto vasoconstrictor _____	93
Tabla 11. Clasificación de los compuestos que presentan un efecto vasodilatador _____	94
Tabla 12. Clasificación de los compuestos que no presentan efecto sobre la contracción vascular _____	95
Tabla 13. Porcentaje de Respuesta máxima alcanzada (Vasoconstricción) en la porción torácica de Aorta de Rata SHR con cada uno de los compuestos en presencia de Fenilefrina considerando la contracción obtenida solo por esta _____	97
Tabla 14. Porcentaje de Respuesta máxima alcanzada (Vasoconstricción) en la porción abdominal de Aorta de Rata SHR con cada uno de los compuestos en presencia de Fenilefrina considerando la contracción obtenida solo por esta última a una concentración de 10^{-4} M como el 100% de Respuesta. _____	97
Tabla 15. Valores de la Constante de Afinidad para la Fenilefrina y para cada uno de los Compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular en aorta torácica y abdominal de rata SHR. _____	98
Tabla 16. Valores de la Constante de Afinidad para la Fenilefrina y para cada uno de los compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular en aorta torácica de rata SHR. _____	98
Tabla 17. Valores de la Constante de Afinidad para la Fenilefrina y para cada uno de los compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular en aorta abdominal de rata SHR. _____	98
Tabla 18. Resumen del Análisis de Varianza para la porción torácica _____	142
Tabla 19. Resumen del Análisis de Varianza para la porción abdominal _____	142

ÍNDICE DE FÍGURAS

Figura 1. Regiones de la Changrolina _____	9
Figura 2. Reacción Química para la Síntesis de los compuestos de la serie LQM Moroflínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos. _____	11
Figura 3. Anatomía del corazón _____	15
Figura 4. Circulación General _____	17
Figura 5. Anatomía de Venas y Arterias _____	20
Figura 6. Ciclo Cardíaco _____	21
Figura 7. Esquema representativo de la Presión Arterial _____	22
Figura 8. Esquema de la relación entre las principales sustancias endógenas involucradas en la regulación de la presión arterial. _____	25
Figura 10. Porciones de la aorta _____	28
Figura 9. Localización anatómica de la aorta _____	28
Figura 11. Principales Arterias del cuerpo _____	30
Figura 12. Diez principales causas de mortalidad en hombres. Población Total. México. 2007 _____	34
Figura 13. Diez principales causas de mortalidad en mujeres. Población Total. México 2007 _____	34
Figura 14. Efecto farmacológico de los diuréticos _____	38
Figura 15. Efecto farmacológico de los bloqueadores adrenérgicos β _____	39
Figura 16. Efecto farmacológico de los bloqueadores del receptor adrenérgico α_1 y α_2 _____	40
Figura 17. Mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio. _____	41
Figura 18. Efecto farmacológico de los bloqueadores de canales de calcio. _____	41
Figura 19. Efecto farmacológico de los fármacos antagonistas de la Angiotensina II _____	43
Figura 20. Efecto farmacológico de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. _____	44
Figura 21. Efecto farmacológico de los vasodilatadores. _____	45
Figura 22. Estructura Química de la Fenilefrina _____	48
Figura 23. Estructura Química de la Adrenalina _____	48
Figura 24. Curva Concentración - Respuesta _____	50
Figura 25. Doble Recíproca. _____	53
Figura 26. Antagonismo Competitivo. El fármaco es capaz de unirse al receptor pero incapaz de producir respuesta, presentándose un mismo efecto máximo pero una constante de afinidad diferente ____	54
Figura 27. Antagonismo No Competitivo. El fármaco evita la unión del agonista, por lo que el efecto máximo se reduce y la constante de afinidad se mantiene igual. _____	54
Figura 28 Estructura química de la Fenilefrina _____	101
Figura 29 Estructura Química de la Adrenalina _____	101

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302	60
Gráfica 1b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302	61
Gráfica 1c. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302.	61
Gráfica 2a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de Rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304	62
Gráfica 2b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304	62
Gráfica 2c. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304	63
Gráfica 3a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309	64
Gráfica 3b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309	64
Gráfica 3c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309	65
Gráfica 3d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309	65
Gráfica 4a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353	66
Gráfica 4b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353	66
Gráfica 4c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353	67
Gráfica 5a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM301	68
Gráfica 5b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM301	68
Gráfica 6a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM310	69
Gráfica 6b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM310	69
Gráfica 7a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM312	70
Gráfica 7b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM312	70
Gráfica 8a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM341	71
Gráfica 8b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM341	71
Gráfica 9a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM308	72

Gráfica 9b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM308	72
Gráfica 10a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319	73
Gráfica 10b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319.	73
Gráfica 10c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319	74
Gráfica 10d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319.	74
Gráfica 11a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328	75
Gráfica 11b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328.	75
Gráfica 11c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328	76
Gráfica 11d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328.	76
Gráfica 12a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM337	77
Gráfica 12b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM337.	77
Gráfica 12c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en Aorta Abdominal de Rata Hipertensa Espontánea en presencia y ausencia del compuesto LQM337	78
Gráfica 13a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343	79
Gráfica 13b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343.	79
Gráfica 13c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343	80
Gráfica 13d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343.	80
Gráfica 14a Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM322	81
Gráfica 14b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM322	81
Gráfica 15a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM324	82
Gráfica 15b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta y abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM324.	82
Gráfica 16a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345	83
Gráfica 16b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345	83
Gráfica 16c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345	84
Gráfica 16d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345.	84

Gráfica 17a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302.	85
Gráfica 18a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304.	85
Gráfica 19a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309.	86
Gráfica 19b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309.	86
Gráfica 20a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353.	87
Gráfica 21a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319.	88
Gráfica 21b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319.	88
Gráfica 22a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328.	89
Gráfica 22b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328.	89
Gráfica 23a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM337.	90
Gráfica 24a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343.	91
Gráfica 24b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343.	91
Gráfica 25a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345.	92
Gráfica 25b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345.	92

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1. Ecuación de Michaelis Menten _____	51
Ecuación 2. Adaptación de la ecuación de Michaelis Menten aplicada a la interacción fármaco – receptor _____	52
Ecuación 3. Ecuación de la Doble Recíproca _____	52

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HA) es un padecimiento crónico de etiología variada que se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial, ya sea sistólica, diastólica o de ambas. Se denomina hipertensión arterial sistólica cuando esta es mayor de 150 mm Hg e hipertensión arterial diastólica cuando es mayor de 90 mm Hg. En los últimos tiempos se ha demostrado que las cifras de presión arterial que representan riesgo de daño orgánico son aquellas por arriba de 140 mm Hg para la presión sistólica y de 90 mm Hg para la presión diastólica, cuando éstas se mantienen en forma sostenida¹.

La HA es la enfermedad cardiovascular más común. Su prevalencia aumenta con la edad; por ejemplo, alrededor del 50% de las personas entre 60 y 69 años de edad padece Hipertensión y la prevalencia es mayor después de los 70 años². De acuerdo a las estadísticas reportadas por la Secretaría de Salud (Dirección General de Información en Salud) sobre las 10 principales causas de mortalidad en hombres en México durante el año 2007 (Imagen 9), las Enfermedades Hipertensivas ocupan el décimo lugar, mientras que en el caso de las mujeres este tipo de padecimientos ocupan el quinto lugar (Imagen 10)¹⁸.

La presión arterial alta genera cambios en la vasculatura e hipertrofia del ventrículo izquierdo, como consecuencia la Hipertensión constituye la principal causa de apoplejía, conduce a enfermedad coronaria con infarto de miocardio y muerte súbita de origen cardiaco además de ser un contribuyente importante de insuficiencias cardiaca y renal así como de aneurisma disecante de la aorta².

La importancia del tratamiento oportuno de la Hipertensión arterial es evitar las complicaciones que se pueden tener, entre las que se encuentran, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que puede asociarse al incremento de alteraciones cardiovasculares como es el infarto³ y un incremento de la presión arterial de los vasos sanguíneos cerebrales que pueden inducir derrames cerebrales²⁹.

Es por ello, que los profesionales involucrados en el área de salud deben de enfocar su atención en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para mejorar la calidad de vida de

los mexicanos, reducir los costos relacionados con el cuidado de la salud además de diseñar medicamentos cuya toxicidad y efectos adversos se vean disminuidos.

En el año de 1979 un grupo de investigación en la República de China mientras examinaba las propiedades contra la malaria de derivados de la Febrifugina notó que un compuesto, la changrolina, era efectivo 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 época⁴.

La lucha contra las enfermedades ha sido constante durante la historia de la humanidad. Con el desarrollo de las nuevas tecnologías es posible hacer simulaciones por computadora de cómo se comporta una molécula virtual, para que pueda ser posible deducir su aplicación antes de producirla en el laboratorio, con lo que se ahorra una importante cantidad de tiempo y recursos. La informática y la robótica se han convertido en herramientas indispensables para el desarrollo de la industria farmacéutica y por ende en las acciones encausadas a mejorar la salud de los seres humanos.

En este sentido, la farmacéutica contribuye a elaborar fármacos con mínimos efectos adversos, con sistemas de liberación de principio activo pre-programado y fórmulas que llegan a un sitio u órgano diana específico sin sufrir modificación alguna durante su trayecto. Esto ha permitido un gran avance en la industria farmacéutica, al conjuntar tecnología, investigación y creatividad.

Por tal motivo un grupo de investigadores realizó la síntesis de nuevos compuestos mediante asistencia computacional con posible efecto Antihipertensivo en el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado de la FES Cuautitlán a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano mientras que los estudios de actividad biológica se llevaron a cabo en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la misma Institución a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar sobre lo cual se enfoca el presente trabajo.

El receptor adrenérgico α_1 es uno de los tipos de receptores adrenérgicos presentes en el Sistema Nervioso Central y en el Sistema Nervioso Periférico, su función en este último constituye en mediar la contracción y se encuentran en músculo liso tanto vascular como no vascular².

La aorta al ser la arteria más importante del cuerpo y al tener este tipo de receptores fue el tejido de elección, ya que la porción torácica y abdominal tienen reactividad vascular diferente es necesario evaluarlas por separado.

Mediante un modelo *In vitro* de aorta de rata Hipertensa Espontánea (SHR) fue posible determinar el efecto sobre la actividad vascular en presencia de Fenilefrina de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) para establecer el efecto vasodilatador de los mismos. La Fenilefrina es un agonista directo de los receptores adrenérgicos α_1 , por lo que al formarse el complejo fármaco-receptor se presentará la contracción del músculo liso vascular. De esta manera al adicionar los compuestos en las cámaras de tejidos aislados en presencia y ausencia de la Fenilefrina fue posible determinar el efecto de los mismos sobre la actividad vascular.

A partir de las Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos fue posible determinar si existe una disminución o un aumento sobre la contracción vascular en ambas porciones de aorta de rata SHR. Se realizó un Análisis de Varianza (ANOVA) para determinar si la disminución o el aumento de la contracción provocado por los compuestos en presencia y ausencia de la Fenilefrina fueron significativos. Para evaluar la eficacia de los compuestos se realizaron las Curvas Concentración - % Respuesta determinándose que el compuesto LQM319 fue el más efectivo mientras que el compuesto LQM312 fue aquel que presentó el mayor efecto vasoconstrictor.

Se realizaron las Dobles Recíprocas a aquellos compuestos que disminuyeron significativamente la contracción provocada por la Fenilefrina determinándose que los compuestos no actúan sobre el receptor adrenérgico α_1 por lo que se sugiere realizar estudios adicionales.

2. OBJETIVOS

- **Objetivo General**

- ✓ Determinar el efecto sobre la actividad vascular en presencia de Fenilefrina de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) mediante un modelo *In vitro* de aorta de rata Hipertensa Espontánea para establecer el efecto vasodilatador de los mismos

- **Objetivos Particulares**

- ✓ Capacitarse para el uso e interpretación de los resultados de tensión obtenidos con el software ACQ ACKNOWLEDGE mediante el montaje de la porción torácica y abdominal de aorta de rata Hipertensa Espontánea para poder determinar las Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina experimentales en presencia y ausencia de los compuestos

- ✓ Realizar las Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) para determinar si existe una disminución o un aumento sobre la contracción vascular en ambas porciones de la aorta de rata Hipertensa Espontánea

- ✓ Realizar el Análisis de Varianza a los datos del efecto provocado por la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) en aorta de rata Hipertensa Espontánea para determinar si existe una diferencia significativa

-
- ✓ Realizar las Dobles Recíprocas y las Curvas Concentración - %Respuesta a la Fenilefrina de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) donde exista una disminución significativa de la contracción vascular provocada por la Fenilefrina

 - ✓ Evaluar el tipo de Antagonismo a partir de la comparación de las constantes de afinidad (K_D) obtenidas de las Dobles Recíprocas y del efecto máximo de las Curvas Concentración - %Respuesta a la Fenilefrina

 - ✓ Determinar el orden de eficacia de vasodilatación provocada por los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) en presencia de Fenilefrina mediante las Curvas Concentración - % Respuesta a la Fenilefrina

3. HIPÓTESIS

Si los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) han mostrado tener un efecto hipotensor así como antihipertensivo, entonces se espera que estos tengan un efecto vasodilatador ante el efecto provocado por la Fenilefrina en la vasculatura muscular lisa de la aorta de rata Hipertensa Espontánea.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Desarrollo de nuevos fármacos

Para la industria farmacéutica el reto de desarrollar nuevos fármacos involucra mucho más de lo que generalmente suponemos. Desde que se descubre una nueva molécula hasta llegar a la farmacia se requiere de pruebas de investigación preclínicas y clínicas para luego llegar a medicamentos originales con marca de referencia y sus posteriores estudios de farmacovigilancia o estudios de post-comercialización⁵.

El hallazgo de una nueva molécula candidata a ser medicamento en el futuro, surge por una variedad de estrategias como síntesis en el laboratorio o la síntesis de análogos de una molécula exitosa ya aprobada. El hecho es que solo una pequeña fracción de las moléculas descubiertas o sintetizadas llega a comercializarse. Una vez que la molécula es sintetizada o extraída de fuentes naturales comienza un largo recorrido con el que se inician las etapas o fases de investigación preclínicas las cuales incluyen estudios de laboratorios físicoquímicos, toxicológicos y farmacológicos con el fin de disminuir reacciones adversas. Sin embargo, los pasos para desarrollar nuevas moléculas y fármacos son procesos largos y complejos que requieren una gran inversión de tiempo, dinero y recursos⁵.

Para poder presentar un medicamento en el mercado se requiere de un tiempo medio de 12 años⁶ requiriéndose una inversión aproximada de 897 millones de dólares por cada nuevo medicamento^{7,8}. Cabe mencionar que en la Industria Farmacéutica es necesario analizar 1.000.000 de sustancias por cada nuevo fármaco⁹.

4.1.1 Etapas o fases de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos

Tabla 1. Etapas o Fases Pre-Clínicas para el desarrollo de nuevos fármacos⁵

Fase	Paso	Característica	Tiempo	Coste	Sustancias analizadas
	<u>Identificación del paciente y área terapéutica</u>	Identificación de áreas médicas con necesidades no cubiertas			Millón

Pre-Clínica	<u>Identificación de las sustancias</u>	Evaluación HTS* con el fin de desechar compuestos ineficaces e identificación de los potencialmente activos	4.5 años	335mmd	Mil
	<u>Identificación de sustancias activas</u>	Resultados positivos por HTS siguen siendo analizados para determinar su potencial como fármacos			200
	<u>Optimización de las sustancias</u>	Determinación de las características de absorción, duración del efecto y adecuación al paciente			17
	<u>Pre-Registro de la sustancia</u>	Selección de la sustancia candidata con mayores tasas de seguridad y eficacia			12

* HTS: High Throughput Screening (Escaneo de alto rendimiento)

Tabla 2. Etapas o Fases Clínicas para el desarrollo de nuevos fármacos⁵

Fase	Paso	Característica	Tiempo	Coste	Sustancias analizadas
Clínica Fase I	<u>Ensayos Clínicos</u>	Sustancia candidata es investigada en un número limitado de sujetos sanos con el fin de determinar el grado de tolerancia, efectos no deseados y dosis justa y eficaz.	6 años	467mmd	9
Fase II Fase III	<u>Desarrollo de la molécula</u>	Ensayos clínicos con voluntarios sanos Ensayos clínicos multicéntricos (500 y 5000 paciente), registro de la marca, estrategia comercial financiera y de fabricación.			2.2
	<u>Lanzamiento</u>	Datos obtenidos de los estudios pre-clínicos y clínicos son remitidos a diferentes agencias de registro de medicamentos. Establecimiento del plan estratégico para el lanzamiento.	1.5 años	95mmd	1.3

Fase IV	<u>Apoyo durante la vida del producto</u>	Estrategias y oportunidades de negocio para todo el ciclo de vida del producto. Determinación de efectos a largo plazo del fármaco y su aspecto farmacoeconómico.	Constante	En función aceptación	1
---------	---	--	-----------	-----------------------	---

4.1.2 Changrolina como agente antiarrítmico

En el año de 1979 un grupo de investigadores en la República de China mientras examinaba las propiedades contra la malaria de derivados de la Febrifugina, notó que durante los ensayos clínicos la changrolina era efectiva como agente antiarrítmico. Stout y sus colaboradores llevaron a cabo el estudio de la changrolina como un antiarrítmico efectivo. Esta molécula presentaba una diferencia estructural con los antiarrítmicos comúnmente conocidos hasta esa fecha. Para el análisis de la actividad biológica dividieron la estructura en tres regiones como se muestra en la ilustración 1; la región I denominada heteroatómica consiste en la estructura de quinazolina, la II llamada aromática posee el esqueleto de 2,6-bis(pirolidin-1-il-metil)fenol y la III reconocida como la región de unión entre las dos anteriores. Su investigación consistió en modificar sistemáticamente cada una de ellas para determinar qué parte de la molécula era necesaria para mostrar la actividad antiarrítmica¹⁰.

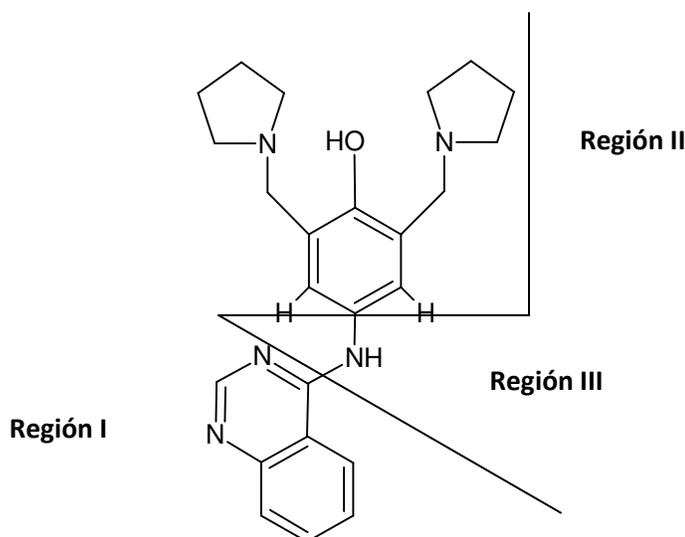


Figura 1. Regiones de la Changrolina

Las conclusiones obtenidas fueron: en la región I la quinazolina puede reemplazarse por una gran variedad de heterociclos sin perder la actividad antiarrítmica. En la II el esqueleto de 2,6-bis(pirrolidin-1-il-metil)fenol tetrasustituido presentó la mejor actividad y sin éste la actividad es nula. Por último, en la región III si se incluyen grupos carbonilo la actividad aumenta y la toxicidad disminuye¹⁰.

Por otro lado, realizaron cambios en los sustituyentes de la región II y III encontrando que los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos, como la morfolina, tiomorfolina y piperidina¹¹.

Głowka y colaboradores retoman esta investigación y concluyen entre otras cosas que existe un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo del fenol y el nitrógeno no protonado de uno de los anillos pirrolidínicos lo que le proporciona una estabilidad a la molécula y le permite actuar como monoamina, característica que se encontró en otros antiarrítmicos como la disopiramida¹⁰.

Este tipo de agentes cardiovasculares como entidades individuales pueden ser aplicados como antiarrítmicos, vasodilatadores y como medicamentos antihipertensivos.

4.1.3 Estudios de fármacos con posible efecto antihipertensivo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

En el Laboratorio de Química Medicinal a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano, ubicado en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, se retomó la investigación mencionada anteriormente llevando a cabo la síntesis de los compuestos a partir de una reacción química entre un fenol sustituido, formaldehído y una molécula de morfolina, tiomorfolina y piperidina, obteniendo así una serie de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos con clave LQM. Los estudios de actividad biológica se llevaron a cabo en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Unidad de Posgrado dentro de la misma Institución a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar¹¹. Los compuestos evaluados durante este trabajo son los que se muestran en la tabla 1.

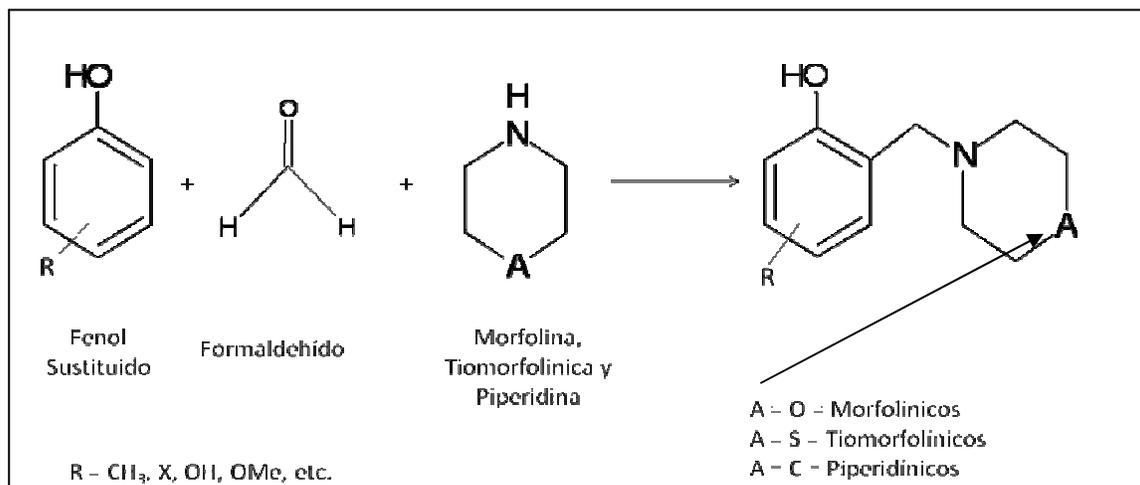
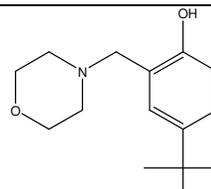
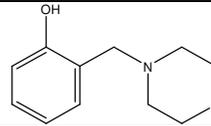
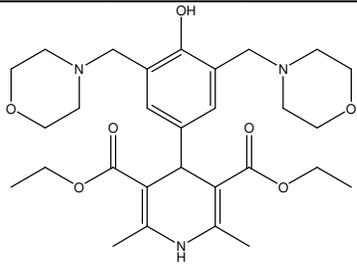
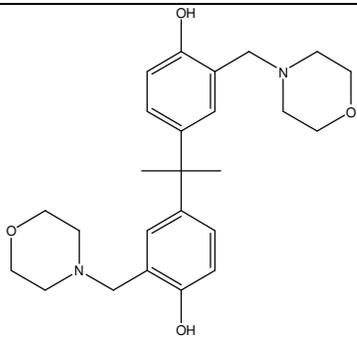
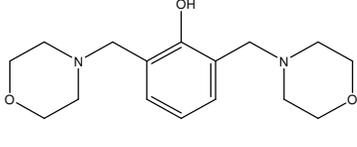
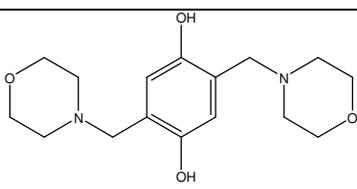
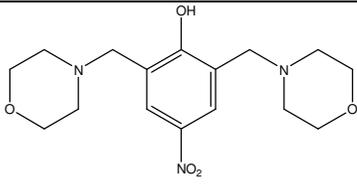
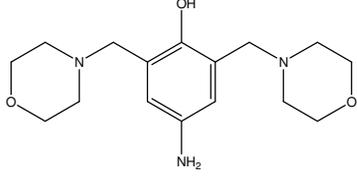
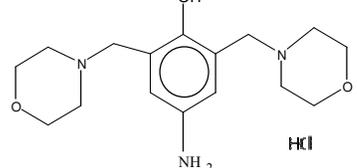
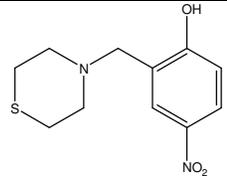
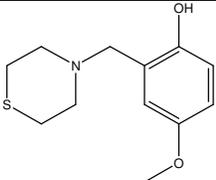
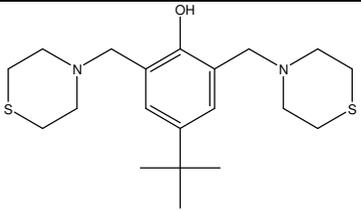
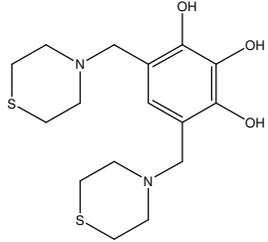
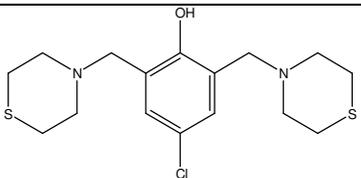
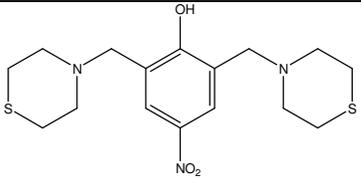
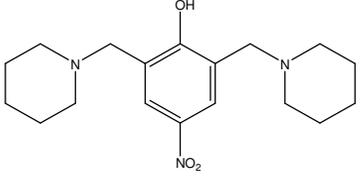


Figura 2. Reacción Química para la Síntesis de los compuestos de la serie LQM Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos.

Tabla 3. Clasificación de los Compuestos LQM evaluados de acuerdo a su Estructura Química

Clasificación	Clave del Compuesto	Nombre Químico	Estructura Química
Morfolínico	LQM304	4-tert-butil-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM308	2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Dimorfolínico	LQM301	4-(4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dietiléster del ácido dicarboxílico	

Dimorfolínico	LQM302	4-(2-(4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM309	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM310	2,5-bis(morfolin-4-ilmetil)bencen-1,4-diol	
	LQM312	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	
	LQM341	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-aminofenol	
	LQM353	Cloruro de 4-amino-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Tiomorfolínico	LQM324	4-nitro-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	

	LQM328	4-metoxi-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	
Ditiomorfolínico	LQM319	4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM322	1,2,3-trihidroxi-4,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)benceno	
	LQM337	2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-clorofenol	
	LQM343	2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	
Piperidínico	LQM345	2,6-bis(piperidin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	

4.2 Sistema Cardiovascular

El sistema cardiovascular comprende sangre, corazón y vasos sanguíneos. A fin de que la sangre llegue a las células de los diversos tejidos e intercambie materiales con ellas debe ser impulsada constantemente por los vasos sanguíneos. El corazón es la bomba que la hace circular por alrededor de 100 000 Km de vasos sanguíneos¹².

4.2.1 Anatomía y Fisiología del Corazón

El corazón es una estructura cónica de 12cm de longitud, 9cm de anchura y 6cm de grosor máximo. Su masa promedio es de 250 y 300g en mujeres y varones adultos, respectivamente. Se localiza en el plano superior inmediato al diafragma cerca de la línea media del tórax en el mediastino, masa de tejidos que se sitúa entre el esternón y la columna vertebral, delimitado por la pleura que recubre los pulmones. Casi dos tercios de la masa cardiaca se ubican a la izquierda de la línea media del cuerpo¹².

Histológicamente en el corazón se distinguen tres capas de diferentes tejidos que del interior al exterior se denominan endocardio, miocardio y pericardio. El endocardio está formado por un tejido epitelial de revestimiento que se continúa con el endotelio del interior de los vasos sanguíneos. El miocardio es la capa más voluminosa estando constituido por tejido muscular cardíaco. El pericardio envuelve al corazón completamente¹².

El pericardio es la membrana que rodea al corazón y es el encargado de protegerlo, impide que el corazón se desplace de su posición en el mediastino al mismo tiempo que permite libertad de movimientos suficiente para su contracción rápida y fuerte. El pericardio consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y el seroso. El pericardio fibroso es el superficial y se compone de tejido conectivo denso, irregular y resistente donde su extremo abierto se fusiona con los tejidos conectivos de los vasos sanguíneos que llegan al corazón y los que nacen de dicha víscera. El pericardio seroso es la porción profunda y se trata de una membrana más delgada y delicada que forma una doble capa alrededor del corazón. La capa parietal externa del pericardio seroso se fusiona con el pericardio fibroso, su capa visceral interna (epicardio) se inserta en la superficie del corazón¹².

El miocardio o capa intermedia abarca gran parte de la masa cardiaca y de él depende la función de bombeo de la víscera. Aunque estriado como los músculos esqueléticos, el miocardio es involuntario a semejanza del músculo liso¹².

El endocardio es la capa interna y consta de endotelio delgado que recubre una capa también delgada de tejido conectivo. Constituye un revestimiento liso de las cavidades y válvulas cardíacas. Este guarda continuidad con el endotelio de revestimiento de los grandes vasos torácicos que llegan al corazón o nacen de este¹². El corazón posee cuatro cavidades. Las dos superiores son las aurículas y las dos inferiores los ventrículos. En la superficie anterior de cada aurícula se observa una estructura arrugada llamada orejuela, cada una de estas incrementa levemente la capacidad de la aurícula de modo que esta reciba un mayor volumen de sangre. La superficie del corazón también presenta surcos que contienen los vasos coronarios y una gran cantidad de grasa. Cada surco marca el límite externo entre las cavidades cardíacas¹³.

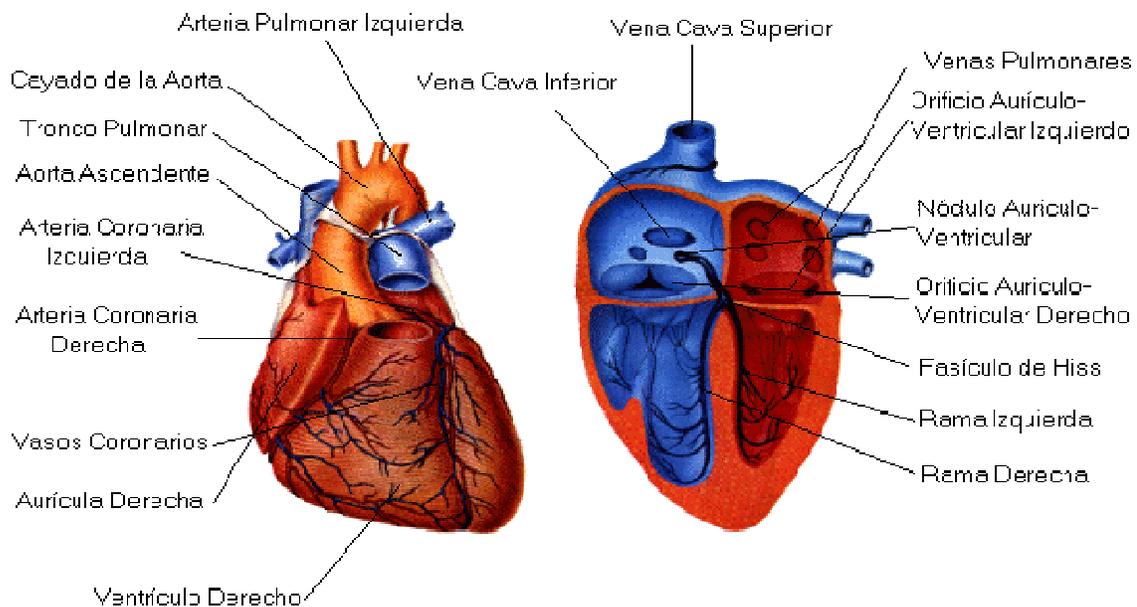


Figura 3. Anatomía del corazón

La aurícula derecha forma el borde derecho del corazón. Recibe sangre de tres vasos, las venas cavas superior e inferior y el seno coronario. Sus paredes anterior y posterior difieren mucho entre sí. La posterior es lisa mientras que la anterior es rugosa por la presencia de los músculos pectíneos. La sangre fluye de la aurícula derecha al ventrículo derecho por la válvula tricúspide. El ventrículo derecho contiene una serie de rebordes que se forman de fibras miocárdicas llamadas trabéculas carnosas, algunas de las cuales contienen la mayor parte del sistema de conducción de impulsos nerviosos del corazón¹³. El tabique interventricular es la división que separa los ventrículos derecho e izquierdo. La sangre fluye del ventrículo derecho a través de la válvula semilunar pulmonar a una gran arteria, el tronco de la arteria pulmonar,

que se divide en arterias pulmonares derecha e izquierda. La aurícula izquierda recibe sangre de los pulmones por cuatro venas pulmonares. Al igual que la aurícula derecha su interior tiene pared posterior lisa. La sangre pasa de esta cavidad al ventrículo izquierdo por la válvula mitral o bicúspide. Cuando el ventrículo izquierdo se llena de sangre la impulsa a través de la válvula semilunar aórtica a la arteria de mayor calibre del cuerpo, la aorta ascendente. Desde ésta, una parte fluye a las arterias coronarias que se ramifican de la aorta y llevan sangre a la pared cardiaca mientras que el resto de la sangre pasa al cayado de la aorta y la aorta descendente, ésta última con sus porciones torácica y abdominal. Las ramas del cayado de la aorta y de la aorta descendente llevan sangre a todo el cuerpo¹².

Además del músculo cardiaco, el corazón posee tejido conectivo denso que forma el esqueleto fibroso del corazón el cual consta de cuatro anillos de tejido conectivo denso que rodean a las válvulas cardiacas y se fusionan uno con otro y con el tabique interventricular. Este esqueleto brinda sostén a las cuatro válvulas del corazón, es la base donde se insertan las válvulas, sirve como punto de inserción de haces del miocardio, previene el estiramiento de las válvulas cuando la sangre fluye por ellas y funge como aislamiento eléctrico que impide la diseminación directa de los potenciales de acción de las aurículas a los ventrículos¹⁴.

4.2.2 *Circulación General y Pulmonar*

Con cada latido el corazón bombea sangre en dos circuitos cerrados, la circulación general y pulmonar. La mitad izquierda del corazón es la bomba de la circulación general y recibe sangre oxigenada de los pulmones. El ventrículo izquierdo bombea dicha sangre en la aorta. Desde ésta la sangre fluye de manera divergente por arterias de calibre cada vez menor que la llevan a todas las estructuras del cuerpo, salvo los alveolos que la reciben de la circulación pulmonar. En los tejidos las arterias emiten arteriolas, vasos de pequeño calibre que a su vez se dividen en lechos extensos de capilares. El intercambio de nutrientes y gases tiene lugar a través de la pared delgada de los capilares: la sangre entrega oxígeno y recibe dióxido de carbono. En la mayoría de los sitios la sangre fluye por un solo capilar antes de pasar a una vénula que también es parte de la circulación general. En ésta fluye sangre con poco oxígeno proveniente de los tejidos, hasta llegar a venas de calibre cada vez mayor y en última instancia a la aurícula derecha¹².

La mitad derecha del corazón es la bomba de la circulación pulmonar. Recibe toda la sangre con poco oxígeno proveniente de la circulación general y la transfiere al ventrículo derecho del cual fluye al tronco de la arteria pulmonar que se ramifica en arterias pulmonares derecha e

izquierda por las que circula la sangre a los pulmones. En los capilares pulmonares la sangre se deshace del dióxido de carbono que se exhala y recibe oxígeno. Luego la sangre así oxigenada fluye por las venas pulmonares hacia la aurícula izquierda¹².

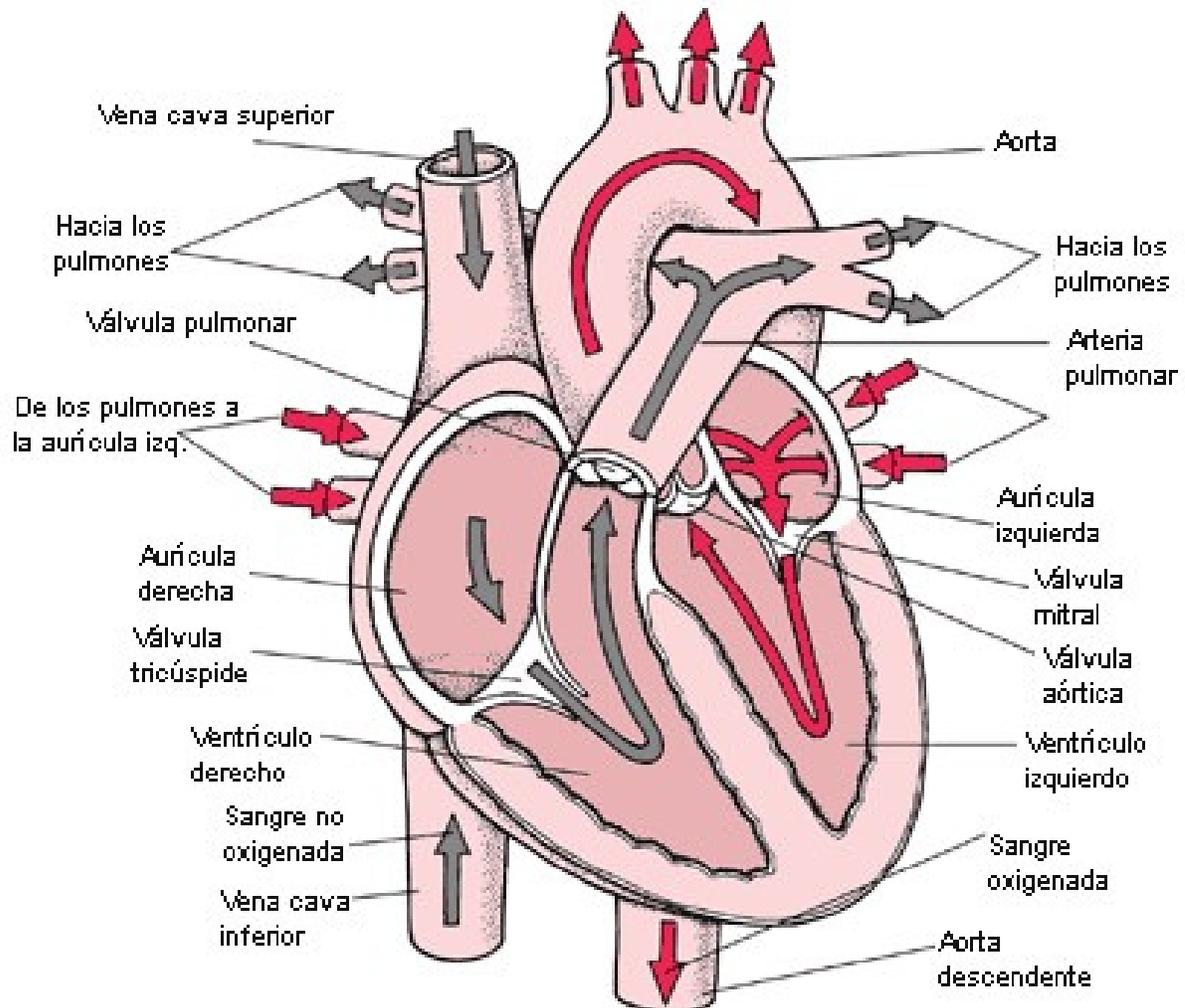


Figura 4. Circulación General

4.2.3 Anatomía de los Vasos Sanguíneos

Los vasos sanguíneos forman un sistema de conductos cerrados que llevan la sangre que bombea el corazón a los tejidos del cuerpo y luego la regresan a la válvula cardíaca. Las arterias son vasos por los que circula la sangre del corazón a los tejidos. Las arterias elásticas de gran calibre nacen en el corazón y se ramifican en arterias musculares de diámetro intermedio que se distribuyen en las diferentes regiones del cuerpo. Estas arterias musculares se dividen a su vez en otras más pequeñas, las arteriolas. Cuando entran en los tejidos se

ramifican en incontables vasos microscópicos, los capilares. El intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos ocurre a través de las delgadas paredes de estos conductos los cuales antes de salir de las estructuras tisulares se unen en grupos de capilares para formar pequeñas venas, las vénulas que se fusionan para dar origen a vasos sanguíneos de calibre cada vez mayor. Las venas llevan la sangre de regreso al corazón. Los vasos sanguíneos también requieren oxígeno y nutrimentos como cualquier otra estructura del cuerpo, de modo que los vasos de mayor calibre tiene sus propios vasos, los *vasa vasorum* (vasculatura de los vasos) dentro de sus paredes¹⁵.

4.2.3.1 Arterias

La pared de las arterias tiene tres capas o tunicas: interna, intermedia y externa.

- **Capa interna.** Es la túnica íntima, compuesta de un revestimiento de epitelio escamoso simple llamado endotelio, una membrana basal y una lámina elástica interna que es una capa de tejido elástico. El endotelio es una túnica continua de células que reviste la cara interna de todo el sistema cardiovascular, es decir, del corazón y los vasos sanguíneos. Esta capa es la más cercana a la luz o espacio interno de los vasos a través del cual fluye la sangre.
- **Capa intermedia.** Es la más gruesa y consta de fibras elásticas y de músculo liso, dispuesto circularmente en forma de anillos alrededor de la luz. Dada la abundancia de estas fibras, las arterias suelen tener alta distensibilidad lo cual significa que su pared se estira o se expande sin desgarrarse en respuesta a pequeños incrementos de presión.
- **Capa externa o adventicia.** Se compone principalmente de fibras elásticas y de colágena¹².

El Sistema Nervioso Autónomo inerva por medio de fibras simpáticas el músculo liso vascular. El aumento de la actividad simpática habitualmente estimula la contracción del músculo liso y con ella la de la pared vascular y el angostamiento de su luz lo que provoca una **vasoconstricción**. En contraste, al disminuir la estimulación simpática o en presencia de ciertas sustancias (óxido nítrico, K^+ , H^+ y ácido láctico) se relajan las fibras del músculo liso lo cual provoca que se incremente el diámetro de los vasos provocando una **vasodilatación**¹².

4.2.3.2 Arteriolas

Una arteriola es un conducto de muy pequeño diámetro que distribuye sangre a los capilares. Las arteriolas que se ramifican cerca de las arterias poseen una túnica íntima como la arterial, otra media de músculo liso y unas cuantas fibras elásticas así como una externa formada principalmente por fibras elástica y de colágeno. Estas desempeñan una función clave en la regulación del flujo sanguíneo que va de las arterias a los capilares. Cuando se contrae el músculo liso arteriolar con la vasoconstricción consecuente, disminuye el torrente sanguíneo en los capilares y cuando se relaja la vasodilatación hace que aumente dicho flujo¹².

4.2.3.3 Capilares

Los capilares son vasos microscópicos que por lo regular conectan las arteriolas con las vénulas. El flujo entre estas últimas se denomina microcirculación¹⁵. Los capilares llegan a casi todas las células del cuerpo, si bien su distribución varía con la actividad metabólica del tejido correspondiente; los que tienen requerimientos metabólicos altos como el muscular y los del hígado, riñones y sistema nervioso usan más oxígeno y nutrimentos por lo que su red de capilares es abundante mientras que aquellos que tienen una menor actividad como los tendones y ligamentos contienen menos capilares. Unos cuantos, entre ellos el epitelio de revestimiento y recubrimiento, la córnea, el cristalino y el cartílago carecen de dichos conductos¹².

La principal función de los capilares consiste en permitir el intercambio de nutrimentos y desechos entre la sangre y las células de los tejidos a través del líquido intersticial. Dado que su pared contiene una sola capa de células epiteliales (endotelio) y membrana basal sin túnicas media o externa, las sustancias de la sangre solo deben cruzar una capa celular para llegar al líquido intersticial y por lo tanto a las células de los tejidos. Cabe mencionar que el intercambio de materiales ocurre solo a través de la pared capilar y en el inicio de las vénulas. Los capilares conforman redes extensas y ramificadas que incrementan el área de superficie para el intercambio rápido de materiales¹⁴.

4.2.3.4 Vénulas

Cuando varios capilares se unen forman pequeños conductos llamados vénulas que reciben sangre de los capilares y la drenan en las venas. Las vénulas más cercanas a los capilares

sólo tienen una capa íntima o endotelio y una capa media con unas cuantas fibras de músculo liso y fibroblastos dispersos. A medida que las vénulas aumentan de diámetro y convergen para formar venas adquieren la capa externa característica de estas últimas¹².

4.2.3.5 Venas

Las venas constan básicamente de las mismas tres capas que las arterias, sin embargo el grosor relativo de cada una es distinto. Su capa íntima es más delgada que la arterial y la capa media mucho más fina que en las arterias con fibras de músculo liso y elásticas relativamente escasas. La túnica externa de las venas es su capa más gruesa y consta de fibras de colágena y elásticas. Las venas carecen de las láminas elásticas interna o externa de las arterias. No obstante estas diferencias, las venas poseen distensibilidad suficiente para adaptarse a las variaciones del volumen y presión de la sangre que fluye por ellas, si bien no están diseñadas para soportar presiones altas¹³.

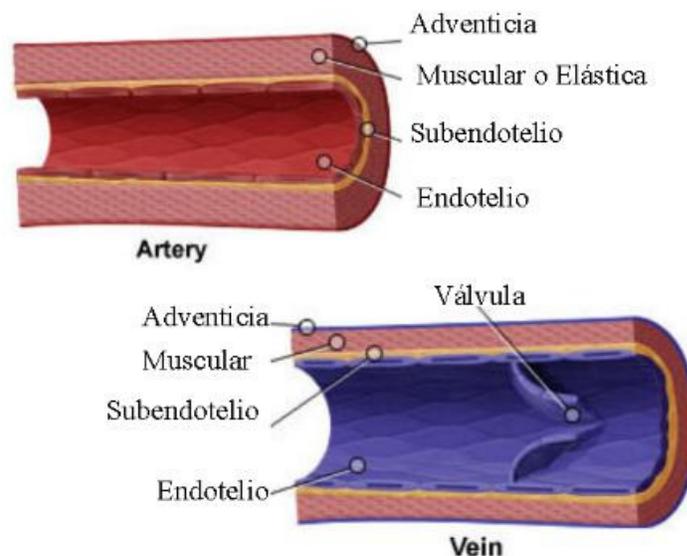


Figura 5. Anatomía de Venas y Arterias

4.2.4 Ciclo Cardíaco

Cada ciclo cardíaco incluye todos los fenómenos relacionados con un solo latido cardíaco. En cada ciclo las aurículas y los ventrículos se contraen y relajan en forma alternada lo cual hace que la sangre fluya de las áreas de presión alta a las de presión baja. La tensión arterial en una cavidad cardíaca aumenta cuando ésta se contrae¹².

En un ciclo cardíaco normal las aurículas se contraen mientras los ventrículos se relajan y a la inversa. El término sístole se refiere a la fase de contracción y diástole a la de relajación. Un ciclo cardíaco comprende la sístole y diástole tanto ventriculares como auriculares¹².

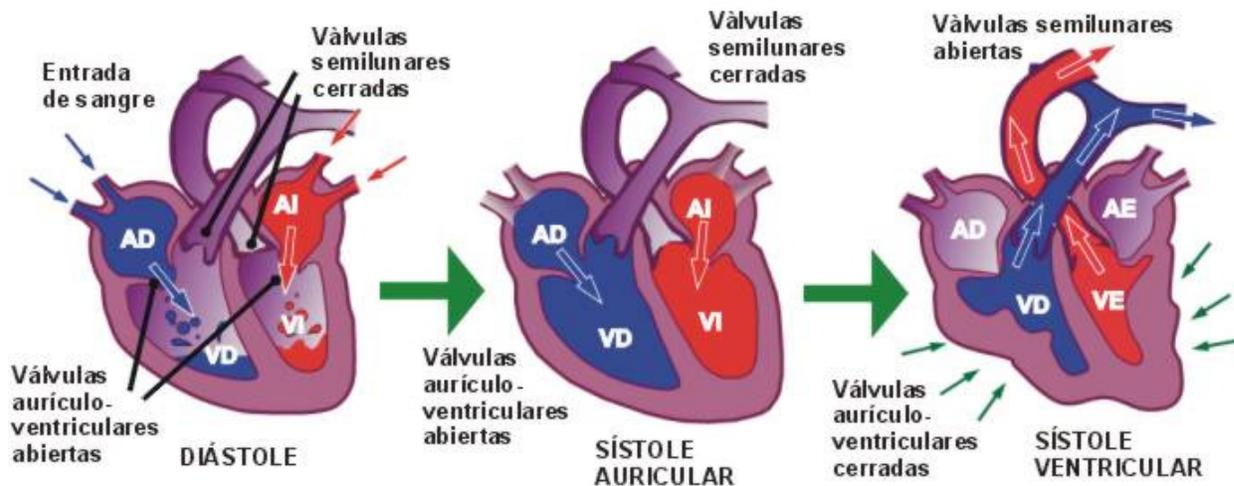


Figura 6. Ciclo Cardíaco

4.2.5 Gasto Cardíaco

Aunque el corazón posee fibras autorrítmicas que le permiten latir con independencia, su funcionamiento depende de fenómenos que ocurren en el resto del cuerpo. Todas las células del cuerpo deben recibir cada minuto cierto volumen de sangre oxigenada para mantenerse sanas y vivas. Cuando las células presentan actividad metabólica intensa aumentan sus necesidades de oxígeno. Los requerimientos metabólicos celulares disminuyen durante el reposo y se reduce la carga de trabajo del corazón¹².

El gasto cardíaco es el volumen de sangre que expulsa cada minuto el ventrículo izquierdo en la aorta (o el ventrículo derecho en el tronco de la arteria pulmonar). Equivale al volumen sistólico, cantidad de sangre expulsada por el ventrículo con cada contracción, multiplicado por la frecuencia cardíaca que es el número de latidos por minuto¹².

Cuando los tejidos consumen más o menos oxígeno, el gasto cardíaco cambia para satisfacer las necesidades; los factores que incrementan el volumen sistólico o la frecuencia cardíaca normalmente hacen que aumente el gasto cardíaco¹².

Otros dos factores influyen en el gasto cardíaco: la presión sanguínea y la resistencia vascular, debido principalmente a la fricción de la sangre contra la pared de los vasos. La

sangre fluye de las zonas de mayor a las de menor presión; mientras más alto sea el diferencial de presión, mayor será el flujo sanguíneo. Por otra parte, a mayor resistencia vascular menor flujo sanguíneo¹³.

4.2.6 Presión Sanguínea

Es la presión hidrostática que ejerce la sangre contra la pared de los vasos que la contienen. Se genera con la contracción de los ventrículos y es máxima en la aorta y otras arterias de gran calibre de la circulación general. En condiciones de reposo en adultos jóvenes y sanos es de 120 mm Hg durante la sístole (contracción) mientras que desciende a unos 80 mm Hg con la diástole (relajación)¹².

A medida que la sangre fluye de la aorta a las demás arterias de la circulación general su presión cae progresivamente conforme aumenta la distancia respecto del ventrículo izquierdo. La presión sanguínea arterial media disminuye de 93 a 35 mm Hg cuando la sangre pasa de las arterias a las arteriolas y de éstas a los capilares donde desaparecen las fluctuaciones de presión. En el extremo venoso de los capilares se reduce a unos 16 mm Hg. El descenso de la presión sanguínea continúa a medida que el flujo entra por las vénulas y venas que son las que están más lejos del ventrículo derecho. La circulación fluye por los vasos sanguíneos conforme un gradiente de presión (diferencial) a falta de éste no circula¹².

La presión sanguínea también depende del volumen total de este líquido en el sistema cardiovascular. Es normal que sea de unos 5 L en adultos. Toda disminución de ese volumen (por ejemplo en el caso de las hemorragias) reduce el volumen sanguíneo que fluye cada minuto por las arterias. Un descenso modesto se puede compensar por mecanismos homeostáticos que ayudan a mantener la presión sanguínea pero si el volumen total sanguíneo disminuye más del 10% la presión cae. A la inversa, todo factor que incremente este volumen, como la retención de líquidos en el cuerpo tiende a aumentar la presión sanguínea¹².

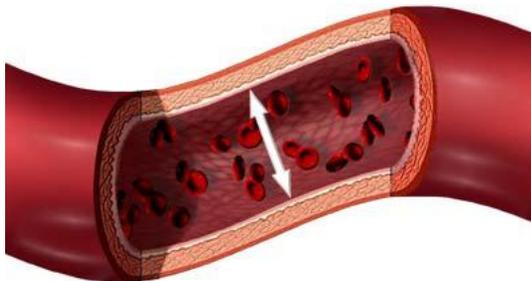


Figura 7. Esquema representativo de la Presión Arterial

4.2.6.1 Mecanismos para el control de la presión arterial

La presión arterial está regulada dentro de un estrecho margen que le permite la adecuada perfusión de los tejidos sin causar daño al sistema vascular, en particular la capa íntima de las arterias. La presión arterial tiene una relación directamente proporcional al producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Sea en personas sanas o hipertensas, el gasto cardiaco y la resistencia periférica se controlan sobre todo por la sobre posición de dos mecanismos de control: los barorreceptores mediados por el Sistema Nervioso Simpático y mediante la regulación hormonal de la presión arterial. La mayor parte de los medicamentos antihipertensivos atenúan la presión arterial al reducir el gasto cardiaco, la resistencia periférica o ambos¹⁶.

- **Barorreceptores y Sistema Nervioso Simpático**

El barorreflejo dependiente del sistema nervioso simpático se encarga de la respuesta moduladora rápida momento a momento de la presión arterial. La caída de la presión arterial hace que las neuronas sensibles a la presión (barorreceptores situados en el cayado aórtico y seno carotídeo) envíen impulsos a los centros cardiovasculares de la médula espinal. Esto desencadena una respuesta refleja de aumento del tono simpático y disminución de la actividad parasimpática en el corazón y los vasos lo que tiene como resultado vasoconstricción y aumento de gasto cardiaco. Estos cambios generan un incremento compensatorio de la presión arterial¹⁶.

- **Regulación hormonal de la presión sanguínea**

- **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

El riñón tiene por función el control a largo plazo de la presión arterial al modificar el volumen sanguíneo. Los barorreceptores en los riñones reaccionan a la disminución de la presión arterial (y la estimulación simpática de los receptores adrenérgicos beta) al liberar la enzima renina. Esta peptidasa convierte el angiotensinógeno en Angiotensina I la cual después se transforma en Angiotensina II en presencia de la ECA. La Angiotensina II es el vasoconstrictor

más potente en la circulación sanguínea y provoca una elevación de la presión arterial. Más aún, la Angiotensina II estimula la secreción de aldosterona lo que lleva a un aumento de la resorción renal de sodio y el volumen sanguíneo lo cual contribuye al incremento de la presión arterial¹⁶.

- **Adrenalina y Noradrenalina**

Estas hormonas elevan el gasto cardiaco al aumentar la contractilidad y la frecuencia cardiaca. Además originan constricción arteriolar y venosa en la piel y vísceras abdominales. Asimismo, la adrenalina produce dilatación arteriolar en el miocardio y los músculos esqueléticos¹².

- **Hormona antidiurética (ADH)**

Una de las acciones de esta hormona hipotalámica que libera el lóbulo anterior de la hipófisis es provocar vasoconstricción. Por ello también se conoce como vasopresina¹².

- **Péptido natriurético auricular (ANP)**

Lo liberan las células auriculares del corazón y disminuye la presión sanguínea al causar vasodilatación y promover la excreción de sal y agua en la orina lo cual reduce la volemia¹².

• **Regulación local de la presión sanguínea**

En cada lecho capilar pueden ocurrir cambios localizados que regulan la vasomotricidad. Al causar vasodilatación o vasoconstricción ciertos factores locales influyen en la resistencia vascular de la circulación general y por ende en la presión sanguínea.

Se denomina autoregulación a la capacidad de los tejidos para ajustar de manera automática su flujo sanguíneo conforme a las necesidades metabólicas de oxígeno y nutrimentos, así como las de eliminación de desechos.

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

- **Cambios físicos:** El calor propicia la vasodilatación y el frío la vasoconstricción. Además el músculo liso arteriolar posee lo que se llama respuesta miógena, es decir, se contrae con más fuerza cuando se estira y se relaja si disminuye su estiramiento. En las arteriolas el grado de estiramiento del músculo liso depende del flujo sanguíneo local: si este se reduce sucede lo mismo con el estiramiento; el músculo liso se relaja y produce vasodilatación lo que incrementa el flujo de sangre.
- **Mediadores químicos:** Varios tipos de células como leucocitos, plaquetas, fibras de músculo liso, macrófagos y endoteliales, liberan una amplia variedad de factores vasoactivos los cuales modifican el diámetro vascular. Las células de los tejidos con actividad metabólica intensa liberan agentes vasodilatadores como los iones K^+ , H^+ , ácido láctico (lactato) y adenosina (proveniente del ATP). Las células endoteliales liberan óxido nítrico el cual es un importante vasodilatador. La inflamación de los tejidos promueve la liberación de histamina y cininas vasodilatadoras. Entre los compuestos vasoconstrictores se encuentran ciertos eicosanoides como el tromboxano A_2 , radicales superóxido, serotonina plaquetaria y endotelinas.
- **Cambios en la concentración de oxígeno:** Una diferencia importante entre la circulación general y pulmonar es su respuesta autorreguladora a los cambios en las concentraciones de oxígeno. En la circulación general los vasos se dilatan en respuesta al descenso en los niveles de oxígeno, mientras que en la pulmonar los vasos sanguíneos se constriñen en respuesta a la disminución en dicho valor¹².

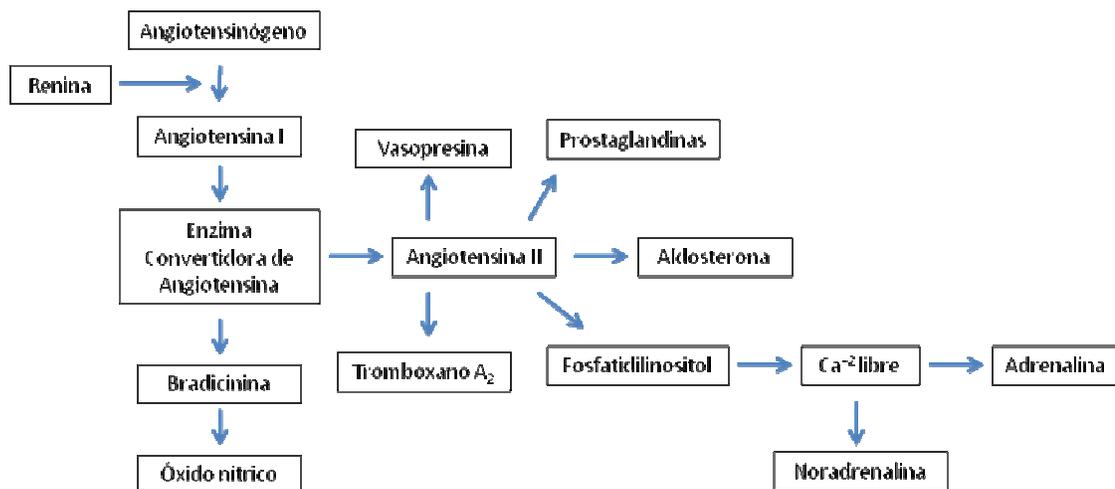


Figura 8. Esquema de la relación entre las principales sustancias endógenas involucradas en la regulación de la presión arterial.

4.2.7 Resistencia Vascolar

La resistencia vascular es la fuerza que se opone al flujo de la sangre, principalmente como resultado de la fricción de esta contra la pared de los vasos. Tal fricción y por ende la resistencia depende del radio promedio de los vasos sanguíneos, la viscosidad de la sangre y la longitud total de los vasos¹⁴.

La Resistencia Vascolar de la Circulación General (RVCG), también llamada Resistencia Periférica Total (RPT) es la que presentan todos los vasos de la circulación general. Una función importante de las arteriolas es regular la RVCG y con ella la presión y el flujo sanguíneo a los tejidos, con la modificación de su diámetro¹⁴.

4.2.8 Velocidad de Flujo Sanguíneo

El volumen de sangre que circula por un tejido dado en un periodo específico (mL/min) se denomina flujo sanguíneo. La velocidad de este flujo (cm/seg) guarda relación inversamente proporcional con el área transversa, es decir, es más lenta donde dicha área total es mayor. En adultos el área transversa de la aorta es de apenas 3 a 5 cm² con velocidad de flujo promedio de 40cm/seg, mientras que en los capilares dicha área totaliza unos 4500 a 6000 cm² y la sangre fluye a menos de 0.1cm/seg¹⁵.

4.2.9 Aorta

La aorta es la principal arteria del cuerpo humano¹⁷, es el conducto a través del cual la sangre expulsada por el ventrículo izquierdo es distribuida al árbol arterial general¹⁸. Forma un arco llamado el cayado aórtico que desciende hacia el abdomen donde a la altura de la IV vértebra lumbar se bifurca en tres arterias, las ilíacas primitivas, que irrigan la pelvis y el miembro inferior, y la arteria sacra media, que se dirige a parte del recto¹⁷. En los adultos mide aproximadamente 3 cm de diámetro en su origen, 2.5 cm en la porción descendente en el tórax y de 1.8 a 2 cm en el abdomen. La pared aórtica consiste en una íntima fina compuesta de endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una lámina elástica interna; una gruesa túnica media compuesta de células musculares lisas y una matriz extracelular, y una adventicia compuesta fundamentalmente por tejido conjuntivo que encierra los vasos vasculares y los nervios vasculares. Además de su función de conducto y de sus propiedades viscoelásticas y de distensibilidad también actúa a manera de amortiguador¹⁸. La aorta es una arteria elástica y

como tal es muy flexible y extensible. Cuando el ventrículo izquierdo se contrae en la sístole inyectando sangre a la aorta, esta se expande. Este estiramiento confiere la energía potencial que ayudará a mantener la presión sanguínea durante la diástole, momento durante el cual la aorta se acorta pasivamente¹⁷.

4.2.9.1 Partes de la aorta

- a) **Aorta ascendente:** La aorta ascendente corresponde a la primera porción de la aorta y se ubica antes de la salida de la aorta del pericardio, antecede al arco de la aorta. Posee una dilatación en su origen denominada bulbo de la aorta que corresponde a la visualización exterior de los senos aórticos de los que se originan sus únicas dos ramas, la arteria coronaria izquierda y la arteria coronaria derecha. En su cara anterior y tercio medio posee una estructura de tejido conectivo y adiposo que la rodea de forma oblicua conocida como *Praeputium aortae*¹⁷.
- b) **Arco de la aorta (o cayado aórtico):** Su porción central o proximal en forma de *u* invertida da origen al tronco braquiocefálico, carótida primitiva izquierda y subclavia izquierda. En el punto medio de este arco o cayado la aorta pasa desde el mediastino anterior al posterior¹⁷.
- c) **Aorta descendente:** La sección que va desde el arco aórtico hasta el lugar donde se divide en las arterias ilíacas:
 - Aorta torácica: La mitad de la aorta descendente que está sobre el diafragma. Tiene aproximadamente 20cm de longitud y es la continuación del cayado de la aorta. Se inicia en el nivel del disco intervertebral T4-T5 a la izquierda de la columna vertebral. En su descenso se aproxima a la línea media y termina en un orificio del diafragma anterior a la columna vertebral, en el nivel del disco intervertebral T12-L1. En su trayecto emite numerosas arterias de pequeño calibre, las ramas viscerales para las vísceras y las parietales para las estructuras de la pared corporal¹².
 - Aorta abdominal: Es la continuación de la torácica. Comienza en el orificio del diafragma anterior de la columna vertebral y termina aproximadamente en el nivel de la vertebra L4 donde se divide en arterial ilíacas primitivas derecha e izquierda. Esta se encuentra por delante de la columna vertebral. Emite ramas viscerales y parietales. Las viscerales en número non, nacen de la cara anterior de la arteria e incluyen el tronco celiaco y las arterias mesentéricas superior e inferior. Los pares de ramas viscerales con origen en las caras laterales de la aorta son las arterias suprarrenales, renales y de las gónadas.

La rama parietal impar es la arteria sacra media. También nacen pares de ramas parietales de la cara posteroexterna de la aorta, a saber, las arterias diafragmáticas inferior y lumbares¹².

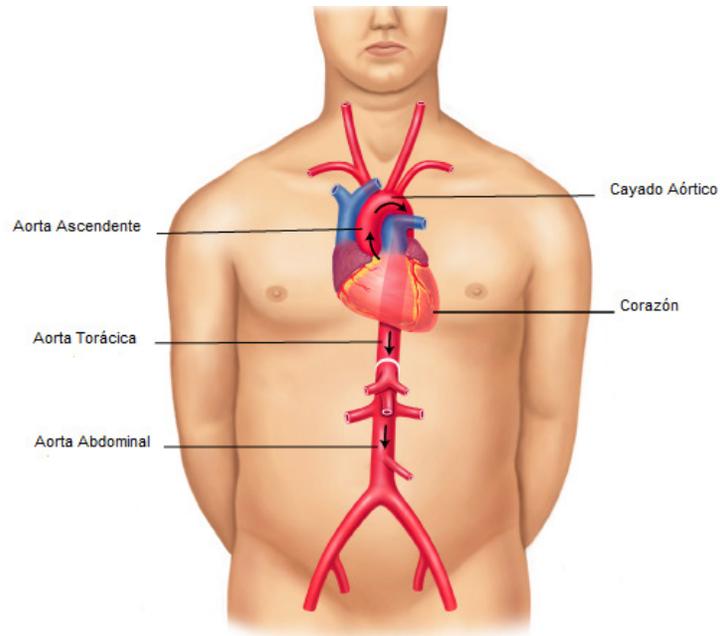


Figura 9. Localización anatómica de la aorta

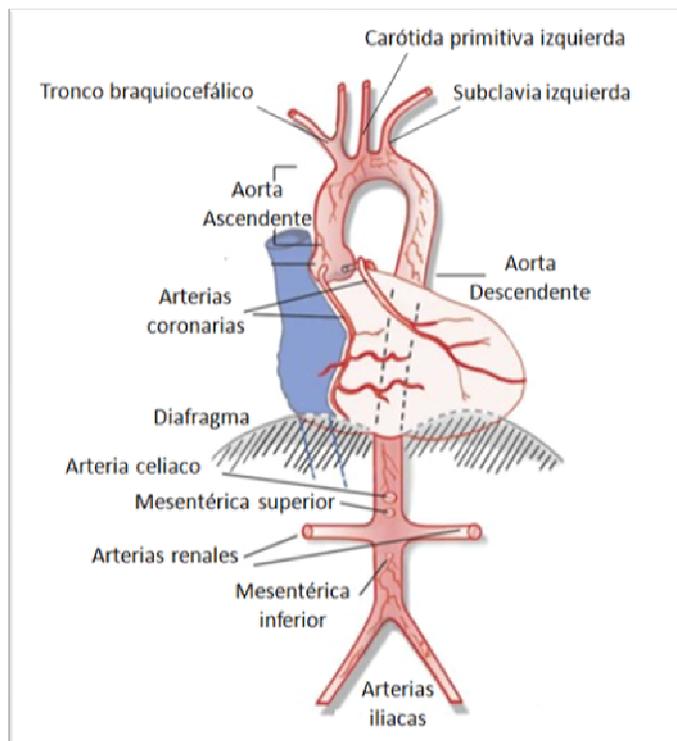


Figura 10. Porciones de la aorta

Tabla 4. Regiones que irrigan las diversas porciones y ramas de la aorta¹⁷.

Porción y Ramas	Región que irrigan
<i>Aorta Ascendente</i>	
Arterias Coronarias derecha e izquierda	Corazón
<i>Cayado de la aorta</i>	
Tronco arterial braquiocefálico	Mitad derecha de la cabeza y cuello
Arteria carótida primitiva derecha	
Arteria subclavia derecha	Extremidad superior derecha
Arteria carótida primitiva izquierda	Mitad izquierda de cabeza y cuello
Arteria subclavia izquierda	Extremidad superior izquierda
<i>Aorta torácica</i>	
Arterias intercostales	Músculos intercostales y del pecho, así como pleura
Arteria diafragmática superior	Cara posterior y superior del diafragma
Arterias bronquiales	Bronquios
Arterias esofágicas medias	
<i>Aorta abdominal</i>	
Arteria diafragmática inferior	Cara inferior del diafragma
Tronco celiaco	
Arteria hepática común	Hígado
Arteria coronaria estomáquica	Estómago y esófago
Arteria esplénica	Bazo, páncreas y estómago
Arteria mesentérica superior	Intestino delgado, ciego, colon transverso
Arterias suprarrenales	Suprarrenales
Arterias renales	Riñones
Arterias de las gónadas	
Arteria espermática	Testículos
Arteria ovárica	Ovarios
Arteria mesentérica inferior	Colon transverso, descendente y sigmoideo, así como recto
Arterias iliacas primitivas	
Arterias iliacas externas	Extremidades inferiores
Arterias iliacas internas	Útero, próstata, músculos de los glúteos y vejiga

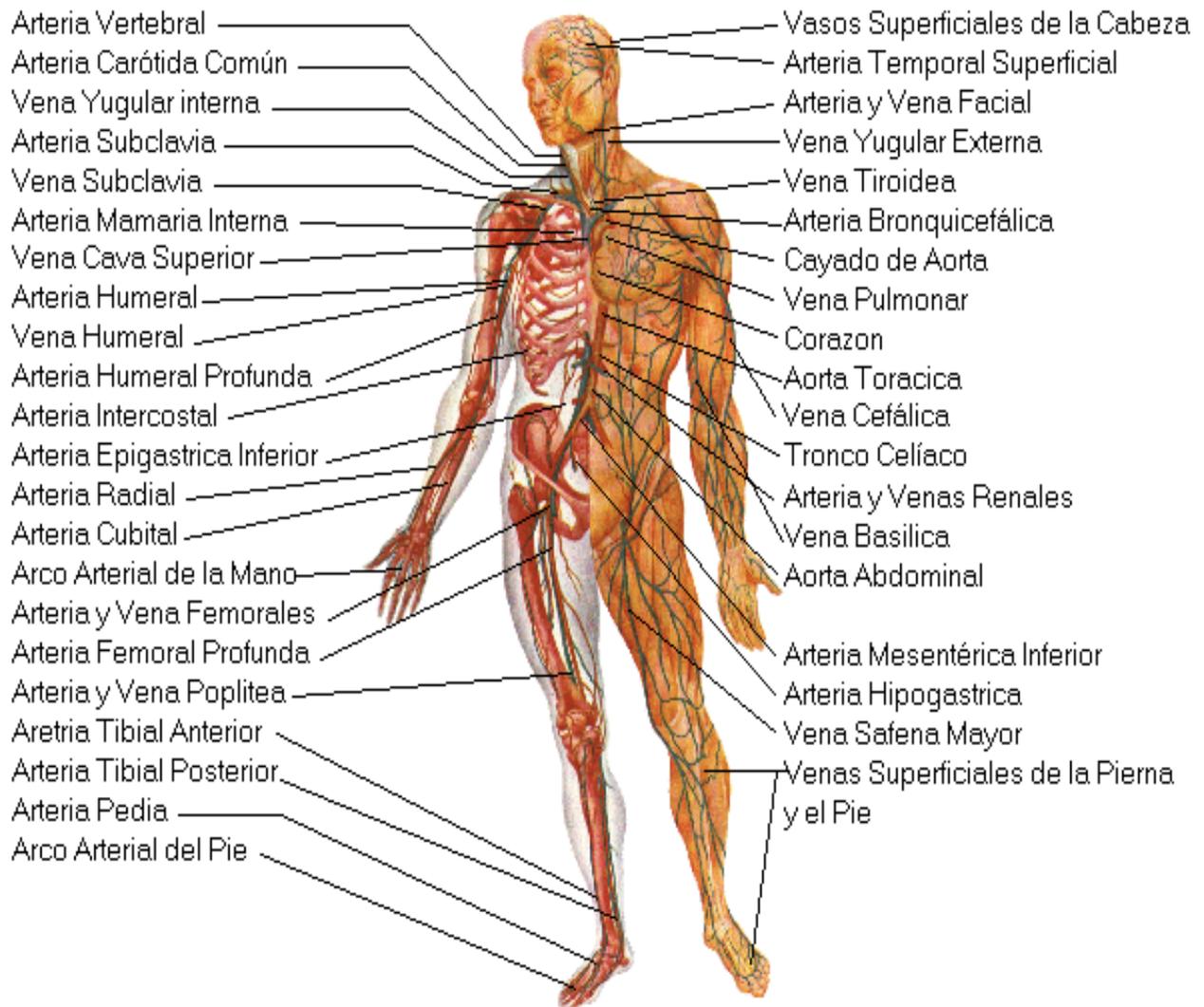


Figura 11. Principales Arterias del cuerpo

4.3 Hipertensión Arterial

4.3.1 Definición y Clasificación

La Hipertensión Arterial (HA) es una elevación de la presión arterial sistólica y/o diastólica ya sea primaria (Hipertensión esencial) o secundaria (Hipertensión Sintomática)¹⁹.

- **Hipertensión Primaria:** Este tipo de hipertensión no está vinculada a una etiología única. No existe ningún medio para curar este tipo de hipertensión pero un tratamiento adecuado puede modificar su evolución. Existe una serie de medidas generales como sedación, reposo extra, disminución del estrés, pérdida de peso, ejercicio físico moderado, restricción del sodio de la dieta y corrección de la hiperlipoproteinemia. Estas medidas son importantes y en ciertos casos de hipertensiones lábiles y débiles bastan para un control suficiente de la HA, sin embargo, en la mayoría de las ocasiones es necesario el empleo de antihipertensivos¹⁹.
- **Hipertensión Secundaria:** Existe un origen identificable. Varios trastornos producen hipertensión secundaria:

La obstrucción del flujo sanguíneo renal o padecimientos que dañen los tejidos de los riñones hacen que estos órganos liberen cantidades excesivas de renina en la sangre. Los consecuentes valores altos de angiotensina II producen vasoconstricción que incrementa la resistencia vascular¹².

La hipersecreción de aldosterona que resulta por ejemplo, de un tumor adrenocortical que estimula la reabsorción excesiva de sal y agua por los riñones lo que a su vez incrementa el volumen de líquidos corporales¹².

La hipersecreción de adrenalina y noradrenalina por un feocromocitoma que es un tumor de la médula suprarrenal. Estas dos hormonas incrementan la frecuencia y la contractilidad cardíaca así como la resistencia vascular¹².

En el siguiente cuadro se muestran los valores correspondientes a los tipos de hipertensión de acuerdo a su severidad así como los fármacos de elección para el tratamiento:

Tabla 5. Tipos de Hipertensión Arterial y Fármacos de Elección¹².

Tipo de Hipertensión	Presión Arterial Sistólica (mm Hg)	Presión Arterial Diastólica (mm Hg)	Fármacos de elección
Leve	140 - 180	90 - 115	Diuréticos y β bloqueadores
Moderada	181 - 230	116 - 130	Diuréticos, β bloqueadores. Suele ser necesaria la asociación de dos o tres fármacos para controlar el proceso.
Grave	> 230	> 130	Asociación de tres fármacos de los cuales se puede elegir entre: diuréticos, β bloqueadores, IECA, ARA, antagonistas del calcio e hidralazina.

4.3.2 Etiología y Estadísticas de la Hipertensión Arterial

Quizá solo en 10 a 15% de los pacientes puede establecerse una causa específica de hipertensión. Sin embargo, es importante considerar las causas específicas en cada caso debido a que algunas de ellas son susceptibles de tratamiento quirúrgico definitivo: vasoconstricción arterial renal, coartación de la aorta, feocromocitoma, enfermedad de Cushing y aldosterismo primario²⁰.

Aunque la Hipertensión puede ser secundaria a otras enfermedades, más del 90% de los casos representa una variedad conocida como hipertensión esencial cuya causa se desconoce y afecta el mecanismo que regula la presión. En la mayor parte de los casos la presión arterial elevada se relaciona con un aumento global en la resistencia del flujo de la sangre por las arteriolas, aunque el gasto cardiaco suele ser normal. La investigación minuciosa del funcionamiento del Sistema Nervioso Autónomo, los reflejos barorreceptores, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el riñón, no ha podido identificar la presencia de una anomalía primaria como causa del aumento de la resistencia vascular periférica en la hipertensión esencial²⁰. La presión arterial elevada suele provocarse por una combinación de varias anomalías (multifactorial). El antecedente familiar de hipertensión aumenta la posibilidad de que una persona desarrolle la enfermedad. La hipertensión esencial es cuatro veces más frecuente entre la población negra que entre la blanca y es más frecuente entre los adultos de sexo masculino respecto de las mujeres de la misma edad. Existen factores ambientales como el estilo de vida con estrés, gran consumo de sodio, obesidad y tabaquismo que

predisponen a los sujetos a sufrir hipertensión¹⁶. La posibilidad de heredar de la hipertensión esencial se estima en alrededor de 30%. Se ha ligado mutación de varios genes a causas diversas de hipertensión. Las variaciones funcionales del gen de angiotensinógeno parecen contribuir en algunos casos de hipertensión²⁰.

Como consecuencia de la Hipertensión esencial se puede presentar un cambio en el músculo liso vascular lo cual provoca una hipertrofia vascular y por lo tanto puede incrementar el riesgo de una retroalimentación positiva en la presión sanguínea. La hipertrofia vascular puede provocar un cambio en la resistencia periférica potenciando el efecto de la dilatación en respuesta a un estímulo vasoconstrictor²¹.

En México al igual que en otros países emergentes y en la mayoría de los países desarrollados la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles tales como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus II, dislipidemias, obesidad, aterosclerosis entre otras, han demostrado un crecimiento exponencial en las últimas dos décadas, llegando a superar la prevalencia de las enfermedades transmisibles en el adulto. Pero tal vez el mayor valor de este concepto como problema de salud pública mundial es que ahora se reconoce a las enfermedades crónicas no transmisibles como la primera causa mundial de mortalidad en el adulto²².

De acuerdo a las estadísticas reportadas por la Secretaría de Salud (Dirección General de Información en Salud) sobre las diez principales causas de mortalidad en hombres en México durante al año 2007, las enfermedades hipertensivas ocupan el décimo lugar mientras que en el caso de las mujeres este tipo de padecimientos ocupan el quinto lugar. (Ilustración 9 y 10)²³.

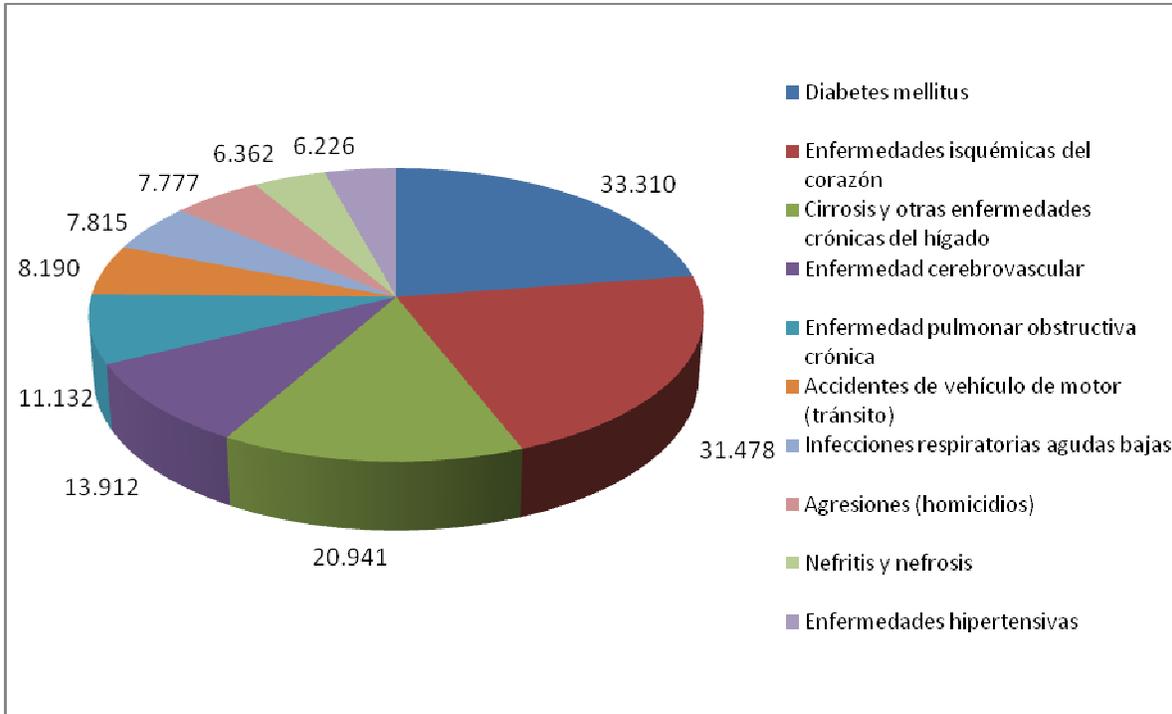


Figura 12. Diez principales causas de mortalidad en hombres. Población Total. México. 2007

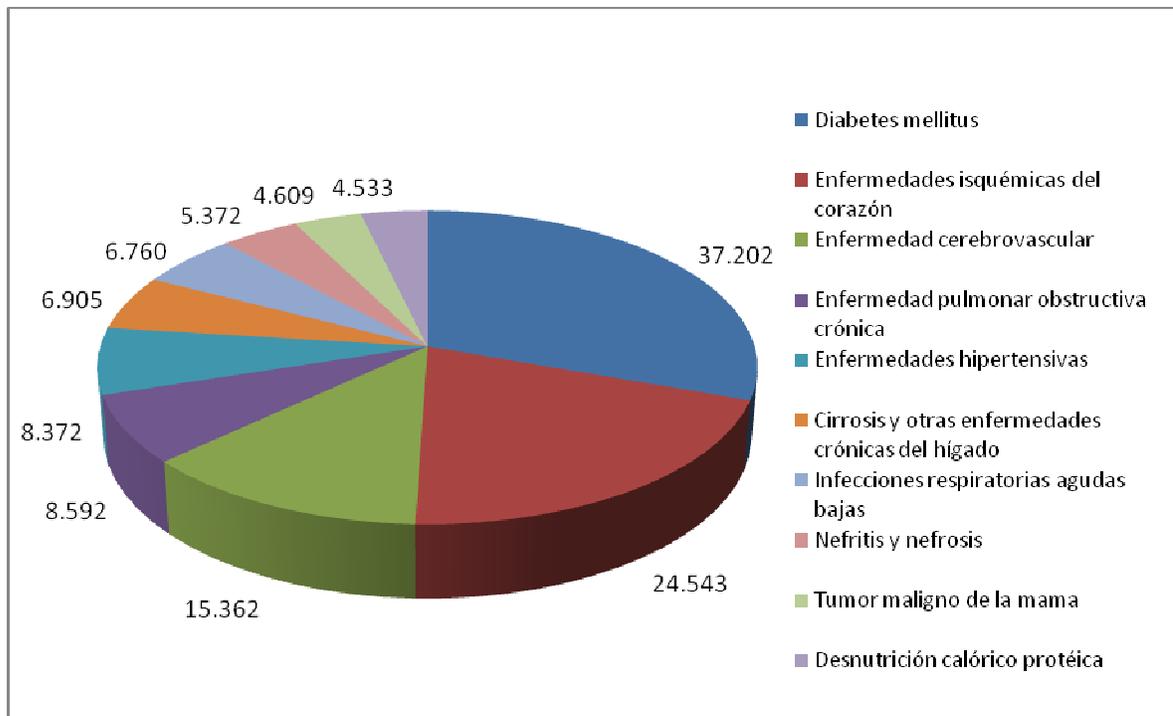


Figura 13. Diez principales causas de mortalidad en mujeres. Población Total. México 2007

4.3.3 Tratamiento para la Hipertensión Arterial

4.3.3.1 Tratamiento no Farmacológico

La terapéutica no farmacológica debe de ser estándar en todos los enfermos hipertensos, especialmente la pérdida de peso corporal en caso de obesidad y una dieta con restricción de sodio moderada en los límites de 80 a 100 mmol por día ó 6g de cloruro de sodio ó 2.4g de sodio. Tanto la pérdida de peso con la restricción de sodio debe de indicarse antes de iniciar el tratamiento farmacológico, sobre todo en los ancianos con elevación limítrofe de la presión arterial. No es fácil lograr una ingestión baja en sodio menor de 70mmol por día. Sin embargo, una restricción moderada de la cantidad de sodio de 3g por día, además de una dieta rica en potasio, puede explicar el efecto benéfico sobre la presión arterial de una dieta basada en frutas y verduras. La restricción más intensa de consumo de sodio permite una disminución todavía mayor de la presión arterial. La pérdida de peso ayuda a atenuar la presión arterial, mejora la calidad de vida y puede ser de gran importancia para contrarrestar el incremento del riesgo cardiovascular por elevación del colesterol, como se observan en algunos pacientes que ingieren diuréticos. La pérdida de peso puede ser de mucha utilidad particularmente en caso de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La dieta ideal debe de ser baja en calorías rica en alimentos frescos (en lugar de los procesados) y contener gran cantidad de frutas y verduras (por lo tanto rico en potasio), en lugar de ser bajo en grasas y sodio. Otras medidas son el aumento de ejercicio aeróbico, suspender el tabaquismo y disminuir el consumo de alcohol. El tabaquismo es un factor de riesgo independientemente para coronariopatía y accidente vascular cerebral, además de que acelera el daño a la arteria renal. La modificación del modo de vida es todavía la primera elección en caso de presión diastólica a valores de 90 a 95 mm Hg y en ocasiones más alta, según sea el perfil de factores de riesgo de cada individuo²⁴.

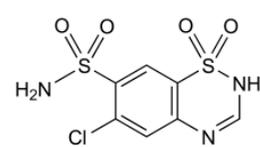
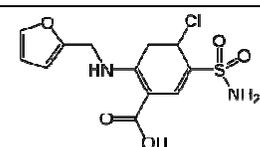
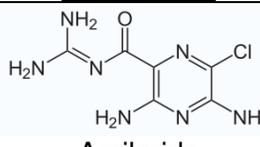
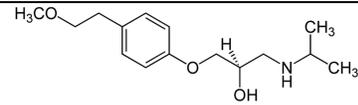
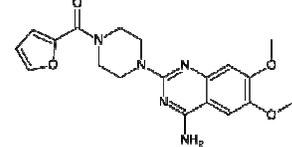
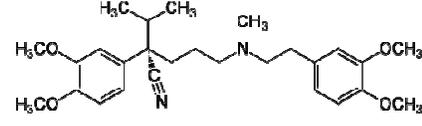
4.3.3.2 Tratamiento Farmacológico. Clasificación.

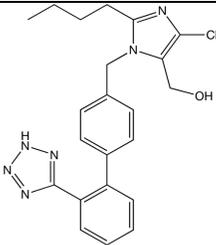
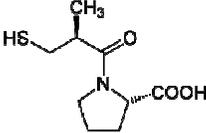
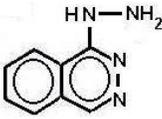
Por lo general la hipertensión leve se controla con un solo medicamento; la hipertensión más grave requiere tratamiento con varios fármacos que deben seleccionarse con base en su menor producción de efectos adversos. La terapéutica inicial se debe instituir con alguno de los siguientes cuatro tipo de fármacos de acuerdo con cada paciente: diuréticos, bloqueadores

beta, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los canales de calcio. Si la presión arterial no está controlada de forma adecuada se agrega un segundo agente¹⁶.

El objetivo del tratamiento consiste en reducir la tensión arterial elevada que finalmente provocaría daños en los órganos diana. Este objetivo es alcanzado utilizando fármacos de diversas clases y el tratamiento se realiza con frecuencia mediante la combinación de fármacos²⁵.

Tabla 6. Clasificación de los Fármacos Antihipertensivos por su Principal sitio o mecanismo de acción².

Antihipertensivo	Subtipos	Ejemplos	Molécula Representativa
Diuréticos	Tiazídicos	Hidroclorotiazida Clorlatidona	 <p><u>Hidroclorotiazida</u></p>
	Diuréticos de Asa	Furosemida Bumetanida Torasemida	 <p><u>Furosemida</u></p>
	Diuréticos ahorradores de K ⁺	Amilorida Triamtereno Espironolactona	 <p><u>Amilorida</u></p>
Simpaticolíticos	Antagonistas adrenérgicos β	Metoprolol Atenolol	 <p><u>Metoprolol</u></p>
	Antagonistas Adrenérgicos α	Prazosina Terazosina Fentolamina	 <p><u>Prazosina</u></p>
Bloqueadores del canal de Ca ⁺⁺	-----	Verapamilo Nimodipina Nicardipina	 <p><u>Verapamilo</u></p>

Antagonistas del Receptor de Angiotensina II	-----	Losartán Valsartán Telmisartán	 Losartán
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)	-----	Captopril Enalapril Lisinopril	 Captopril
Vasodilatadores	Arteriales	Hidralazina Diazóxido	 Hidralazina
	Arteriales y Venosos	Nitroprusiato de sodio	$2\text{Na} \left[\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{NC} - \text{Fe} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \text{C} \end{array} \right]^{2-}$

4.3.3.2.1 Diuréticos

Los diuréticos, los bloqueadores beta, o ambos, se recomiendan en la actualidad de primera elección para el tratamiento de la hipertensión. La terapia con diuréticos a bajas dosis es segura y efectiva para prevenir el accidente vascular cerebral, infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y mortalidad en general. Los resultados más recientes indican que los diuréticos son superiores a los bloqueadores beta en ancianos¹⁶.

El mecanismo de acción de los diuréticos consiste en incrementar la excreción renal de Na^+ , agua y por lo tanto una disminución de la volemia. Este tipo de fármacos, debido sobre todo a la pérdida de sodio, generan un aumento reactivo del nivel circulante de renina favoreciendo la vasoconstricción mediada por angiotensina para contrarrestar el efecto hipotensor. Por lo tanto, los diuréticos deben ser combinados con bloqueadores beta que inhiben la liberación de renina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que suprimen la formación de angiotensina II, bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) y bloqueadores de canales de calcio, los cuales se oponen de manera directa a la vasoconstricción inducida por los diuréticos²⁴.

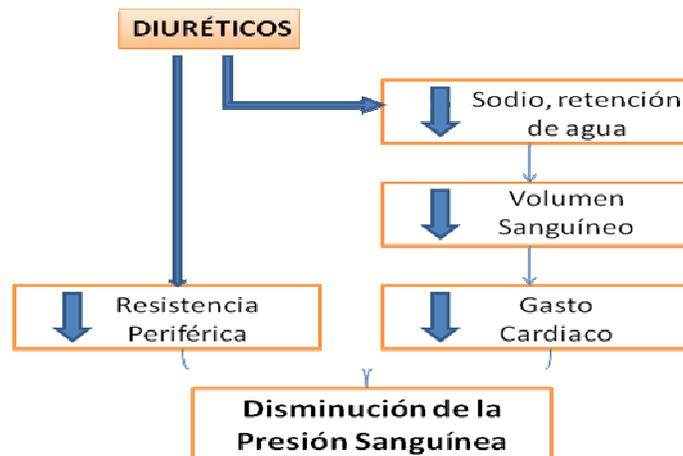


Figura 14. Efecto farmacológico de los diuréticos

4.3.3.2 Bloqueadores del receptor adrenérgico beta

Para el tratamiento inicial de la hipertensión sin complicaciones se recomiendan los bloqueadores beta como tratamiento alternativo de los diuréticos²⁵.

El antagonismo de receptores adrenérgicos β afecta la regulación de la circulación a través de varios mecanismos que incluyen una reducción de la contractilidad del miocardio, la frecuencia y el gasto cardíacos. Una consecuencia importante del uso de este tipo de fármacos es el bloqueo de los receptores β del aparato yuxtglomerular que disminuye la secreción de renina y en consecuencia, reduce la producción de angiotensina II circulante. Probablemente esta acción contribuye al efecto antihipertensor de esta clase de fármacos, en conjunto con sus efectos cardíacos. Los antagonistas del receptor adrenérgico β pueden disminuir la presión arterial por otros mecanismos que incluyen alteración del control del Sistema Nervioso Simpático a nivel de Sistema Nervioso Central, cambios de la sensibilidad del barorreceptor, modificación de la función de la neurona adrenérgica periférica y aumento de la biosíntesis de prostaciclina².

El bloqueo de los receptores β_1 cardíacos reduce la frecuencia y la contractilidad cardíacas. El bloqueo de los receptores β_2 aumenta la resistencia de las vías respiratorias y disminuye la glucogenólisis inducida por las catecolaminas y la vasodilatación periférica. El bloqueo de los receptores adrenérgicos β en el SNC disminuye la actividad simpática²⁵.

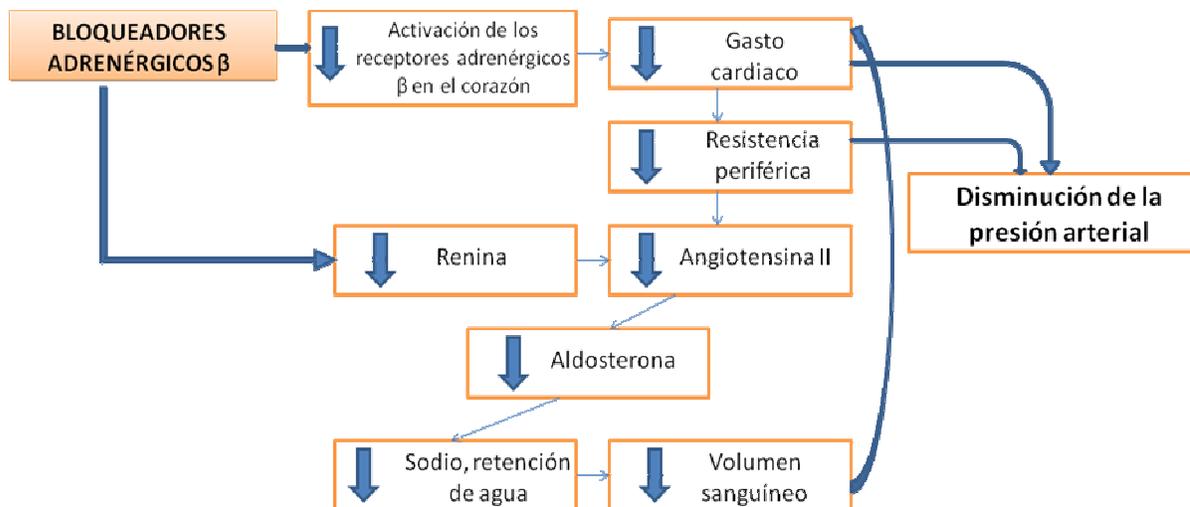


Figura 15. Efecto farmacológico de los bloqueadores adrenérgicos β

4.3.3.2.3 *Bloqueadores del receptor adrenérgico alfa*

Los receptores adrenérgicos α median muchos de los efectos importantes de las catecolaminas endógenas. Las reacciones de relevancia clínica particular incluyen contracción del músculo liso arterial y venoso mediada por los receptores α_1 . Los receptores adrenérgicos α_2 participan en la supresión de la emisión de impulsos simpáticos, el incremento del tono vagal, la facilitación de la agregación plaquetaria, la inhibición de la descarga de noradrenalina y acetilcolina desde las terminaciones nerviosas y la regulación de los efectos metabólicos. Este tipo de receptores median también la contracción de algunas arterias y venas².

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α tiene un espectro amplio de especificidades farmacológicas y son heterogéneos desde el punto de vista químico².

Algunos de los efectos más importantes de los antagonistas de los receptores adrenérgicos α que se observan en clínica se ejercen en el aparato cardiovascular. El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 inhiben la vasoconstricción inducida por las catecolaminas endógenas; puede ocurrir vasodilatación tanto en los vasos de resistencia arteriolar como en las venas. El resultado es una disminución de la presión arterial a causa de reducción de la resistencia periférica. Los receptores adrenérgicos α_2 tienen una función importante en la regulación de la actividad del Sistema Nervioso Simpático a niveles tanto periférico como central. El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 con antagonistas selectivos puede incrementar los impulsos simpáticos y potenciar la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas, lo cual da lugar a activación de los receptores adrenérgicos α_1 y β_1 en el corazón y en los vasos periféricos, con incremento consecuente de la presión arterial. Los

antagonistas que bloquean también a los receptores adrenérgicos α_1 originan efectos semejantes en los impulsos simpáticos y la descarga de noradrenalina, pero se previene el incremento neto de la presión arterial por inhibición de la vasoconstricción².

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α disminuyen la resistencia periférica total evitando la estimulación (y la consiguiente vasoconstricción) de los receptores alfa, que se localizan predominantemente en los vasos de resistencia de la piel, mucosas, intestino y el riñón. Estos fármacos disminuyen la presión por la dilatación de los vasos de resistencia y conductancia. La eficacia de estos fármacos disminuye en algunos pacientes debido a la aparición de tolerancia²³. Son más eficaces cuando se administran en combinación β bloqueadores y diuréticos que cuando se administran solos²⁰.

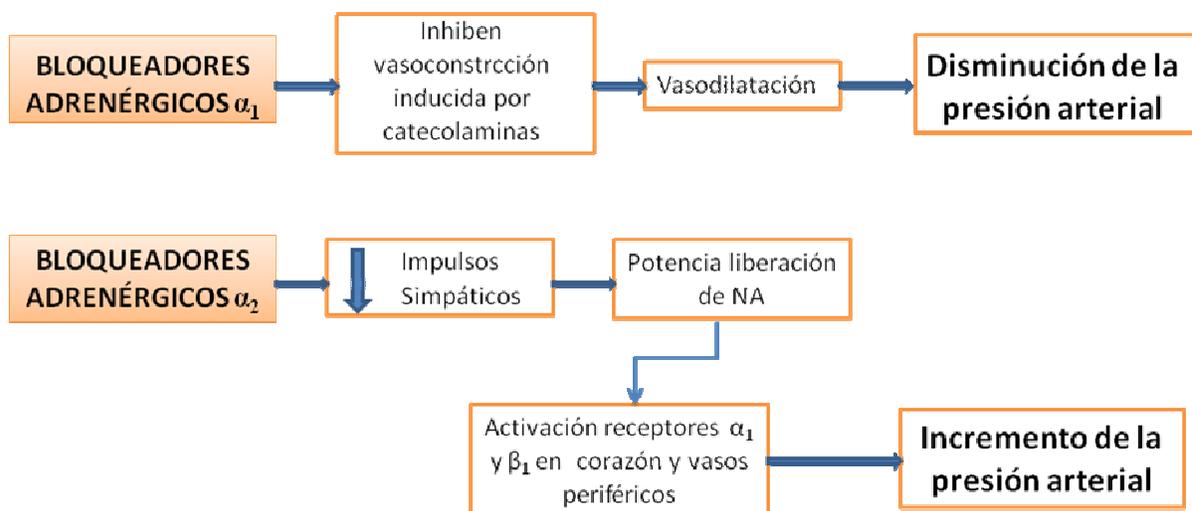


Figura 16. Efecto farmacológico de los bloqueadores del receptor adrenérgico α_1 y α_2

4.3.3.2.4 *Bloqueadores del canal de calcio*

Los bloqueadores de canal de calcio tienen un buen efecto hipotensor en comparación con otros medicamentos de primera elección como los diuréticos o los bloqueadores beta. Este tipo de fármacos reducen sobre todo la resistencia vascular periférica además de tener cierto efecto diurético inicial, principalmente en el caso de las dihidropiridinas¹⁶.

La concentración intracelular de calcio en el tejido muscular es importante para mantener el tono del músculo liso y la contractilidad del miocardio, es decir, sin ión calcio no hay interacción entre la actina y la miosina y por ende, proceso contráctil. El calcio entra a las células musculares a través de canales especiales sensibles al voltaje. Esto desencadena la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y la mitocondria y con ello se incrementa el nivel citosólico

de calcio. Los antagonistas del canal de calcio suprimen la entrada de calcio al unirse a los canales de tipo L en el corazón y el músculo liso de los vasos coronarios y periféricos. Esto ocasiona relajación del músculo liso y dilatación de las principales arterias³³. Al inhibir la entrada de calcio a la célula disminuye la presión arterial por la disminución de la resistencia periférica²⁵.

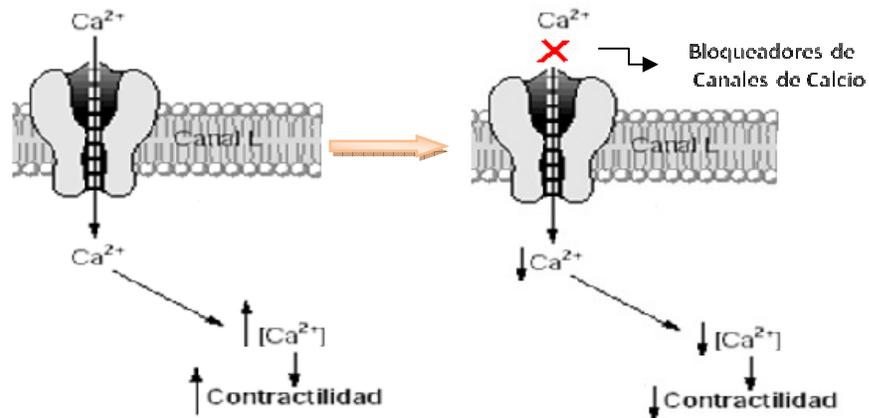


Figura 17. Mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio.

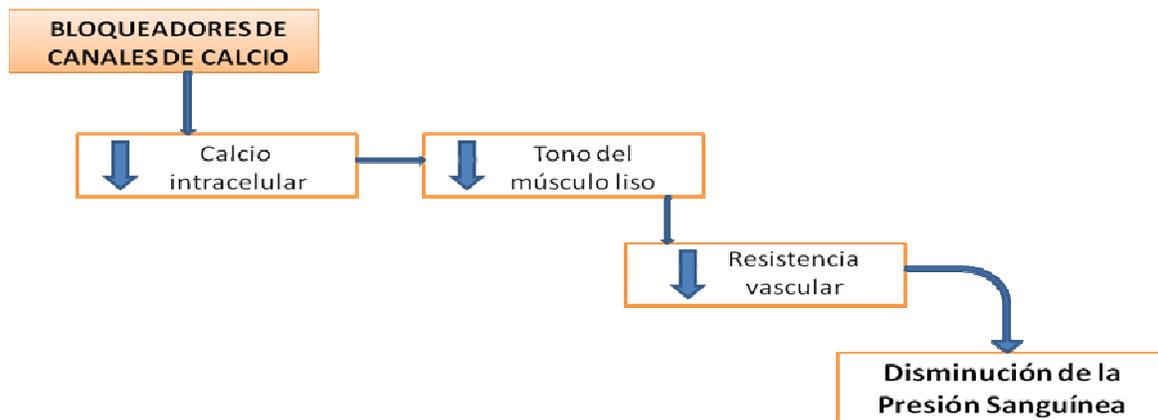


Figura 18. Efecto farmacológico de los bloqueadores de canales de calcio.

4.3.3.2.5 *Fármacos que inhiben la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona*

a) **Antagonistas del Receptor de Angiotensina II**

La importancia de la Angiotensina II en la regulación de la función cardiovascular ha conducido a la síntesis de antagonistas no péptidos de receptores de la Angiotensina II AT₁ para uso clínico. Al antagonizar los efectos de la Angiotensina II, estos medicamentos relajan el músculo liso y en consecuencia promueven vasodilatación, aumentan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen del plasma y disminuyen la hipertrofia celular. En teoría, los antagonistas del receptor de Angiotensina II superan algunas de las desventajas de los inhibidores de la ECA, que no solo impiden la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, sino también previenen la degradación de bradicinina y sustancia P mediada por la ECA²⁵.

Hay dos subtipos de receptores de Angiotensina II y se les ha clasificado en AT₁ y AT₂. La angiotensina II interactúa con 2 receptores: el AT₁ y el AT₂. El primero es más numeroso en el adulto. Se encuentra en el músculo liso arterial, en el cerebro, los riñones y los pulmones; causa vasoconstricción, aumento de la secreción de aldosterona y promueve el crecimiento del músculo liso arterial. La interacción de la angiotensina con los receptores AT₁ en el sistema nervioso central causa un aumento de la sed, del apetito al sodio y de la liberación de vasopresina. El receptor AT₁ es el que media la inhibición retroalimentaria de la liberación de renina, razón por la cual las concentraciones de esta última y de Angiotensina II aumentan durante el antagonismo del receptor AT₁²⁵.

El receptor AT₂ se encuentra en el tejido fetal y en menor escala en el cerebro, las glándulas suprarrenales, el ovario y el útero. Se piensa que inhibe el crecimiento y que puede ser parte del proceso de apoptosis o muerte celular programada, lo que tal vez explique por qué se encuentra abundantemente en el tejido fetal antes del parto²⁵.

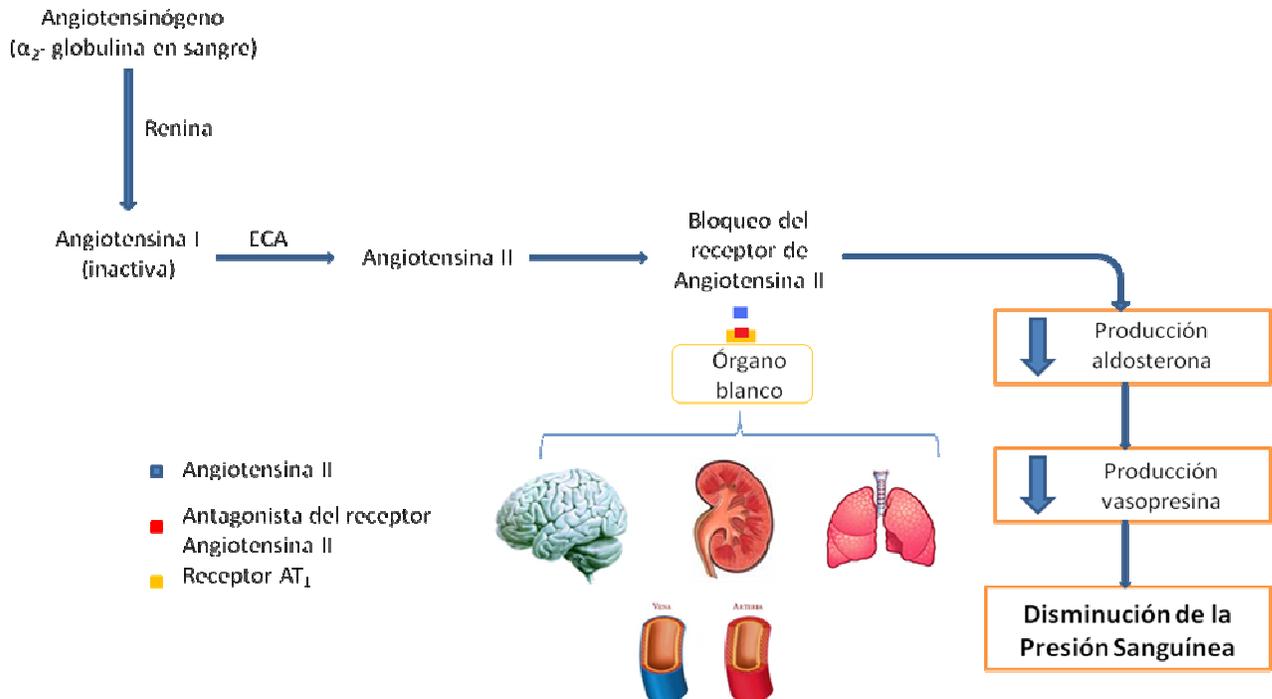


Figura 19. Efecto farmacológico de los fármacos antagonistas de la Angiotensina II

b) Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

El mecanismo de acción principal de este grupo de fármacos es la inhibición de la ECA tanto tisular como circulante. La ECA es la enzima responsable de la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II y en consecuencia, del bloqueo de la cascada del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Esta acción la ejercen al interactuar con el átomo de Zinc que contiene la ECA en su centro activo y que es el lugar de unión de la Angiotensina I. De este modo, los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) atenúan las respuestas a la Angiotensina I al impedir su transformación a Angiotensina II pero no impiden las acciones de la Angiotensina II que pueda formarse por otra vía²⁶.

Los IECA no interactúan de manera directa con otros componentes del Sistema Renina-Angiotensina y sus principales efectos derivarían de la inhibición de la síntesis de Angiotensina II. Sin embargo, la ECA es una enzima con muchos sustratos por lo que su inhibición induce efectos no relacionados con la reducción de la formación de Angiotensina II que pueden participar en el mecanismo de acción de estos compuestos. Uno de estos sustratos es la bradicinina que es degradada por la ECA a compuestos inactivos. La bradicinina ejerce una

acción vasodilatadora a través de sus receptores B₂ endoteliales que median la síntesis y liberación de prostaglandinas, de óxido nítrico y del Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio (EDHF)²⁶.

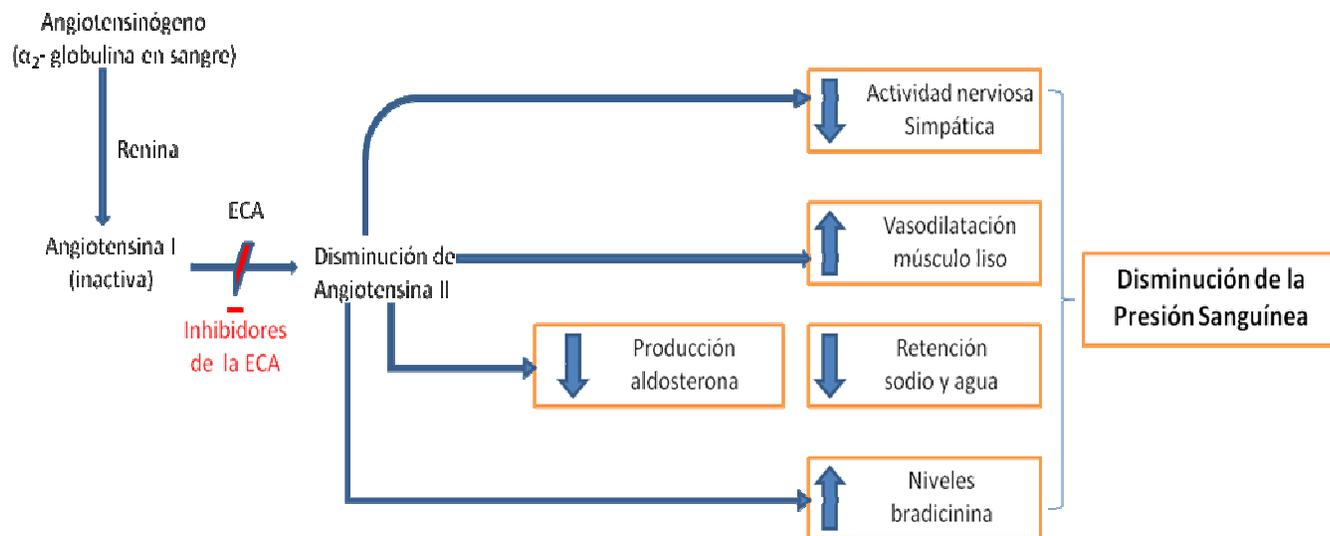


Figura 20. Efecto farmacológico de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

4.3.3.2.6 Vasodilatadores

Los medicamentos que producen relajación directa del músculo liso casi nunca se emplean como fármacos para tratar la hipertensión en primera instancia. Los vasodilatadores relajan el músculo liso vascular con lo que disminuye la resistencia y por tanto la presión arterial. Estos agentes producen estimulación refleja del corazón, que resulta en síntomas de aumento de la contractilidad del miocardio, taquicardia y consumo de oxígeno. Estos fármacos también incrementan la concentración de renina plasmática con lo que aumenta la retención de sodio y agua. Estos efectos indeseables pueden anularse mediante el uso combinado de un diurético y un bloqueador beta¹⁶.

El decremento en la resistencia arterial y la presión arterial media provoca respuestas compensatorias mediadas por barorreceptores y el Sistema Nervioso Simpático, así como la renina, la angiotensina y la **aldosterona**. Estas respuestas compensatorias se oponen al efecto antihipertensor del vasodilatador²⁰.

Los vasodilatadores venosos reducen la presión venosa central y la presión telediastólica ventricular izquierda (precarga) y los arteriales disminuyen las resistencias arteriales periféricas y la presión arterial, a la vez que aumentan el flujo sanguíneo regional²⁶.

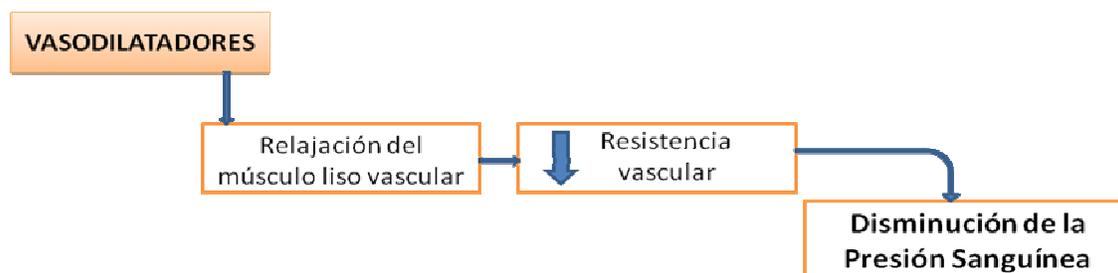


Figura 21. Efecto farmacológico de los vasodilatadores.

4.4 Receptores adrenérgicos

4.4.1 Definición y Tipos

Son las estructuras moleculares que en las células del organismo reciben selectivamente la señal de la adrenalina y la noradrenalina y responden transformándola en una respuesta celular específica. A partir de las respuestas obtenidas en diversos órganos a las catecolaminas naturales *adrenalina* y *noradrenalina* y a la sintética *isoprenalina*, Ahlquist en 1948 clasificó los receptores adrenérgicos en dos clases, α y β . Se definieron como receptores α (α -adrenoceptores) los que eran estimulados por las tres catecolaminas con el siguiente orden de potencia: adrenalina > noradrenalina >> isoprenalina y como receptores β (β -adrenoceptores) los que eran estimulados con el orden de potencia: isoprenalina > adrenalina > noradrenalina. Así por ejemplo, la contracción del músculo liso causada por moléculas adrenérgicas es consecuencia de la activación de receptores α , mientras que la relajación del músculo liso o la activación cardíaca son debidas a la activación de receptores β ²⁸.

Diecinueve años después del descubrimiento de Ahlquist se comprobó la existencia de distintos subtipos de receptores β : β_1 en el músculo cardíaco y β_2 en los bronquios lo mismo ocurrió para los receptores α : se descubrió la existencia y distinta localización de dos subtipos. La nomenclatura de α_1 y α_2 para dichos receptores se basó únicamente en la potencia relativa de ciertos agonistas y antagonistas²⁶.

En años posteriores la disponibilidad de nuevos fármacos más selectivos y las técnicas de clonación molecular permitieron identificar siete tipos distintos de receptores α (α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} y α_{2d}) y 4 de receptores β (β_1 , β_2 , β_3 , β_4)²⁶.

4.4.2 *Receptores α adrenérgicos*

Los receptores del subtipo α_1 se encuentran tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Sistema Nervioso Periférico. En el Sistema Nervioso Central desempeñan una función excitadora y su localización es principalmente postsináptica. En el Sistema Nervioso Periférico su función es mediar la contracción y se encuentran en músculo liso tanto vascular como no vascular. En el músculo liso vascular su localización es intrasináptica y funcionan en respuesta a la liberación de neurotransmisores²⁶.

Los receptores del subtipo α_1 se encuentran tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Sistema Nervioso Periférico y en ambos casos su localización es presináptica y postsináptica. Están involucrados en funciones inhibitoras. Los presinápticos se activan por la noradrenalina liberada, lo que ocasiona la inhibición de más neurotransmisor; se regula así la eficacia sináptica en la unión neuroefectora simpática. Los postsinápticos se localizan en células hepáticas, plaquetas y músculo liso vascular. Su activación causa agregación plaquetaria y vasoconstricción²⁶.

4.4.3 *Receptores β adrenérgicos*

Los receptores del subtipo β_1 son en su mayoría postsinápticos. Se localizan principalmente en el corazón, pero también en las plaquetas, glándulas salivales y el aparato gastrointestinal. Su activación provoca un incremento de la fuerza y la velocidad de contracción del corazón, relajación del tubo gastrointestinal, agregación plaquetaria y secreción de amilasa por las glándulas salivales²⁶.

Los receptores del subtipo β_2 son también en su mayoría postsinápticos. Se localizan en diversos tejidos: vasos, bronquios, aparato gastrointestinal, músculo esquelético, hígado y mastocitos. Su activación provoca vasodilatación, broncodilatación, relajación del tubo gastrointestinal, glucogenólisis hepática, temblor muscular e inhibición de la liberación de la histamina de los mastocitos. Los β_2 presinápticos facilitan la liberación de noradrenalina, un efecto opuesto a los α_2 presinápticos²⁶.

Los receptores del subtipo β_3 se expresan principalmente en el tejido adiposo. Su activación está relacionada con los cambios en el metabolismo energéticos inducidos por la noradrenalina, vía lipólisis y termogénesis²⁶.

Los receptores del subtipo β_4 se localizan en el tejido cardíaco y su activación determina un incremento en la fuerza y la velocidad de contracción del corazón²⁶.

Tabla 7. Tipos de receptores adrenérgicos y su localización¹⁸.

Adrenorreceptores	Localización típica
α_1	Células efectoras postsinápticas, en particular de músculo liso
α_2	Terminales nerviosas adrenérgicas presinápticas, plaquetas, lipocitos y músculo liso.
β_1	Células efectoras postsinápticas, en especial el corazón, lipocitos, encéfalo, terminales nerviosas adrenérgicas presinápticas y colinérgicas.
β_2	Células efectoras postsinápticas, en especial músculo liso cardiaco.
β_3	Células efectoras postsinápticas, en especial lipocitos.

Tabla 8. Localización de alfa y beta adrenorreceptores y respuestas a su activación²⁴.

	α_1	α_2	β_1	β_2
Musculo liso				
-Arterial (piel, mucosas, esplácnico, pulmonar, cerebral, salival)	Constricción	Constricción		
-Arterial (muscular, coronarias)	Constricción	Constricción		Relajación
-Venoso	Constricción	Constricción		Relajación
Músculo estriado			Aumento del temblor	
Corazón				
-Nodo SA			Aumento de la frecuencia	Aumento de la frecuencia
-Focos ectópicos y Tejido de conducción			Aumento de la velocidad de conducción, automaticidad en focos ectópicos	
-Células contráctiles	Aumento de la contractilidad		Aumento de la contractilidad	
Endotelio vascular		Liberación de óxido nítrico		
Aparato yuxtglomerular		Inhibición de la secreción de renina	Estimulación de la secreción de renina	

4.5 Fenilefrina. Características.

La fenilefrina es una amina simpaticomimética²⁹. Es un agonista selectivo α_1 que activa los receptores adrenérgicos β solo en concentraciones mucho más altas². Esto produce una intensa vasoconstricción, aumenta la presión arterial sistólica y diastólica pudiendo producir como efecto reflejo una bradicardia que disminuya el gasto cardíaco. El flujo renal, esplácnico y cutáneo se reduce pero el flujo coronario se ve aumentado. La presión de la arteria pulmonar aumenta³⁰.

Desde el punto de vista químico difiere de la adrenalina solo en carecer de un grupo hidroxilo en la posición cuatro del anillo de benceno².

La fenilefrina parenteral está indicada para el mantenimiento de una presión arterial adecuada durante la anestesia general o espinal y para el tratamiento de una hipotensión grave debida a un shock, fármacos o estados de hipersensibilidad. También se emplea en casos de taquicardia supraventricular paroxística y en la anestesia regional como vasoconstrictor local²⁹.

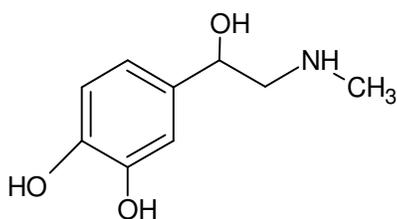


Figura 22. Estructura Química de la Fenilefrina

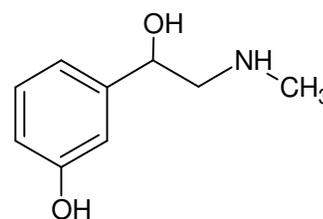


Figura 23. Estructura Química de la Adrenalina

4.6 Unión fármaco-receptor

La gran mayoría de fármacos actúan por su interacción específica con distintas macromoléculas presentes en las células del organismo, tales como: receptores, enzimas, sistemas de transporte y componentes macromoleculares del aparato genético. El conocimiento de los mecanismos moleculares mediante los cuales se llevan a cabo diversos procesos fisiológicos los cuales son modificados por los fármacos, nos ayuda a comprender el mecanismo de éstos. Una gran cantidad de fármacos producen sus efectos por interacción con receptores específicos, los cuales al ser activados desencadenan distintas vías de señalización³².

Los fármacos se unen a un tipo de moléculas que una vez modificadas por el fármaco originan cambios fundamentales en la actividad celular (equilibrio iónico, fenómenos metabólicos, entre otros) ya sea en el sentido de la estimulación o en el de la inhibición. Las diversas acciones de los fármacos se producen por estas modificaciones celulares. Los **receptores farmacológicos** son las moléculas con las cuales los fármacos son capaces de interactuar selectivamente generando como consecuencia una modificación constante y específica en la función celular³².

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

El receptor presenta por lo tanto dos funciones fundamentales: unir al ligando específico y promover la respuesta efectora³².

4.6.1 *Concepto de Agonismo y Antagonismo*

El papel de un receptor consiste en reconocer una señal química y diferenciar entre esta señal y otras moléculas. La interacción fármaco-receptor se acopla después con un mecanismo efector para proporcionar una respuesta celular apropiada. La presencia de receptores en un sitio anatómico determina la naturaleza selectiva de muchos efectos farmacológicos³².

Las sustancias que actúan sobre los receptores específicos se pueden clasificar según su acción sobre el receptor. Los **agonistas** son fármacos que presentan la capacidad de modificar la molécula receptora desencadenando un efecto mientras que los agentes **antagonistas** se fijan al receptor pero no inducen su estado activo³².

Sin embargo, dado que los antagonistas ocupan el receptor impiden que los agonistas se fijen y por consiguiente bloquean su acción. Su presencia reduce la magnitud del efecto agonista.

Existen dos tipos de antagonistas, competitivos y no competitivos, de los cuales se hablará más adelante³².

4.6.2 Curvas Concentración-Respuesta

La Curva Concentración-Respuesta constituye el elemento fundamental para la cuantificación de la actividad farmacológica y permite estudiar las características de la interacción fármaco-receptor. Para llevarlo a cabo es necesario conocer la cantidad de receptores ocupados ya que esto determina la concentración del fármaco en el órgano blanco, lo cual a su vez permite formar un número adecuado de complejos fármaco-receptor y producir una acción farmacológica cuantitativa o gradual. La respuesta gradual o cuantitativa es aquella que relaciona la concentración con la magnitud de la respuesta y la respuesta cualitativa o cuantitativa o de tipo todo o nada que relaciona la frecuencia con la cual una dosis de un fármaco provoca una respuesta fija del tipo todo o nada³¹.

4.6.2.1 Curvas Concentración-Respuesta Gradual

Las Curvas Concentración-Respuesta se obtienen cuando se emplean varias concentraciones crecientes de un fármaco en un mismo objeto biológico (órgano de tejido aislado *In vitro* o en el animal entero *in situ*) y después de cada aplicación se determina la respuesta máxima, se obtendrá una Curva Concentración-Respuesta que se clasifica como gradual debido a que está constituida por respuestas de magnitud variable y cada vez mayor³¹.

Estas curvas se pueden visualizar graficando en el eje de las abscisas la concentración del fármaco y el eje de las ordenadas el efecto, obteniendo de esta manera una forma sigmoidea³¹.

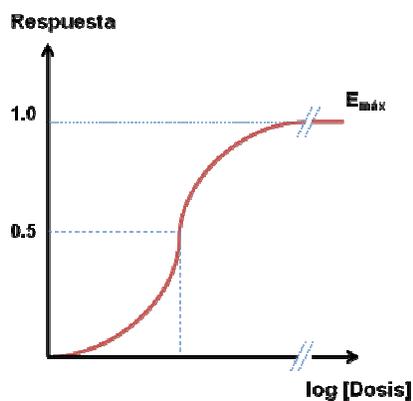
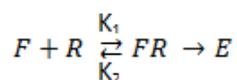


Figura 24. Curva Concentración - Respuesta

4.6.2.2 Grafica Doble Recíproca

Inicialmente las fuerzas electrostáticas atraen al fármaco hacia el receptor, si la forma del fármaco corresponde con la del lugar de fijación del receptor, retenido allí temporalmente por enlaces débiles, o bien si se trata de antagonistas irreversibles, de forma permanente por enlaces covalentes más fuertes que los anteriores. Cuanto mayor es el número de enlaces, mejor es la interacción entre el fármaco y el receptor y por tanto, mayor afinidad del fármaco por el receptor³¹.



Donde:

K_1 = Constante de velocidad al inicio
(velocidad de fijación al receptor)

F = fármaco

K_2 = Constante de velocidad de
compensación (velocidad de disociación
del complejo F-R)

R = receptor

E= efecto

La afinidad se define por la constante de disociación, a la cual se le asigna el símbolo K_D . Cuanto menor es la K_D mayor es la afinidad. Valores de la K_D de orden nanomolar representan a fármacos con una alta afinidad por su receptor³¹.

Los conceptos de cinética enzimática se pueden relacionar directamente con los conceptos de interacción fármaco-receptor, sin embargo, estos deben ser adaptados para poder emplearlos en la ecuación de Michaelis-Menten³¹:

$$V = \frac{V_m [S]}{K_m + [S]}$$

Ecuación 1. Ecuación de Michaelis-Menten

Donde:

V = Velocidad de cinética enzimática

V_m = Velocidad máxima

[S] = Concentración del sustrato

K_m = Constante de Michaelis-Menten

$$E = \frac{E_m [S]}{K_m + [S]}$$

Ecuación 2. Adaptación de la ecuación de Michaelis-Menten aplicada a la interacción fármaco – receptor.

Donde:

E = Efecto producido

E_m = Efecto máximo

[F] = Concentración molar del fármaco o agonista

K_D = Constante de afinidad

Empleando la expresión doble recíproca, es decir, linealizando la ecuación de Michaelis-Menten, esta se transforma en una recta cuya ecuación aplicada a la interacción Fármaco-Receptor es la siguiente²⁹:

$$\frac{1}{E} = \frac{K_D}{E_m} \times \frac{1}{[F]} + \frac{1}{E_m}$$

Ecuación 3. Ecuación de la Doble Recíproca.

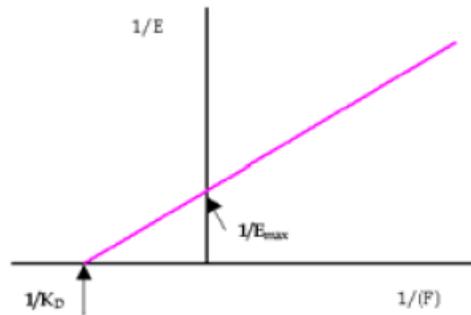


Figura 25. Doble Recíproca.

Donde K_D se define como la concentración molar de fármaco que produce una respuesta igual al 50% de la respuesta máxima³¹.

La grafica doble recíproca se emplea para determinar el tipo de antagonismo que presenta el fármaco o el agonista por el receptor y puede ser de dos tipos:

- **Antagonistas Competitivos o reversibles**, como su nombre lo indica éstos se fijan reversiblemente a los receptores y tienen el efecto de diluir los receptores, de tal manera que el efecto máximo no disminuye. Esto refleja el hecho de que el efecto del agonista puede ser superado mediante un aumento de la concentración de agonista, es decir, el bloqueo se puede remontar. En éste caso el receptor que en forma normal sufre un cambio de configuración debido a la combinación con el agonista, la molécula del antagonista puede ocupar el sitio sin producir el cambio esencial en la configuración. La interacción que resulta se caracteriza porque la curva de concentración-efecto en presencia del antagonista es paralela a la correspondiente al agonista solo y se encuentra desplazada a la derecha de ésta y ambas curvas alcanzan el valor máximo de efecto máximo (E_{max}). Esta última característica puede observarse con mayor claridad en una gráfica de doble recíproca, la cual se ha aplicado ampliamente para analizar los antagonismos, en la que ambas líneas tienen un punto de intersección común, pero distinta pendiente. El antagonista ha reducido la afinidad del agonista sin afectar su actividad intrínseca o eficacia.

- **Antagonista no competitivo o irreversibles**, el agonista se puede combinar con el receptor en el mismo sitio en que generalmente se combina el agonista, pero en una forma tan firme que no pueda ser desplazado. Alternativamente, el antagonista se puede combinar en un sitio diferente, de tal forma que evite un cambio en la configuración del receptor que sea esencial para su combinación adecuada con el agonista para producir la respuesta biológica característica. Más aún, el antagonista puede inducir por sí mismo un cambio en la configuración del receptor que inhiba la

reactividad del sitio donde debería interactuar el agonista. En éste caso se deprime el efecto máximo, lo cual refleja el hecho que el efecto del antagonista no puede ser superado mediante la adición de concentraciones mayores del agonista. Se caracteriza por un desplazamiento no paralelo de la curva de concentración-efecto original con depresión de la respuesta máxima. En la gráfica doble recíproca se mostraría que en presencia del antagonismo disminuyen tanto la actividad intrínseca como la afinidad del agonista.

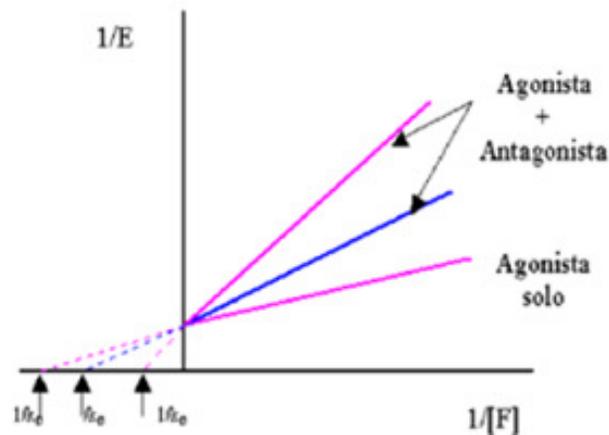


Figura 26. Antagonismo Competitivo. El fármaco es capaz de unirse al receptor pero incapaz de producir respuesta, presentándose un mismo efecto máximo pero una constante de afinidad diferente

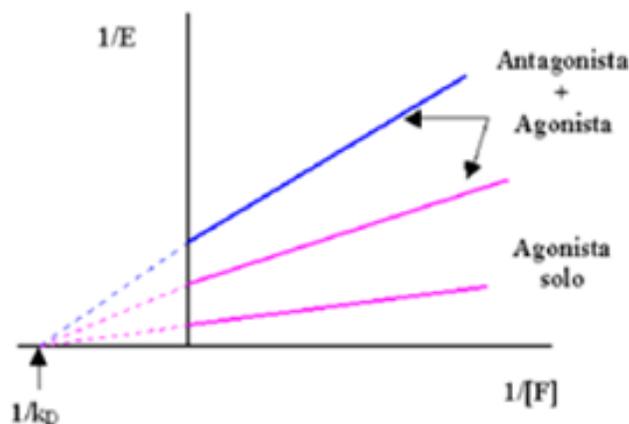


Figura 27. Antagonismo No Competitivo. El fármaco evita la unión del agonista, por lo que el efecto máximo se reduce y la constante de afinidad se mantiene igual.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Materiales

- *Material de Laboratorio*

- ✓ Vaso de precipitado de 250mL
- ✓ Matraz aforado de 2.0L
- ✓ Piseta
- ✓ Espátula
- ✓ Cajas Petri
- ✓ Estuche de Disección
- ✓ Jeringas de Insulina 1.0mL
- ✓ Hilo seda 4/0
- ✓ Anillos de acero inoxidable
- ✓ Canastilla para animales
- ✓ Viales ámbar
- ✓ Micropipetas Wilson Pipetman® de 100µL y 1000µL
- ✓ Gasas
- ✓ Matraz bola enchaquetado de 2.0L
- ✓ Cámaras de tejido aislado

- *Equipo*

- ✓ Balanza analítica (Sartorius®, BL60S 0.1mg-60g)
- ✓ Balanza granataria para animales (OHAUS® 0.1-2610g)
- ✓ Termómetro Widder® (-20 a +10°C)
- ✓ Baño PolyScience® (0-150°C)
- ✓ Agitador magnético con Calentador (IKA® RH basic KT/C)
- ✓ Computadora integrada con el software ACQ ACKNOWLEDGE

- *Soluciones y Reactivos*

- ✓ Carbógeno (PRAXAIR: 95% O₂ y 5%CO₂)
- ✓ Pentobarbital Sódico (0.063g/mL)
- ✓ Ácido clorhídrico (0.01N)
- ✓ Cloruro de Sodio RA (ANASOL®)
- ✓ Dextrosa Anhidra RA (ANASOL®)
- ✓ Bicarbonato de Sodio RA (Reactivo Meyer®)
- ✓ Cloruro de Potasio RA (ANASOL®)
- ✓ Sulfato de Magnesio RA (ANASOL®)
- ✓ Fosfato de Potasio monobásico RA (ANASOL®)
- ✓ Cloruro de Calcio RA (ANASOL®)
- ✓ EDTA Sodio, Calcio RA (ANASOL®)

- *Material Biológico*

- ✓ 40 ratas hipertensa espontánea (SHR) macho de 9 a 11 meses con un peso promedio de 220-400g y una presión sistólica de 130 a 150 mm Hg
- Compuestos obtenidos del laboratorio de Química Medicinal, Unidad de Posgrado
 - ✓ Morfolínicos: LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341 y LQM353
 - ✓ Tiomorfolínicos: LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337 y LQM343
 - ✓ Piperidínicos: LQM345

5.2 Metodología

- *Preparación de la Solución de Krebs*

Se pesaron los gramos necesarios de las sales correspondientes y posteriormente se disolvieron en forma individual para poder ser añadidas al matraz aforado de 2.0 L. Cabe mencionar que antes de añadir dichas sales se colocó una cama de agua destilada en el matraz aforado y una vez que se hubieran incorporado todas las sales disueltas se llevó hasta el aforo con agua destilada.

- *Obtención de muestra*

Para la obtención de la muestra biológica lo primero que se realizó fue pesar a los animales de experimentación para poder realizar los cálculos posológicos necesarios y administrar pentobarbital sódico con una concentración de 63 mg/mL por vía intraperitoneal a una dosis de 45 mg/Kg. Una vez anestesiada se procedió a dejar expuestos y visibles los órganos internos correspondientes a la cavidad torácica de la rata mediante la realización de un corte transversal en dicha área. Posteriormente se retiró el corazón y los pulmones con el fin de visualizar la aorta la cual se extrajo y se colocó en una caja petri con solución de Krebs a una temperatura de 37°C alimentada con carbógeno (95% O₂ – 5% CO₂) y se retiró el exceso de sangre tratando de no manipularla en exceso. Una vez que la aorta se encontrara libre de sangre se transfirió a una segunda caja petri con solución de Krebs y se dividió en porción torácica y abdominal. Dicha caja se mantuvo bajo condiciones establecidas (37°C y alimentación constante de carbógeno) para poder retirar el exceso de grasa y de tejido conjuntivo de ambas porciones aórticas las cuales ya que se encontraran limpias se dividieron en segmentos de aproximadamente 3mm de grosor.

- *Montaje de la muestra en las Cámaras de Tejido Aislado.*

Antes de montar las muestras en las cámaras de tejido aislado se llenó con agua destilada el matraz enchaquetado de 2.0 L con el fin de lavar las cámaras y eliminar cualquier sustancia que pudiera interferir con nuestros resultados. Una vez limpias se desechó toda el agua destilada utilizada y se llenó el matraz enchaquetado con la solución de Krebs previamente preparada, se llenó cada una de las cámaras con dicha solución y se colocó la manguera de

alimentación del carbógeno dentro del matraz, asimismo se encendió el baño maría a una temperatura de 37°C.

Posteriormente se sujetó el hilo seda 4/0 de un primer anillo de acero inoxidable al transductor de tensión y con un segundo anillo se tomó uno de los segmentos de la aorta extraída y se colocó entre los dos anillos de manera que estos quedaran bien sujetos. A continuación se introdujo el segundo anillo en el brazo de la cámara de tejido aislado y se le aplicó una tensión de 3g. Se procedió de la misma manera con cada una de las cámaras colocando un segmento de aorta torácica y abdominal de manera alternada. Una vez montadas las muestras se estabilizaron en el equipo mediante la realización de lavados con solución de Krebs cada quince minutos por un lapso de tiempo de una hora.

- *Preparación de la Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en Ausencia de los Compuestos de la Serie LQM*

Se realizaron los cálculos necesarios para preparar 1mL de solución de Fenilefrina con una concentración de 10^{-3} M a partir de la cual se realizaron las diluciones necesarias para obtener una serie de soluciones con concentraciones de 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} y 10^{-9} M utilizando a la solución de Krebs como diluyente.

Al finalizar la estabilización se realizó la primera Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina añadiendo a cada cámara 0.1mL de la solución de Fenilefrina de concentración 10^{-9} y esperando el tiempo necesario hasta que la contracción alcanzara su máximo valor. A continuación se adicionaron 0.1mL de la solución de Fenilefrina de concentración 10^{-8} M y se procedió de la misma manera con las demás concentraciones (de la más diluida a la más concentrada).

Al terminar la primera Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina se realizaron tres lavados cada quince minutos a cada una de las cámaras de tejido aislado con el fin de eliminar la Fenilefrina presente en los tejidos.

- *Preparación de la Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en Presencia de los Compuestos de la Serie LQM*

Se pesó la cantidad necesaria de los diversos compuestos LQM para obtener una concentración igual a $10^{-3}M$, dichos gramos se disolvieron en la mínima cantidad de HCl 0.01N hasta que los compuestos solubilizaran por completo, considerando que lo máximo que podía adicionarse de HCl eran 0.4mL. Posteriormente se llevó a un volumen final de 1mL con solución de Krebs.

Al finalizar los lavados se bajó la tensión a $0g$ e inmediatamente después se subió a $3g$ con la ayuda de los tornillos de tensión. Se realizaron 2 lavados cada quince minutos y se adicionó a cada cámara 0.1mL del compuesto a evaluar y se incubó durante treinta minutos. Posteriormente se realizó una segunda curva de Fenilefrina como se indicó en el apartado anterior sólo que en éste caso en presencia de los compuestos evaluados.

6. RESULTADOS

A partir de los resultados de tensión obtenidos con el software ACQ ACKNOWLEDGE se realizaron las Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos evaluados.

Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes gráficas las cuales se clasificaron de acuerdo a la estructura química de los compuestos en Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos; estos a su vez se subdividen de acuerdo al efecto sobre el músculo liso vascular en aquéllos que provocaron una disminución significativa de la contracción vascular provocada por la Fenilefrina, un aumento y sin efecto sobre la misma.

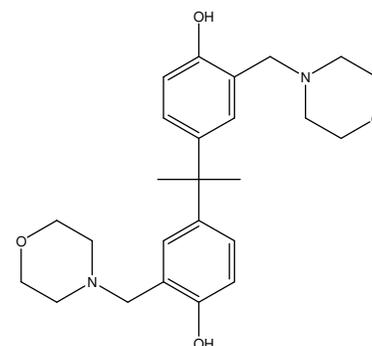
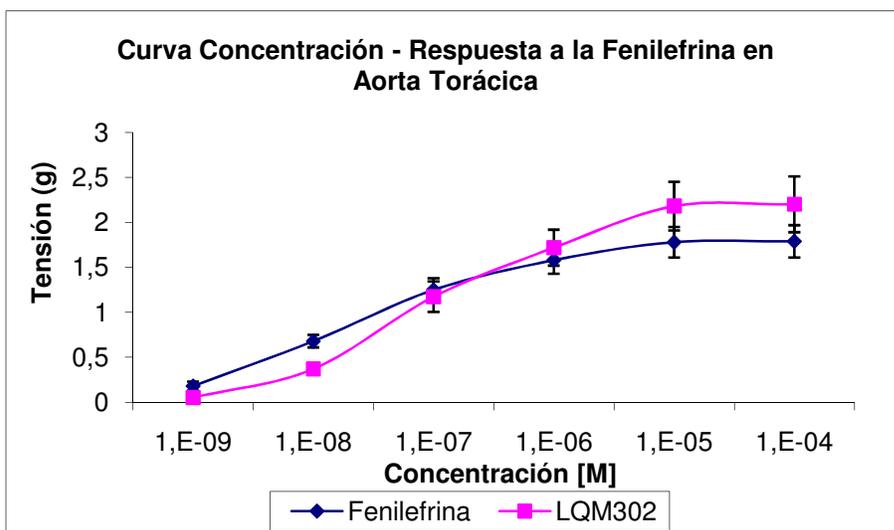
Se realizó un Análisis de Varianza (ANOVA) a los resultados obtenidos con el fin de determinar si existía una diferencia significativa entre la contracción provocada por la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos de la serie LQM. Los análisis de varianza correspondientes a cada uno de los compuestos se encuentran en el ANEXO I.

Para el caso de aquéllos compuestos que provocaron una disminución significativa de la contracción vascular provocada por la Fenilefrina se graficaron las Curvas Concentración - % Respuesta y las Dobles Recíprocas, con el fin de obtener el porcentaje de eficacia y las Constantes de Afinidad (K_D) respectivamente.

Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina y Dobles Recíprocas en ambas porciones de aorta de rata SHR de los compuestos Morfolínicos de la serie LQM que disminuyeron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina.

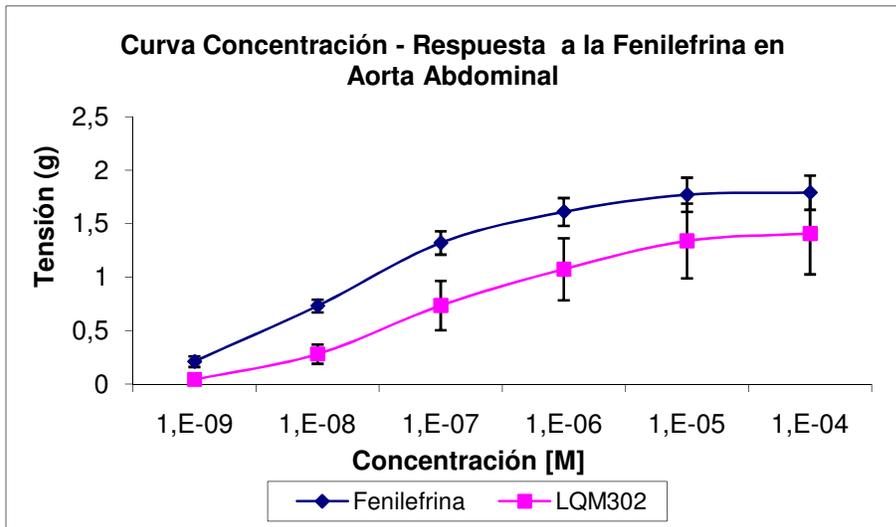
✓ LQM302

Gráfica 1a

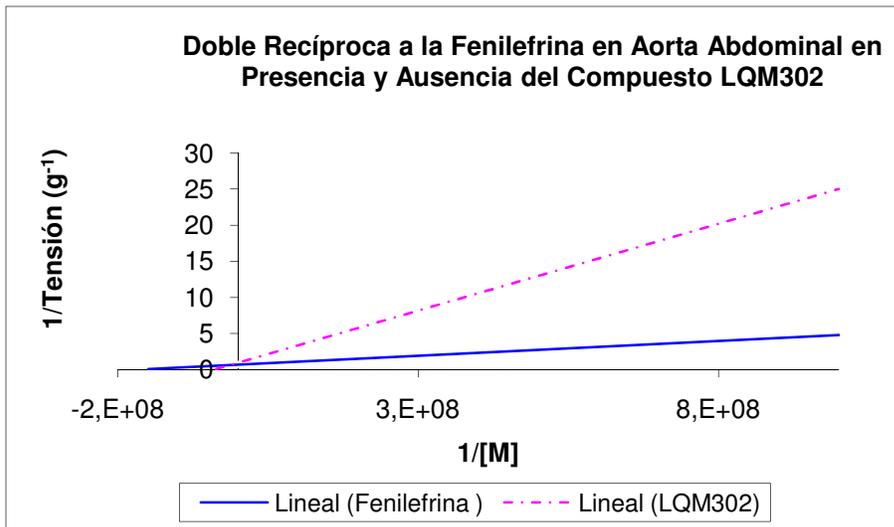


Gráfica 1a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que la diferencia entre ambas curvas no es significativa lo que indica que el compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 1b



Gráfica 1c

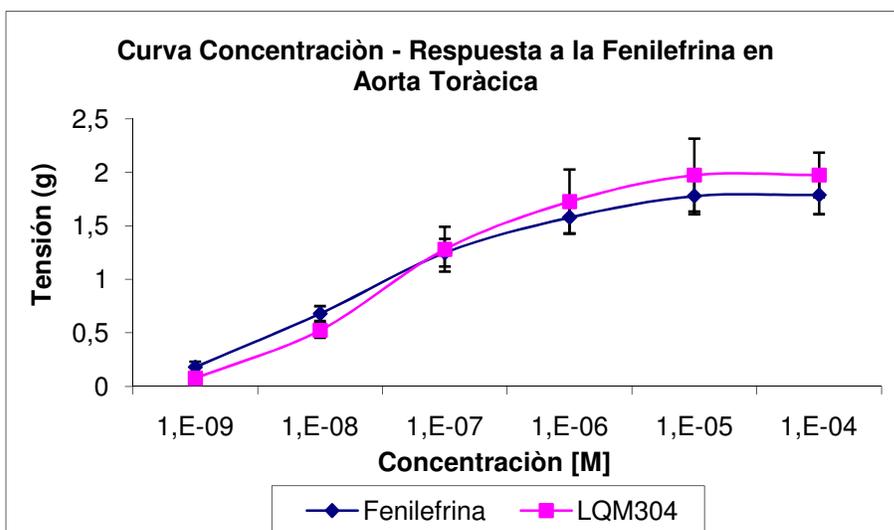


Gráfica 1b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

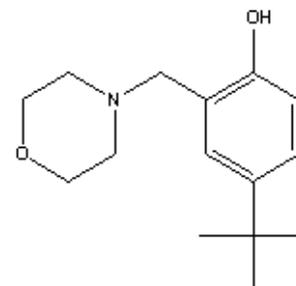
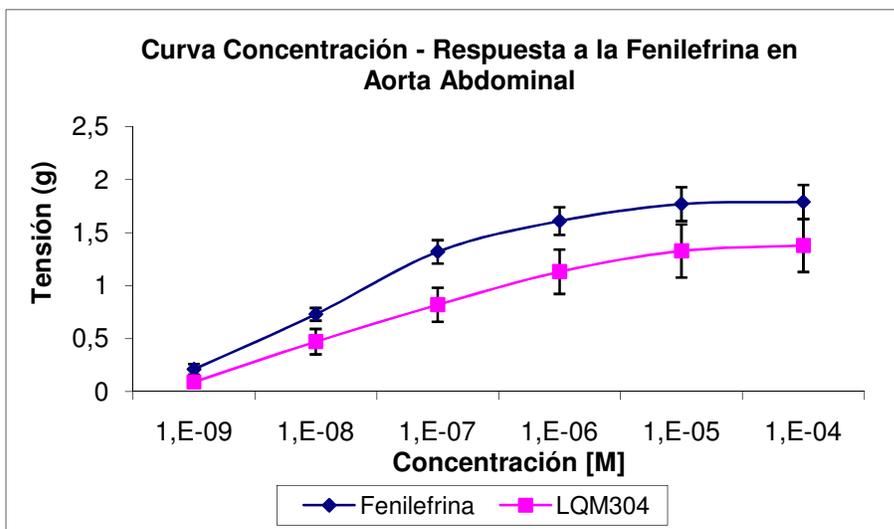
Gráfica 1c. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

✓ LQM304

Gráfica 2a



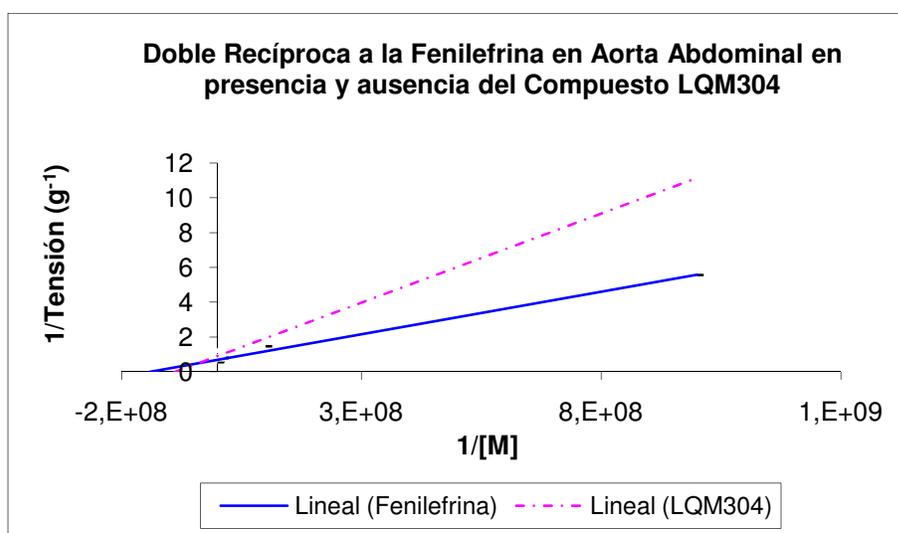
Gráfica 2b



Gráfica 2a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de Rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que la diferencia entre ambas curvas no es significativa lo que indica que el compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 2b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

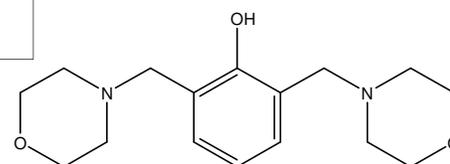
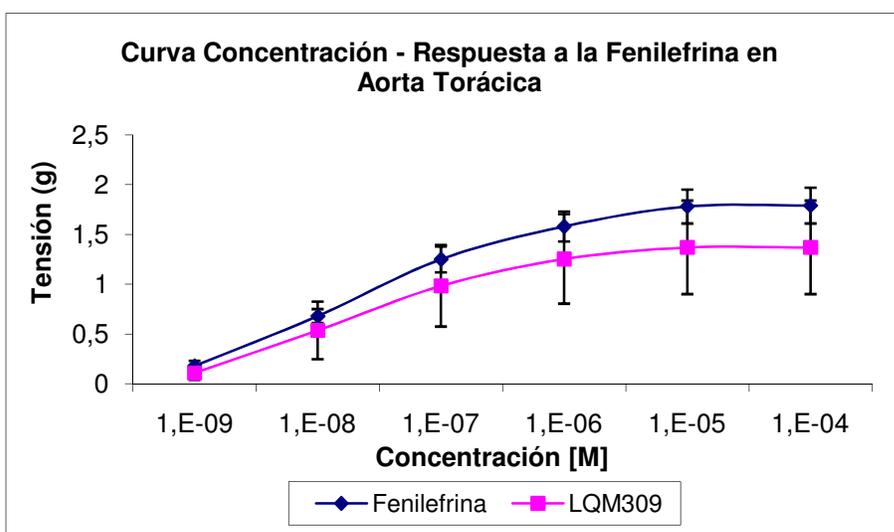
Gráfica 2c



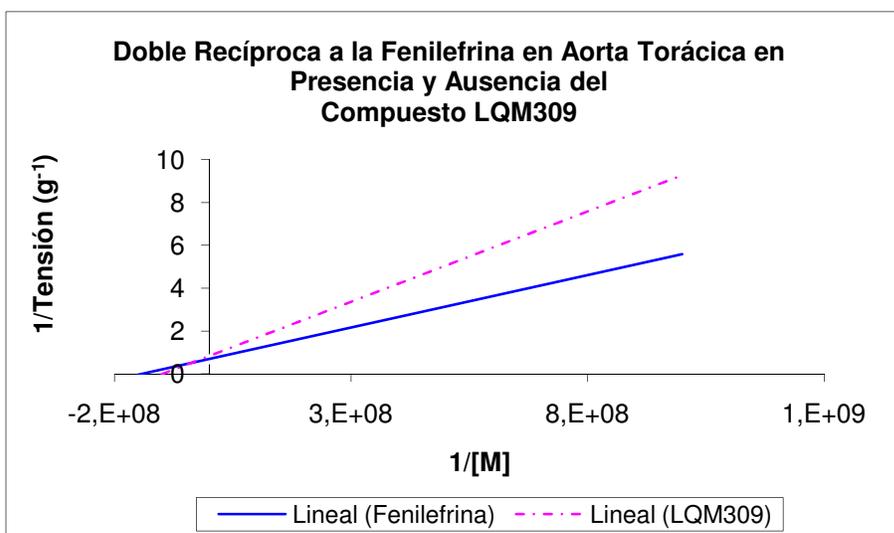
Gráfica 2c. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

✓ LQM309

Gráfica 3a



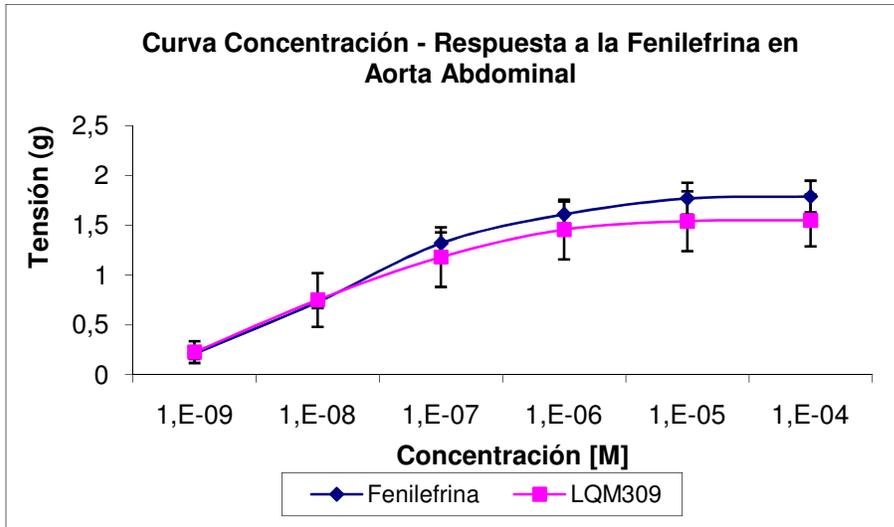
Gráfica 3b



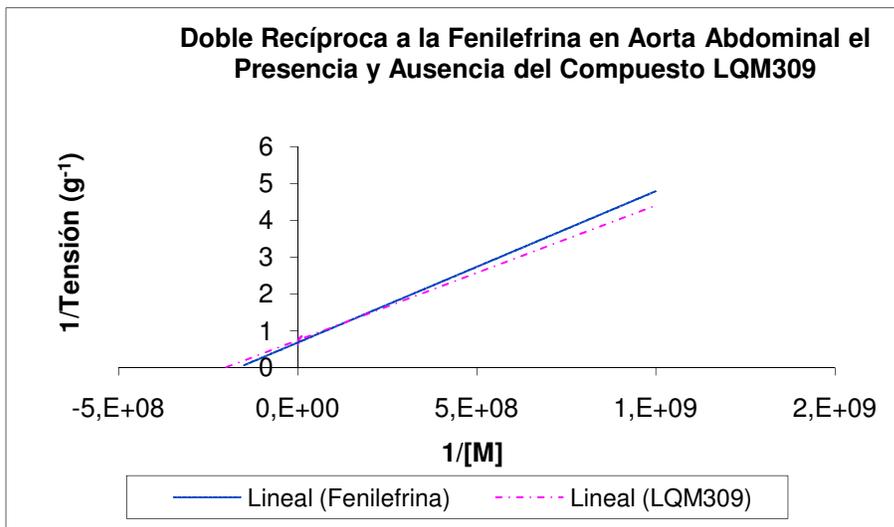
Gráfica 3a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 3b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

Gráfica 3c



Gráfica 3d

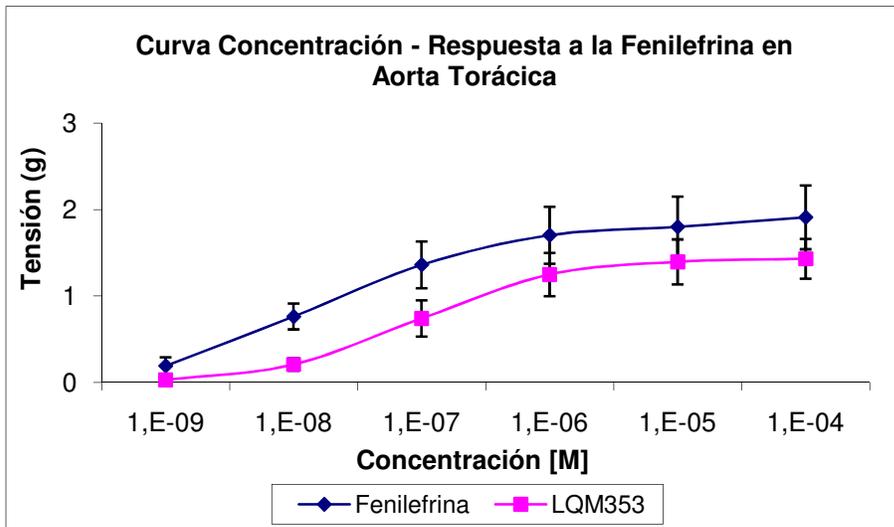


Gráfica 3c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

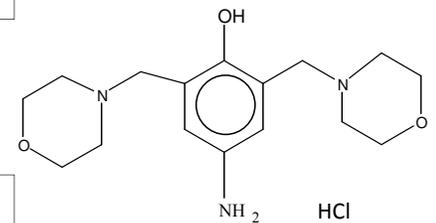
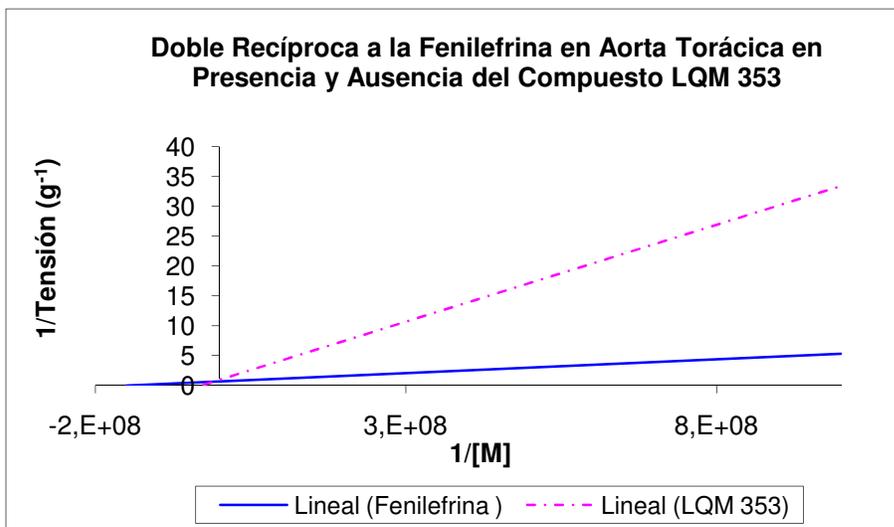
Gráfica 3d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

✓ LQM353

Gráfica 4a



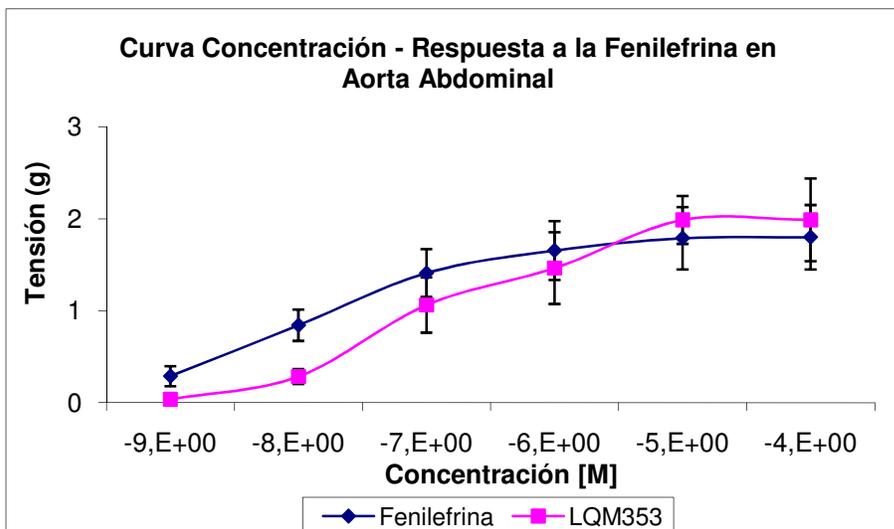
Gráfica 4b



Gráfica 4a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio (n=5) ± error estándar.

Gráfica 4b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

Gráfica 4c

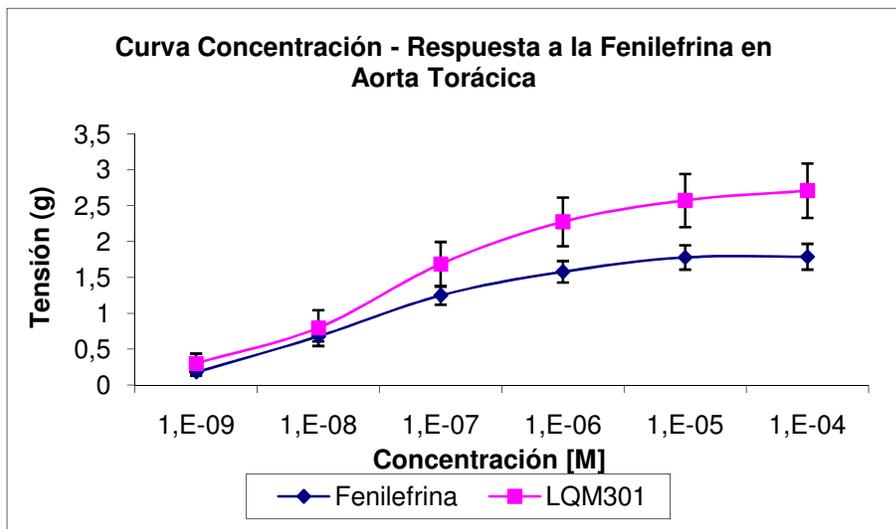


Gráfica 4c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

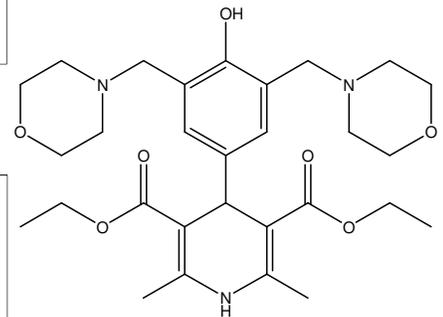
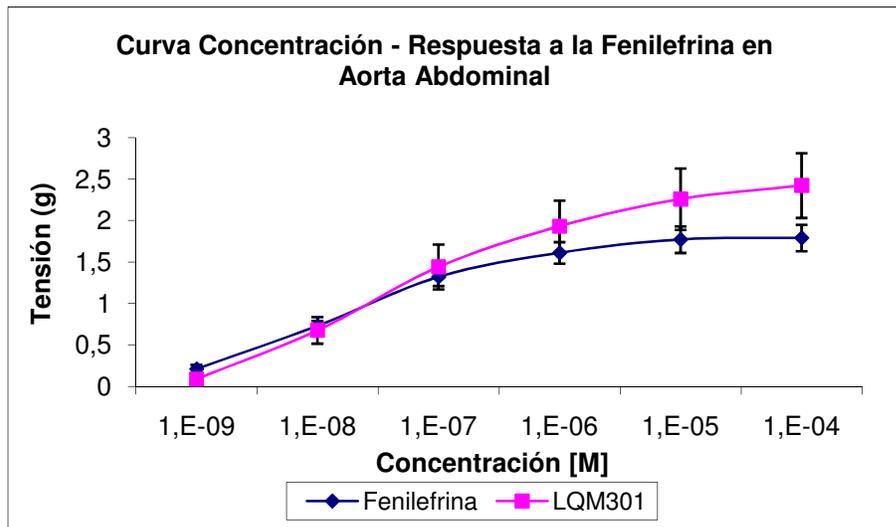
Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en ambas porciones de rata SHR de los compuestos Morfolínicos de la serie LQM que aumentaron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina

✓ LQM 301

Gráfica 5a



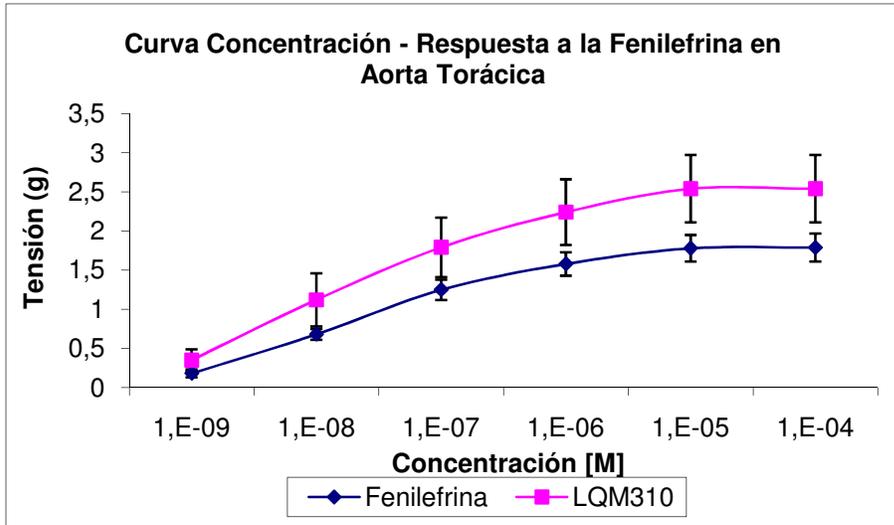
Gráfica 5b



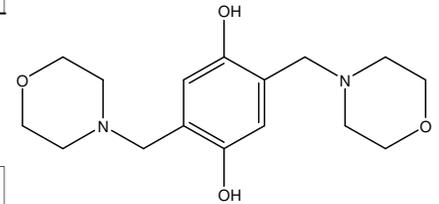
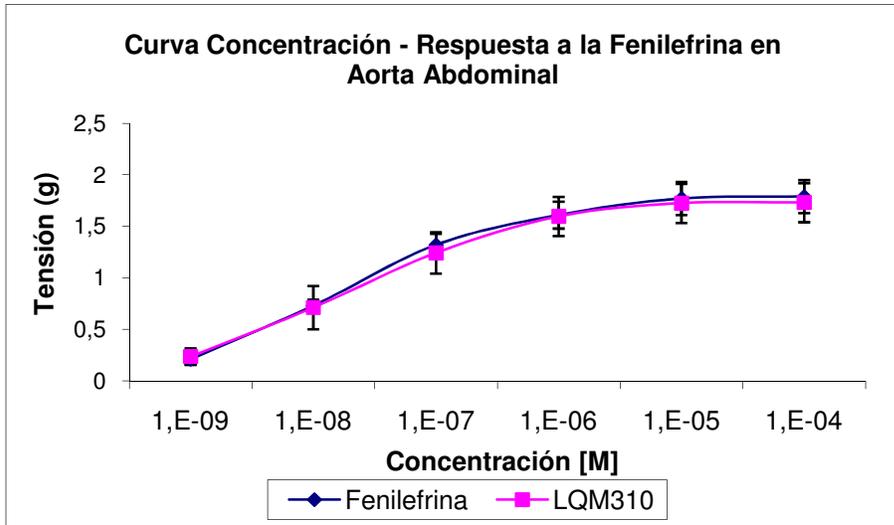
Gráfica 5a y 5b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica (5a) y abdominal (5b) de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM301, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que en la porción torácica existe un aumento significativo de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasoconstrictor mientras que en la porción abdominal se determinó que la contracción provocada por el compuesto no es significativa lo que indica que este compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

✓ LQM310

Gráfica 6a



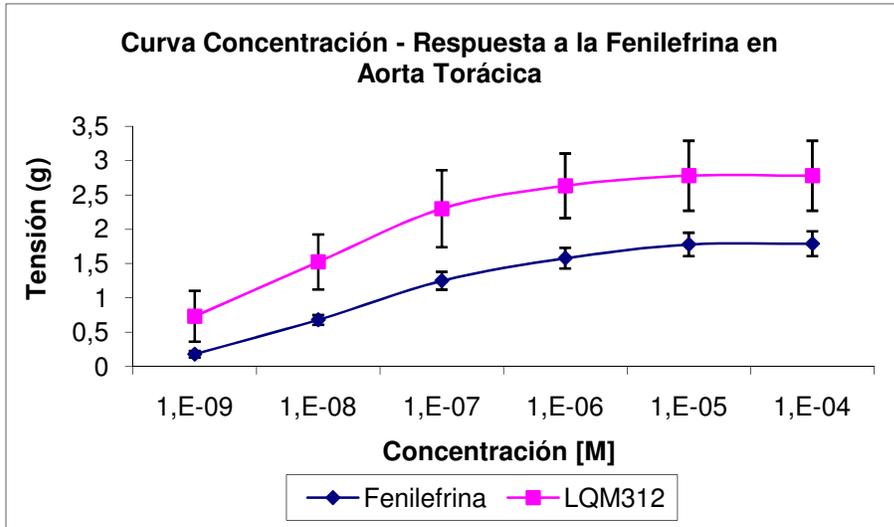
Gráfica 6b



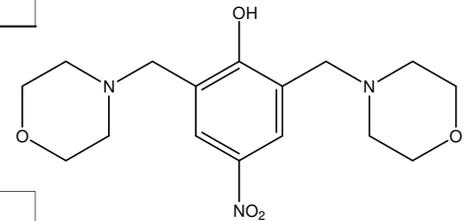
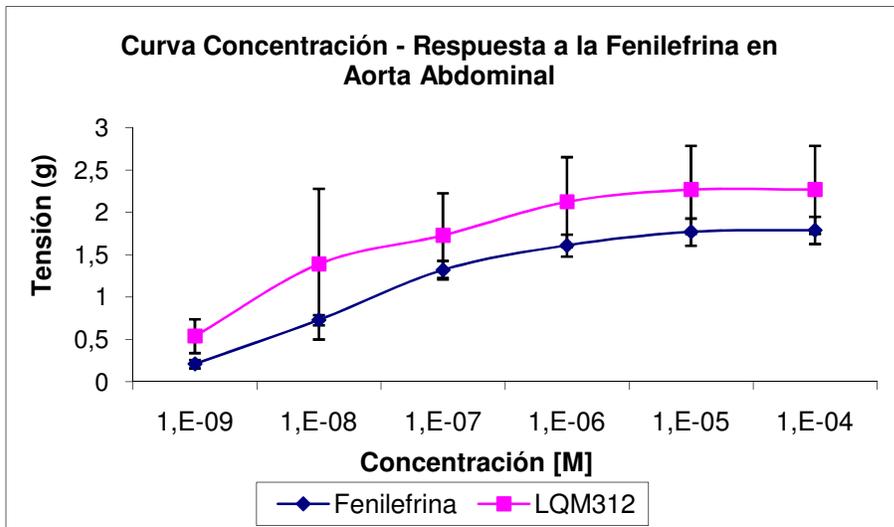
Gráfica 6a y 6b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica (6a) y abdominal (6b) de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM310, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que en la porción torácica existe un aumento significativo de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasoconstrictor mientras que en la porción abdominal se determinó que la contracción provocada por el compuesto no es significativa lo que indica que este compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

✓ LQM312

Gráfica 7a



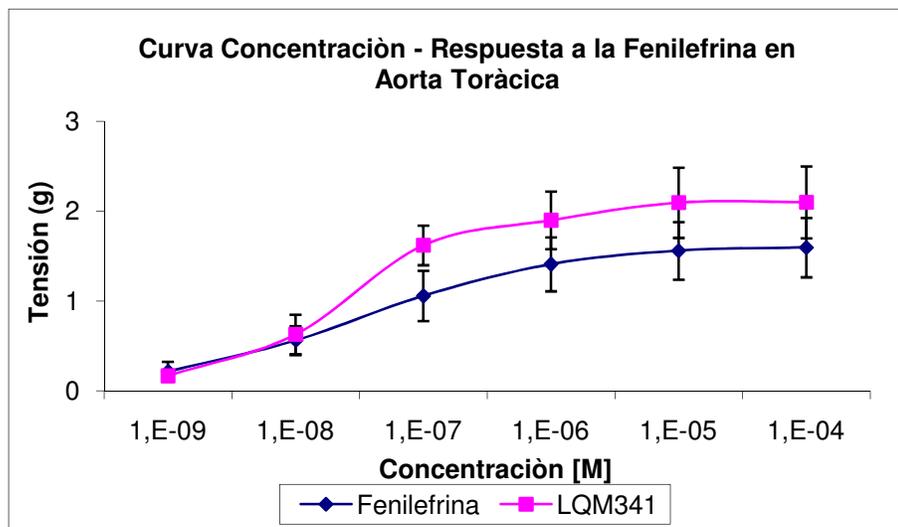
Gráfica 7b



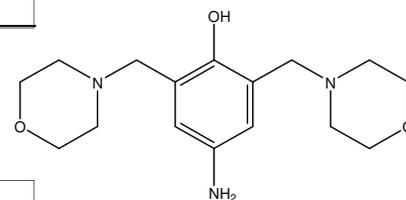
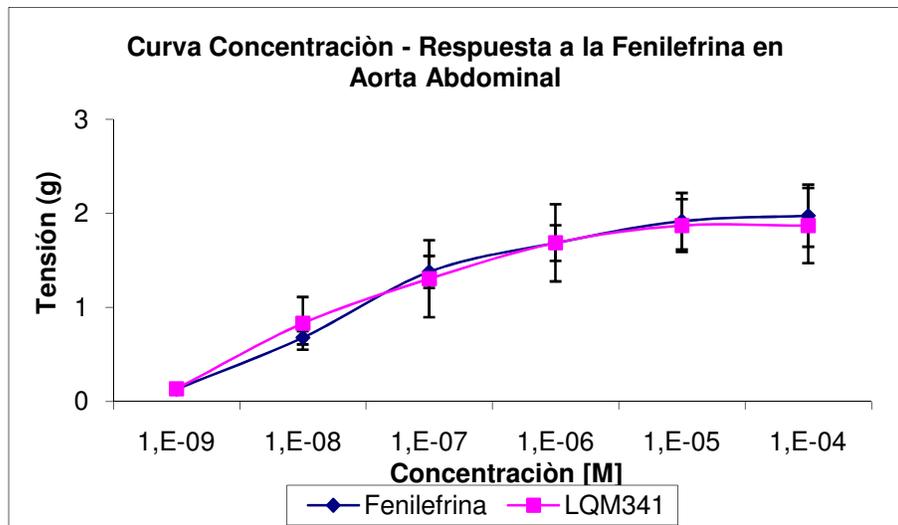
Gráfica 7a y 7b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica (7a) y abdominal (7b) de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM312, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que en ambas porciones de la aorta existe un aumento significativo de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasoconstrictor. Los resultados corresponden al valor promedio (n=5) \pm error estándar.

✓ LQM341

Gráfica 8a



Gráfica 8b

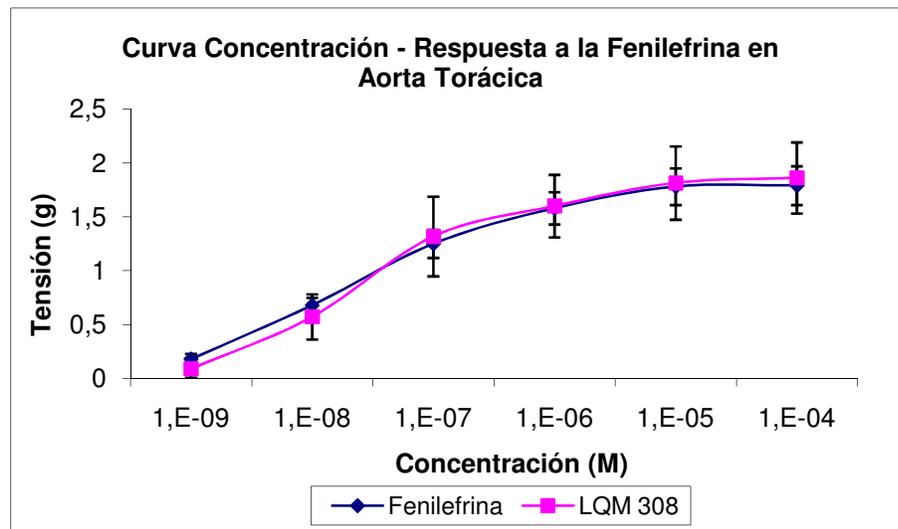


Gráfica 8a y 8b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica (8a) y abdominal (8b) de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM341, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que en la porción torácica existe un aumento significativo de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasoconstrictor mientras que en la porción abdominal se determinó que la contracción provocada por el compuesto no es significativa lo que indica que este compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

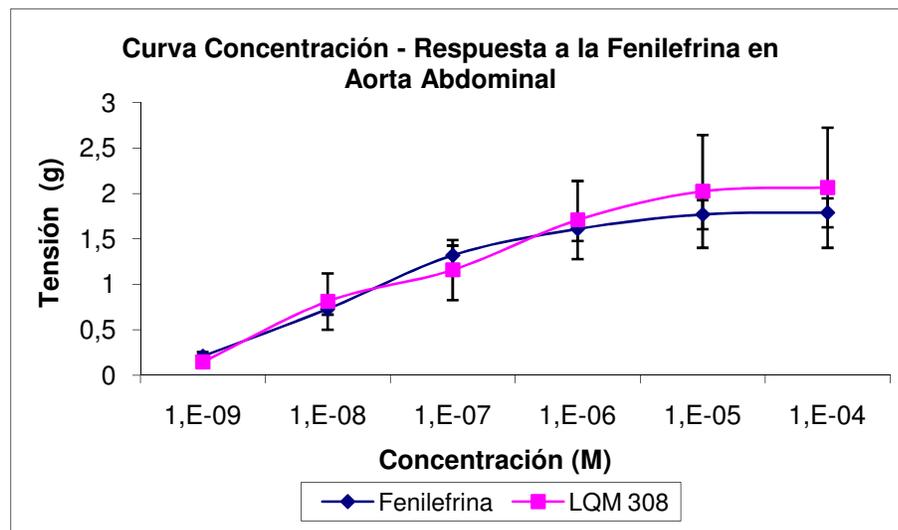
Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en ambas porciones de rata SHR de los compuestos Morfolínicos de la serie LQM que no presentaron un efecto sobre la contracción vascular provocada por la Fenilefrina

✓ LQM 308

Gráfica 9a



Gráfica 9b

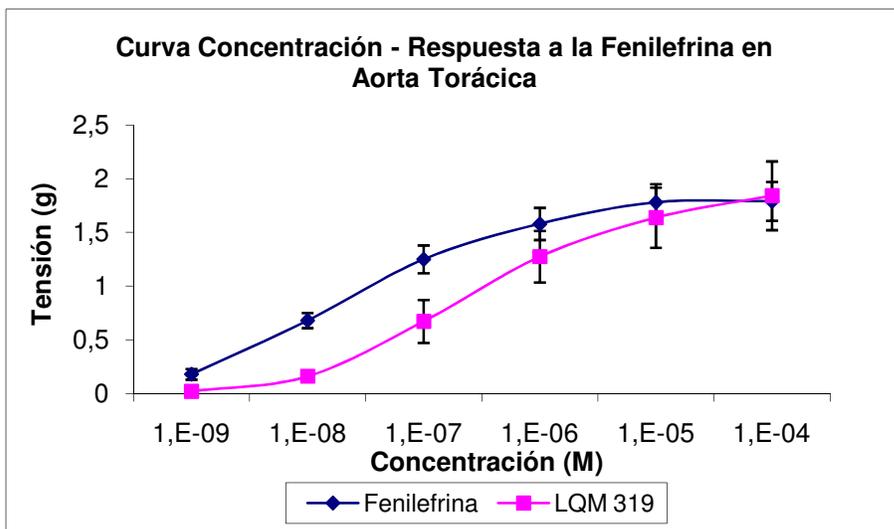


Gráfica 9a y 9b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica (9a) y abdominal (9b) de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM308, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que la contracción provocada por el compuesto en ambas porciones de la aorta no es significativa lo que indica que este compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

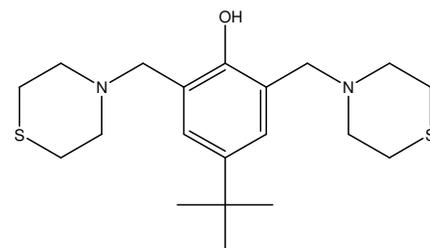
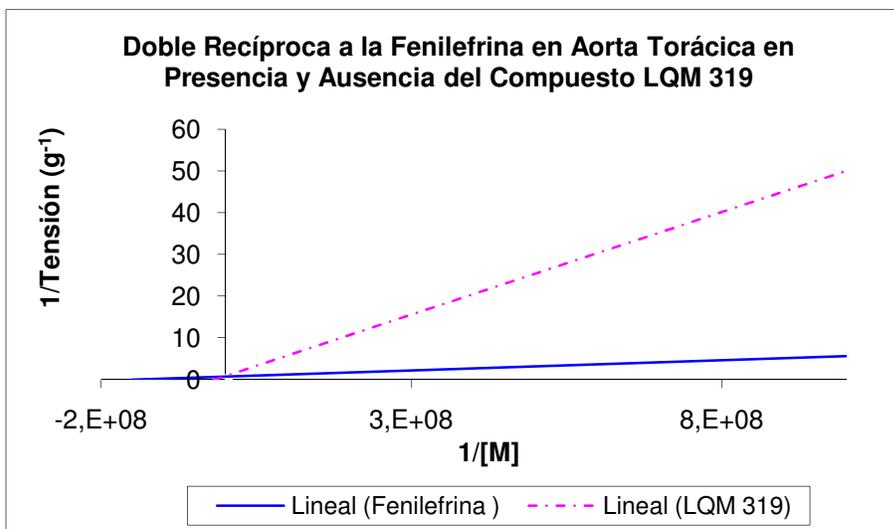
Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina y Dobles Recíprocas en ambas porciones de aorta de rata SHR de los compuestos Tiomorfolínicos de la serie LQM que disminuyeron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina

✓ LQM319

Gráfica 10a



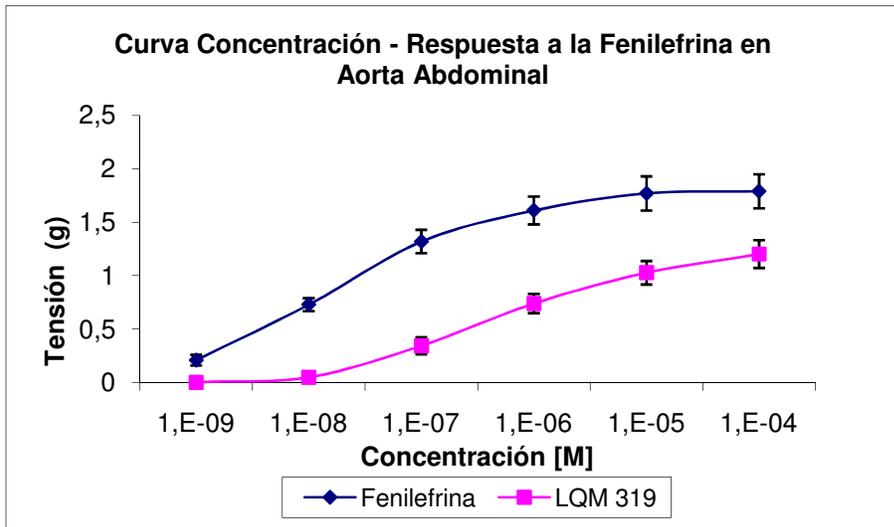
Gráfica 10b



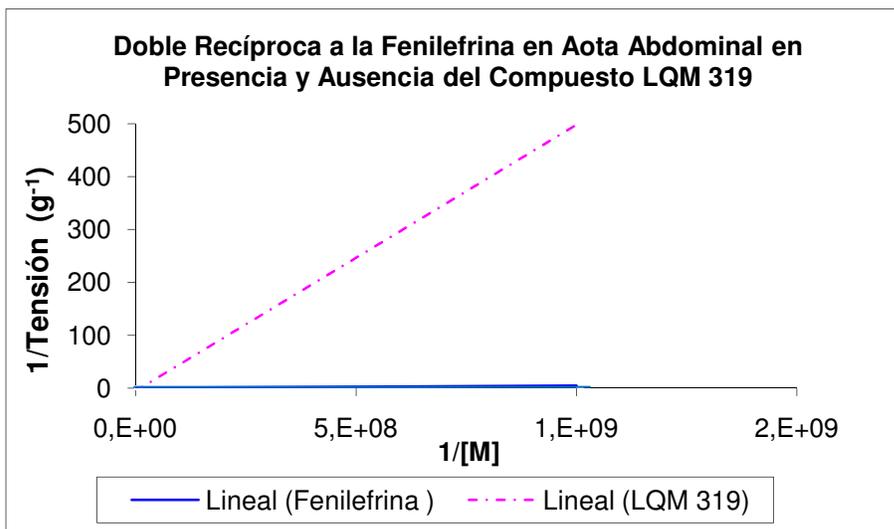
Gráfica 10a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 10b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

Gráfica 10c



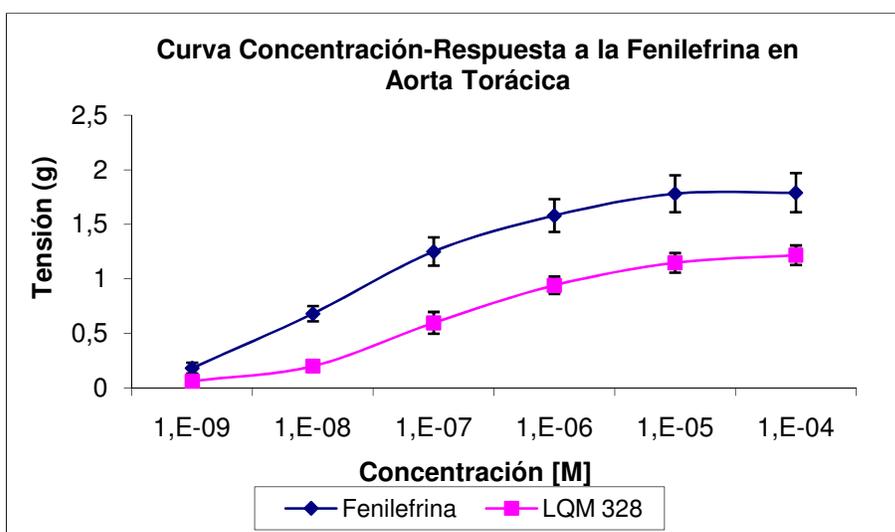
Gráfica 10d



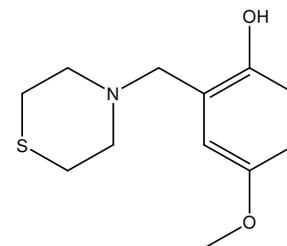
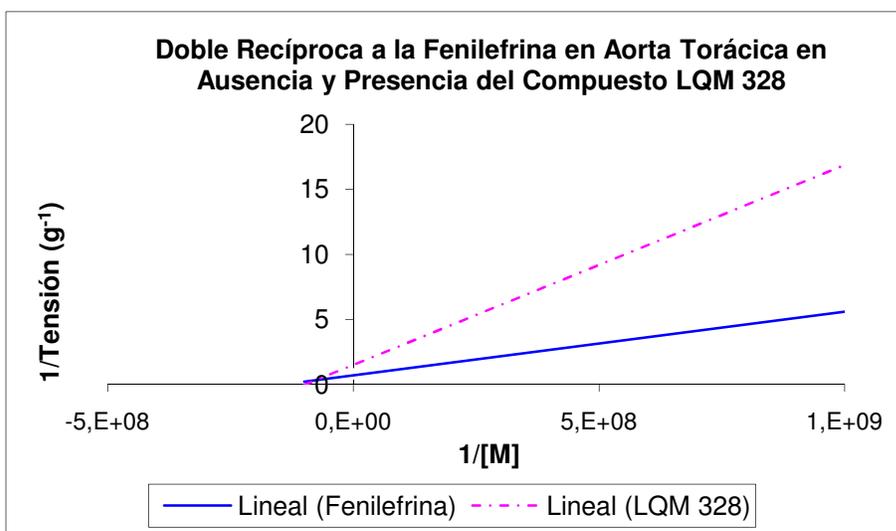
Gráfica 10c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar. **Gráfica 10d.** Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

✓ LQM328

Gráfica 11a



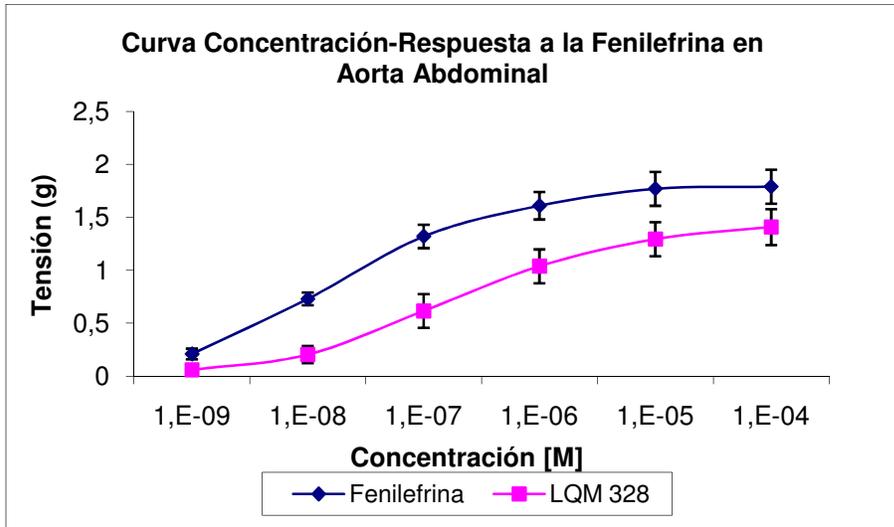
Gráfica 11b



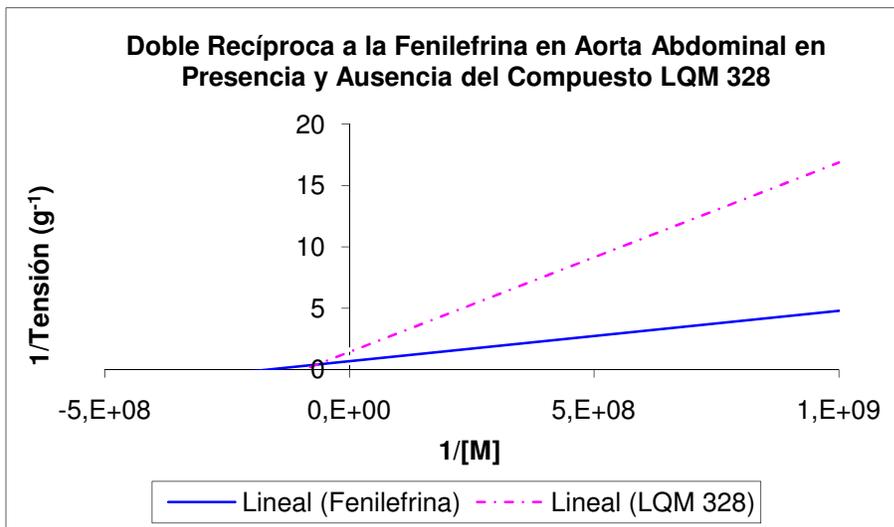
Gráfica 11a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 11b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

Gráfica 11c



Gráfica 11d

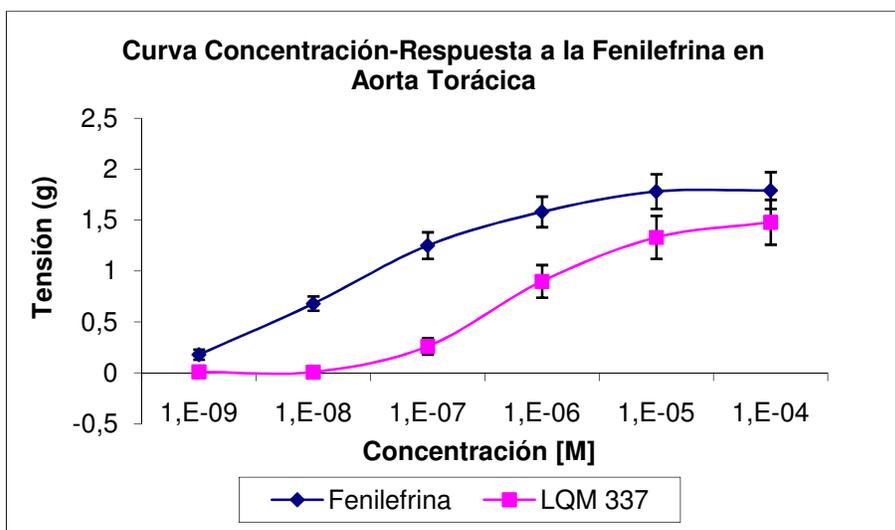


Gráfica 11c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

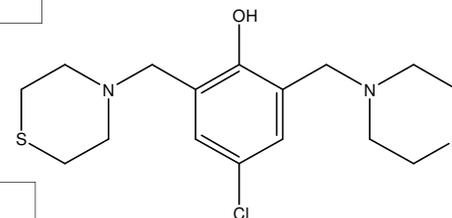
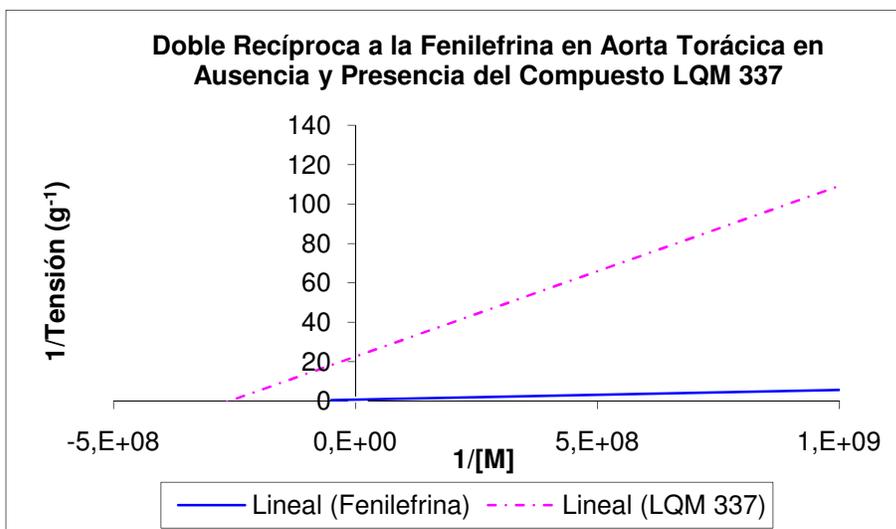
Gráfica 11d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

✓ LQM337

Gráfica 12a



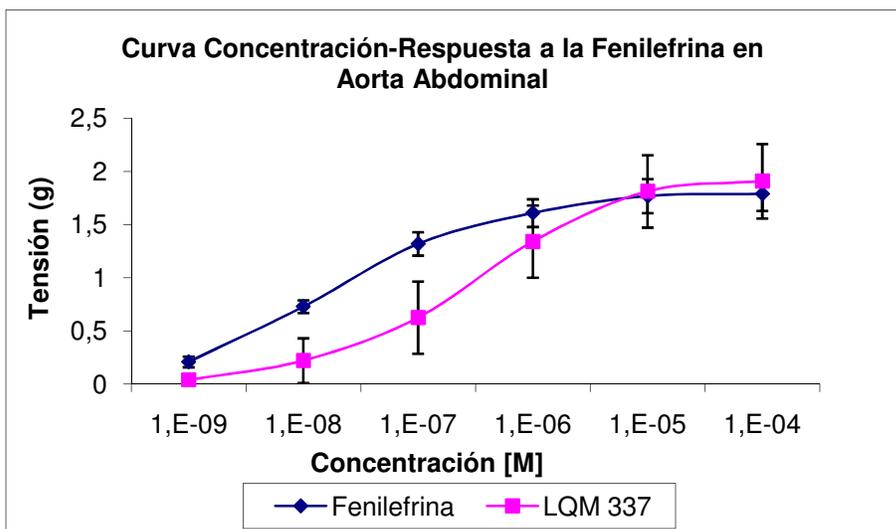
Gráfica 12b



Gráfica 12a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM337, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 12b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM337. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

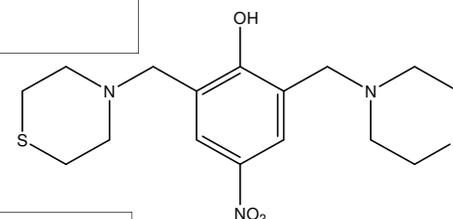
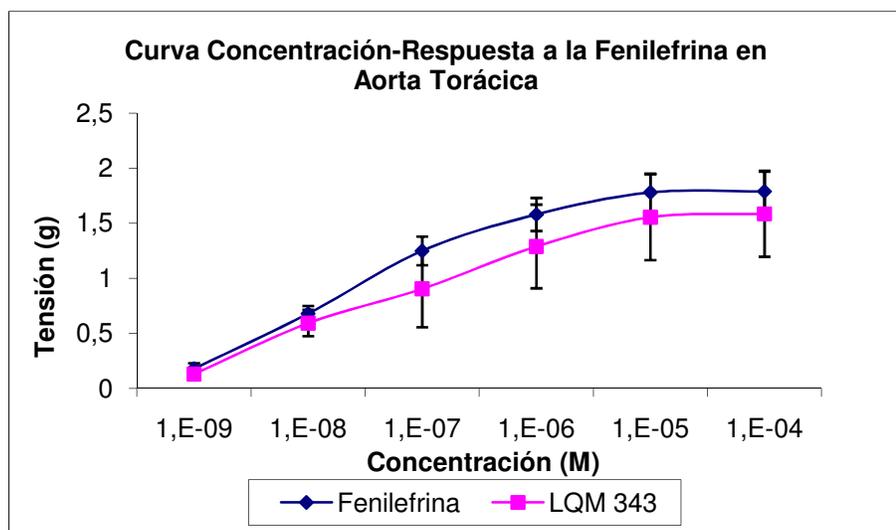
Gráfica 12c



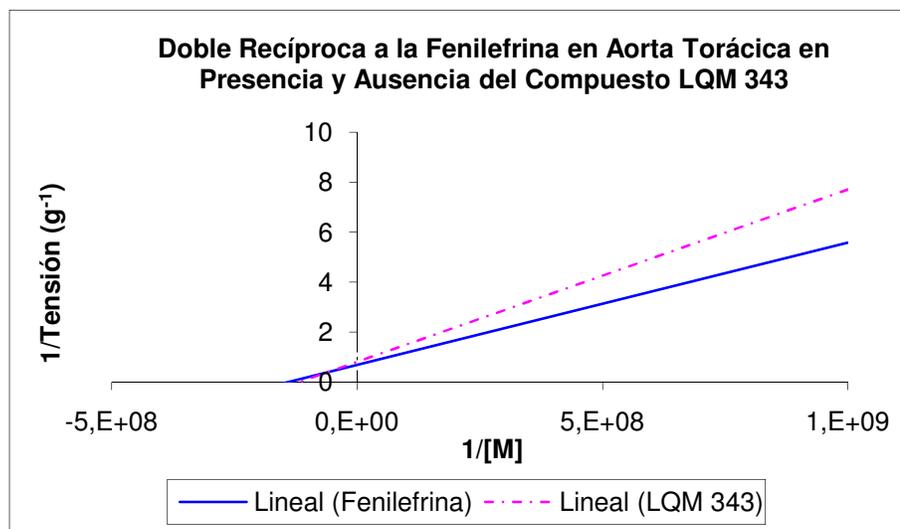
Gráfica 12c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en Aorta Abdominal de Rata Hipertensa Espontánea en presencia y ausencia del compuesto LQM337, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que la diferencia entre ambas curvas no es significativa lo que indica que el compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

✓ LQM343

Gráfica 13a



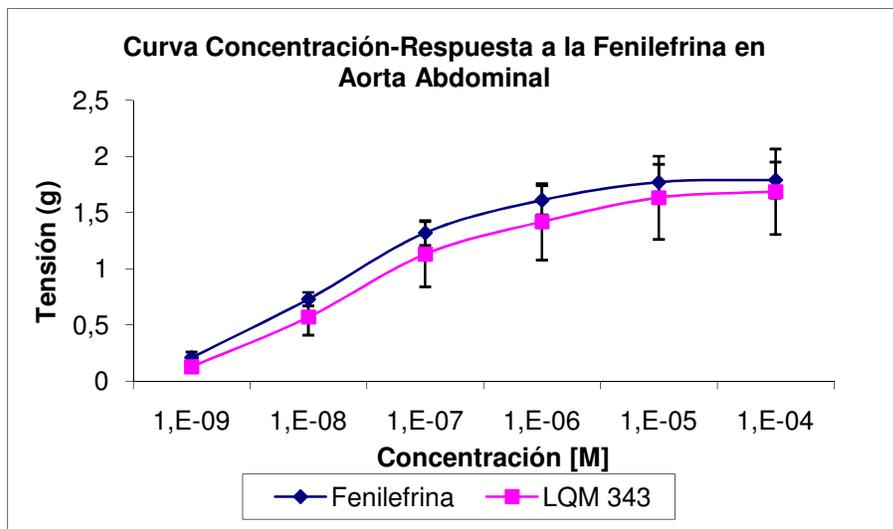
Gráfica 13b



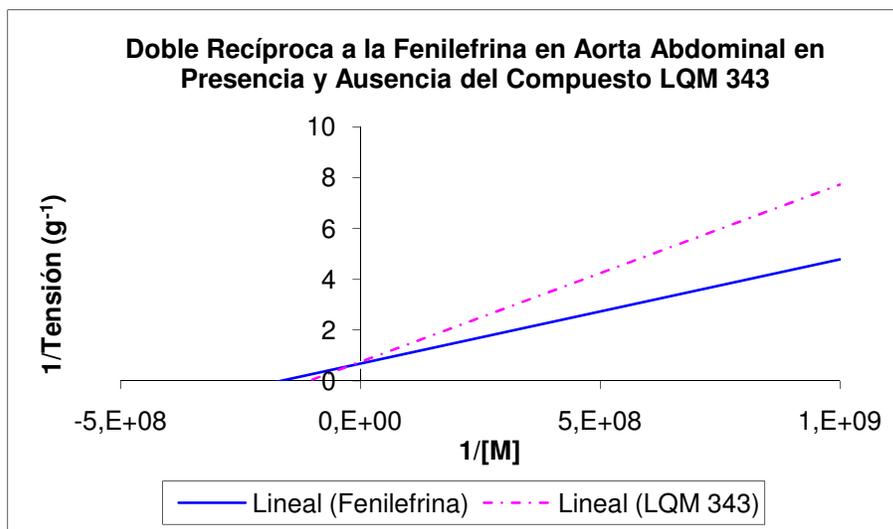
Gráfica 13a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 13b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

Gráfica 13c



Gráfica 13d



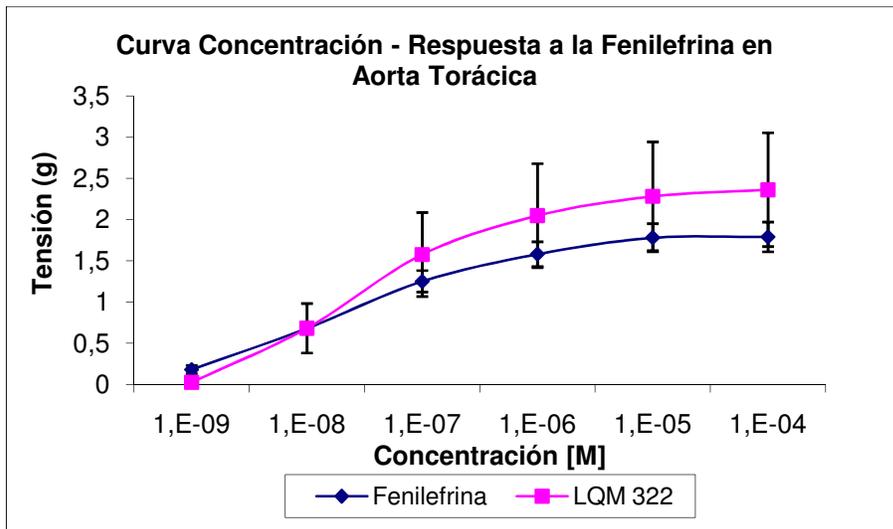
Gráfica 13c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 13d. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 , debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

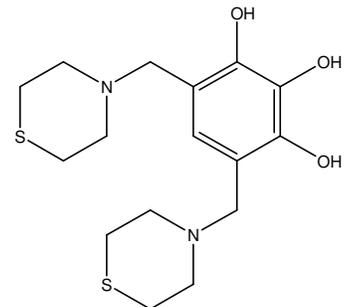
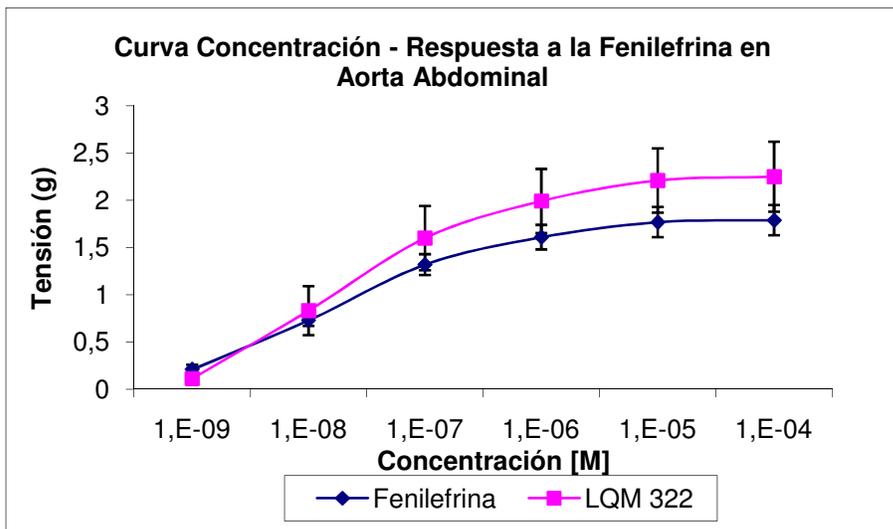
Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en ambas porciones de rata SHR de los compuestos Tiomorfínicos de la serie LQM que aumentaron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina

✓ LQM322

Gráfica 14a



Gráfica 14b

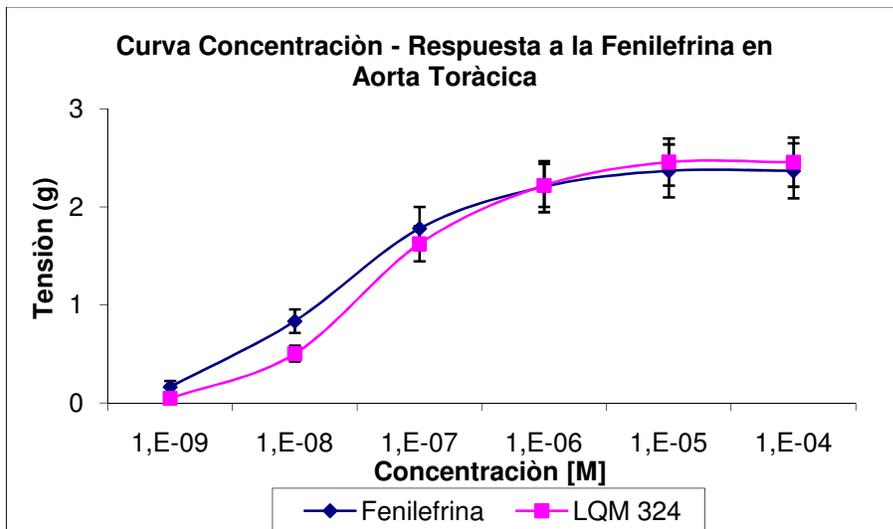


Gráfica 14a y 14b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica (a) y abdominal (b) de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM322, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que en ambas porciones de la aorta existe un aumento significativo de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasoconstrictor. Los resultados corresponden al valor promedio (n=5) ± error estándar.

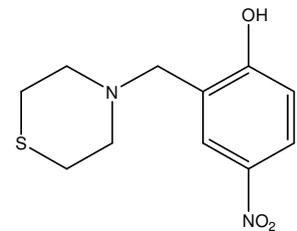
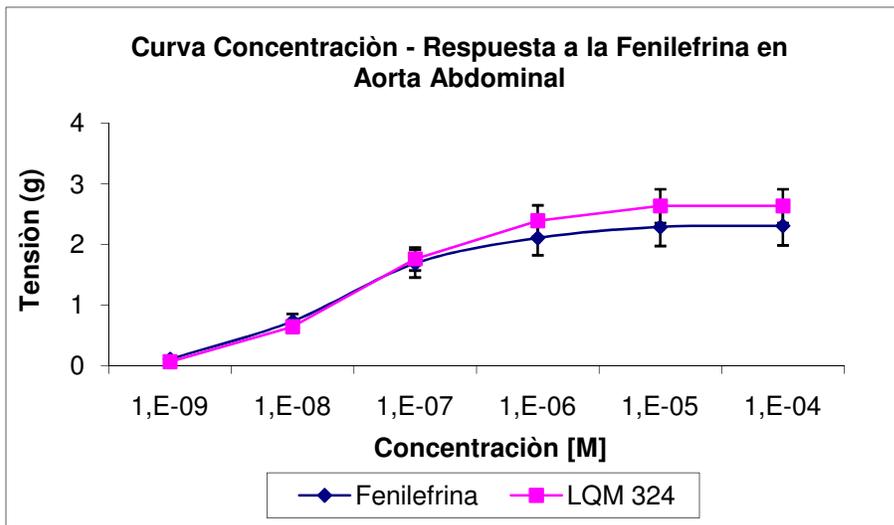
Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en ambas porciones de rata SHR de los compuestos Tiomorfolínicos de la serie LQM que no presentaron un efecto sobre la contracción vascular provocada por la Fenilefrina

✓ LQM324

Gráfica 15a



Gráfica 15b

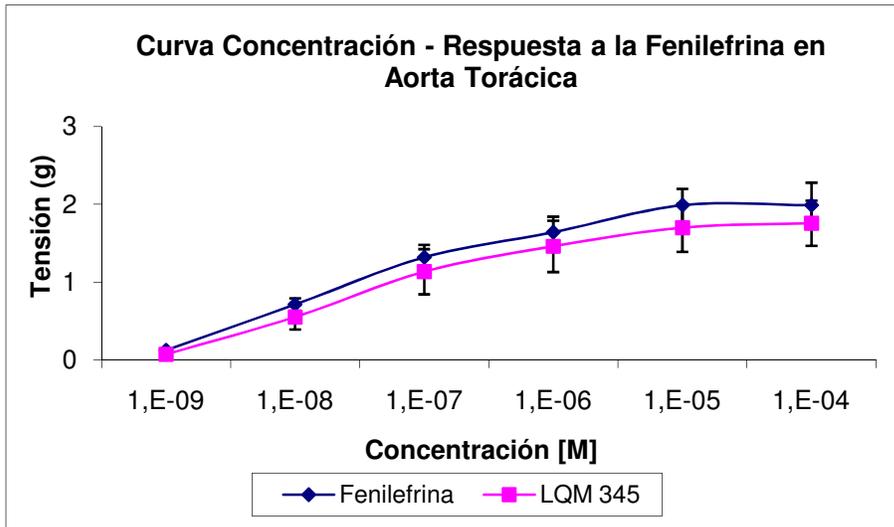


Gráfica 15a y 15b. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica (a) y abdominal (b) de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM324, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que la contracción provocada por el compuesto en ambas porciones de la aorta no es significativa lo que indica que este compuesto no tiene efecto sobre la contracción. Los resultados corresponden al valor promedio (n=5) \pm error estándar.

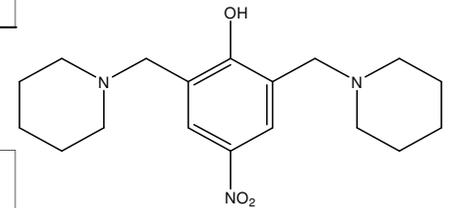
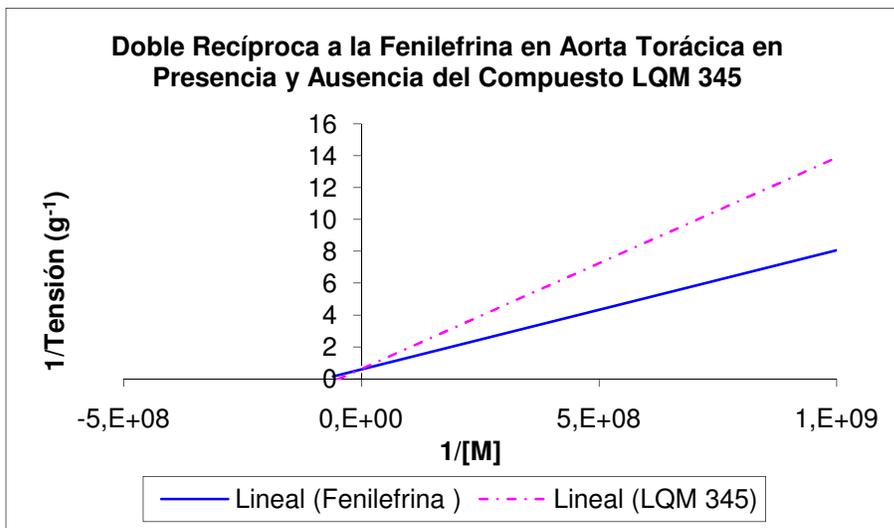
Curvas Concentración – Respuesta a la Fenilefrina y Dobles Recíprocas en ambas porciones de aorta de rata SHR del compuesto Piperidínico de la serie LQM que disminuyó significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina

✓ LQM345

Gráfica 16a



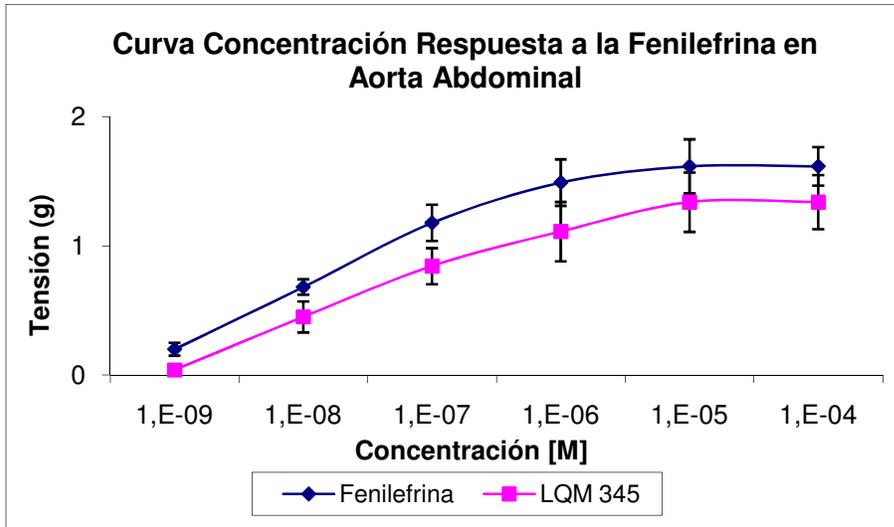
Gráfica 16b



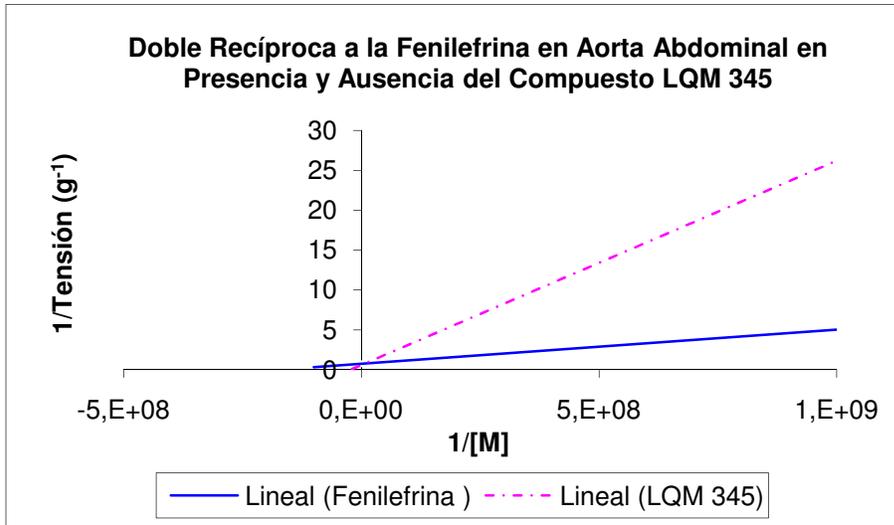
Gráfica 16a. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 16b. Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

Gráfica 16c



Gráfica 16d

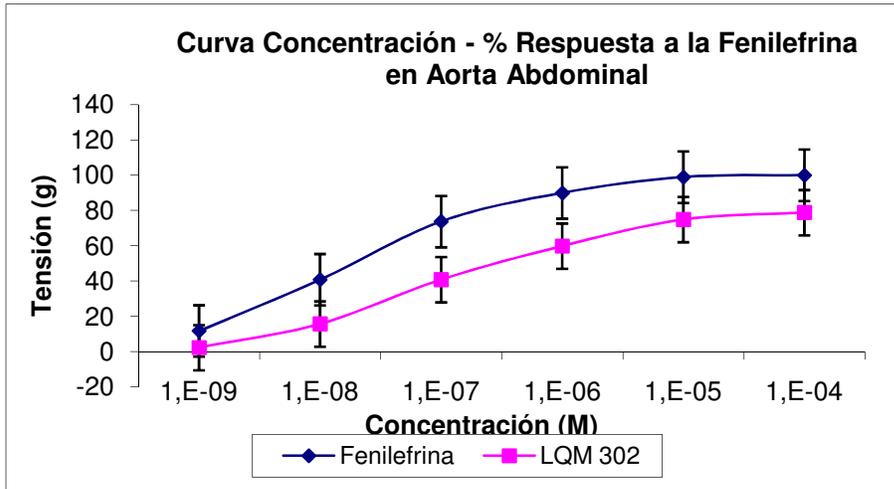


Gráfica 16c. Curva Concentración – Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345, a partir de un Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo con un intervalo de confianza al 95% se determinó que existe una disminución significativa de la contracción provocada por el compuesto lo que indica un efecto vasodilatador. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar. **Gráfica 16d.** Doble Recíproca a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345. Se presenta un antagonismo de tipo no competitivo al receptor adrenérgico α_1 debido a que no se presenta una variación significativa entre las K_D 's.

Curvas Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en ambas porciones de aorta de rata SHR de los compuestos Morfolínicos de la serie LQM que disminuyeron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina.

✓ LQM302

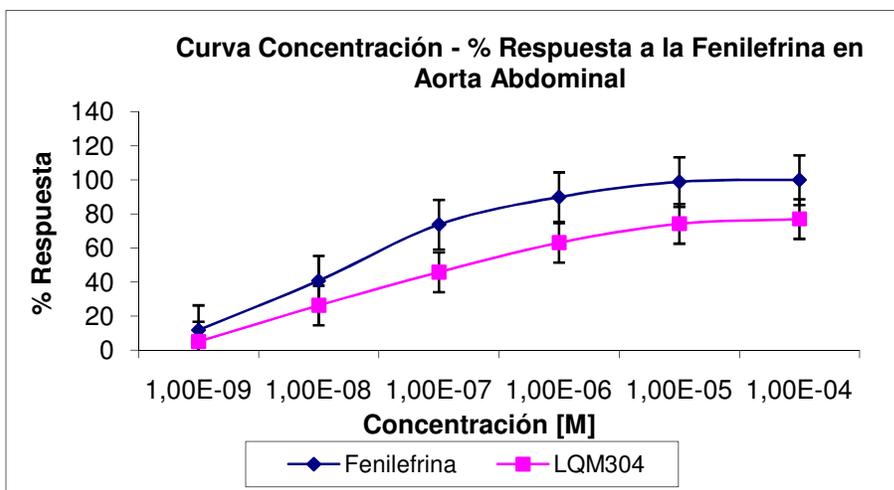
Gráfica 17a



Gráfica 17a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM302. El compuesto LQM302 presenta un 78.77% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

✓ LQM304

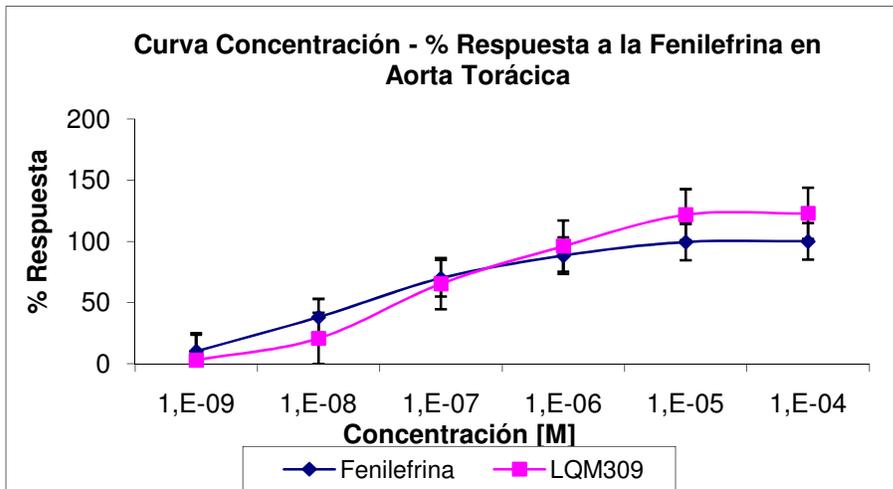
Gráfica 18a



Gráfica 18a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM304. El compuesto LQM304 presenta un 77.09% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

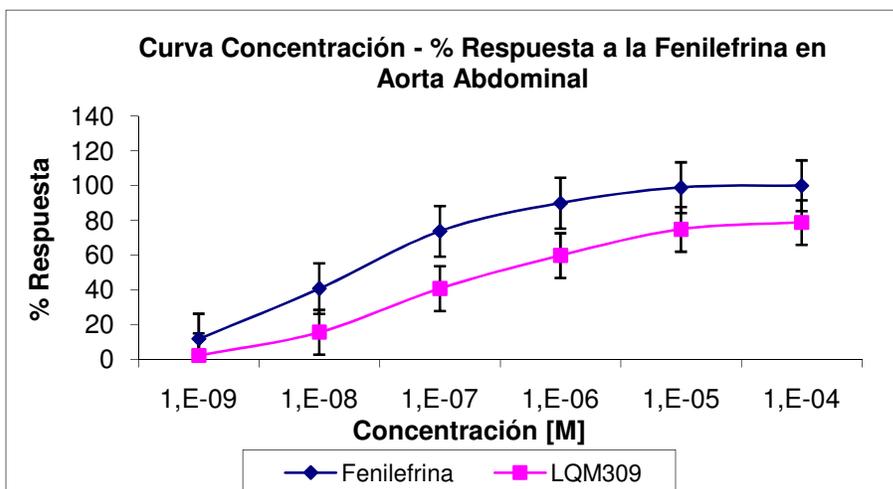
✓ LQM309

Gráfica 19a



Gráfica 19a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309. El compuesto LQM309 presenta un 76.54% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

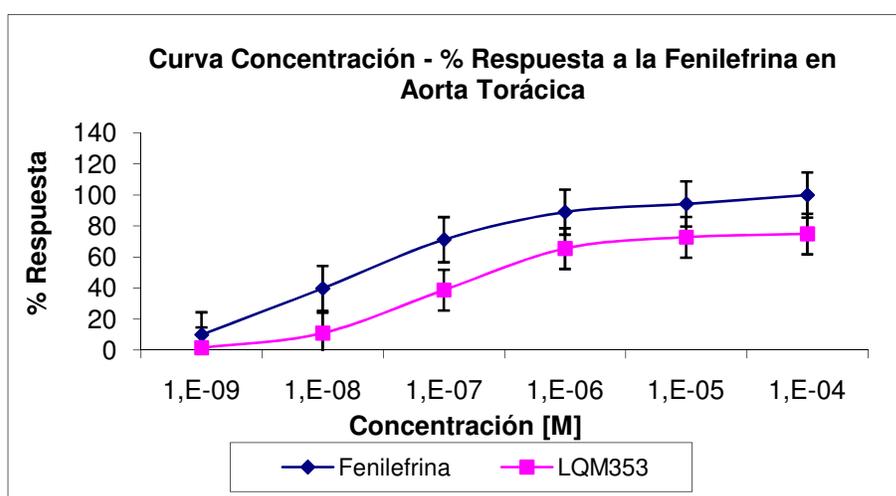
Gráfica 19b



Gráfica 19b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM309. El compuesto LQM309 presenta un 86.59% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

✓ LQM353

Gráfica 20a

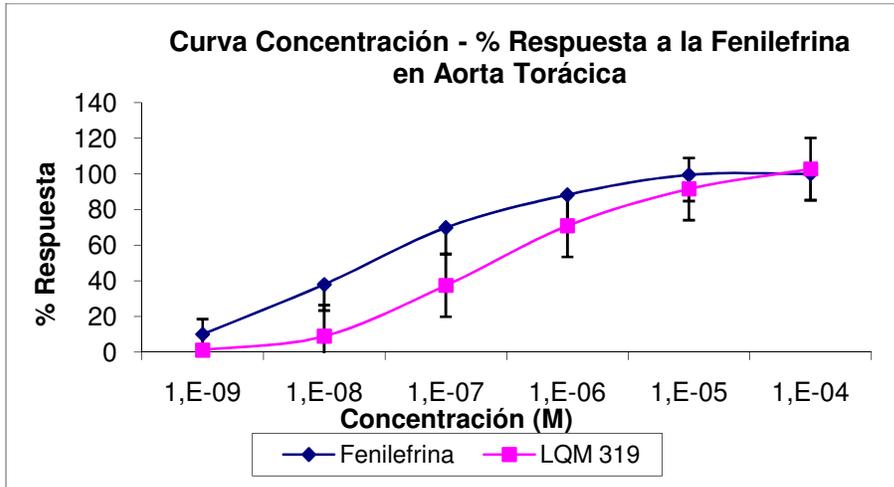


Gráfica 20a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM353. El compuesto LQM353 presenta un 78.87% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Curvas Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en ambas porciones de aorta de rata SHR de los compuestos Tiomorfolínicos de la serie LQM que disminuyeron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina.

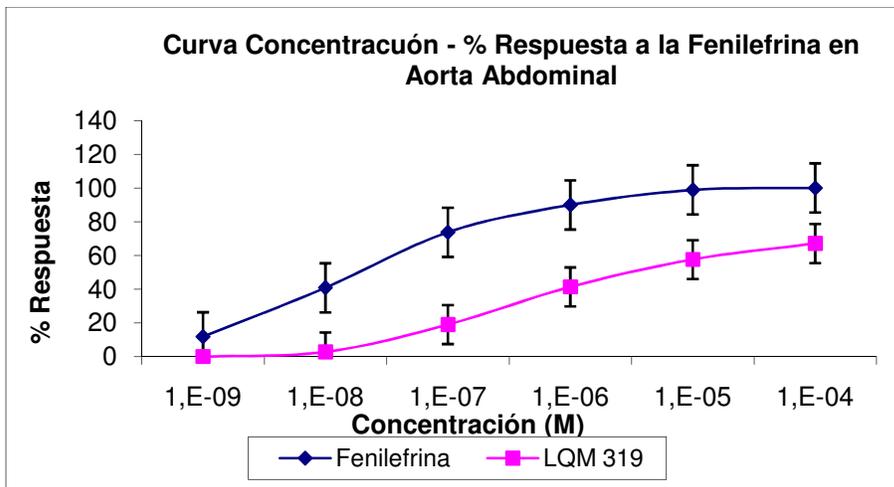
✓ LQM319

Gráfica 21a



Gráfica 21a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319. El compuesto LQM319 presenta un 102.8% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

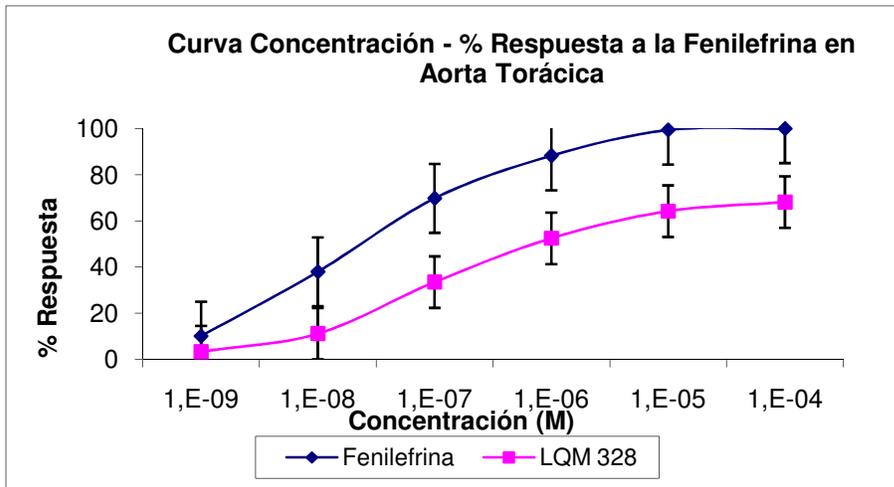
Gráfica 21b



Gráfica 21b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM319. El compuesto LQM319 presenta un 67.04% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

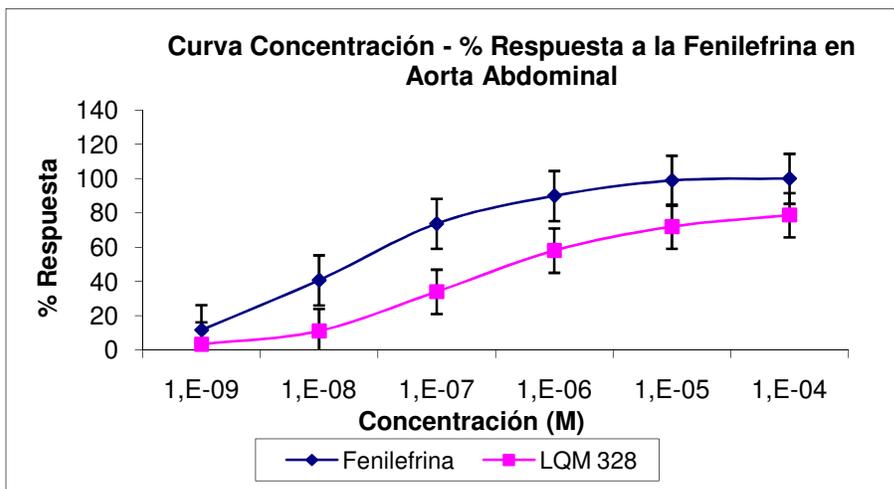
✓ LQM328

Gráfica 22a



Gráfica 22a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328. El compuesto LQM328 presenta un 68.16% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

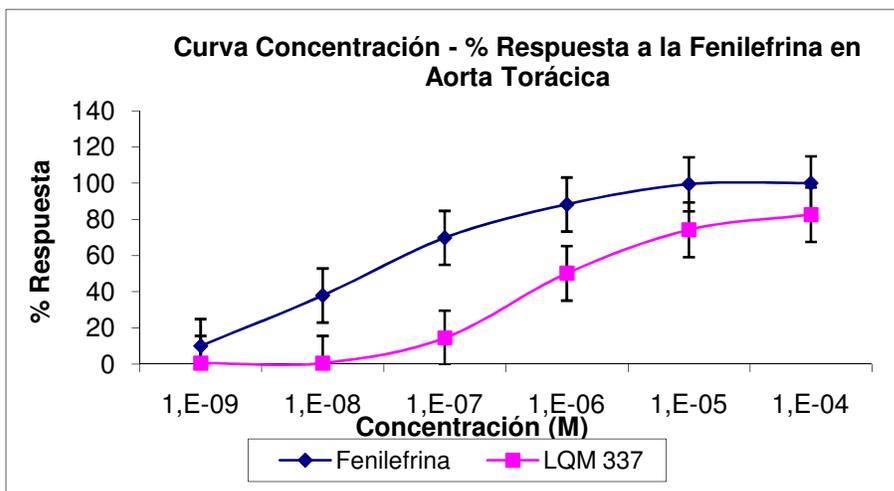
Gráfica 22b



Gráfica 22b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM328. El compuesto LQM328 presenta un 78.77% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

✓ LQM337

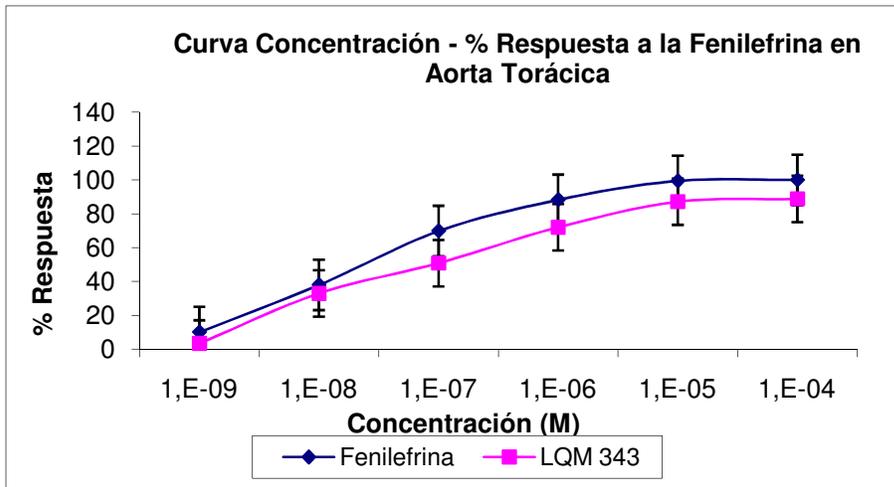
Gráfica 23a



Gráfica 23a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM337. El compuesto LQM337 presenta un 82.68% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

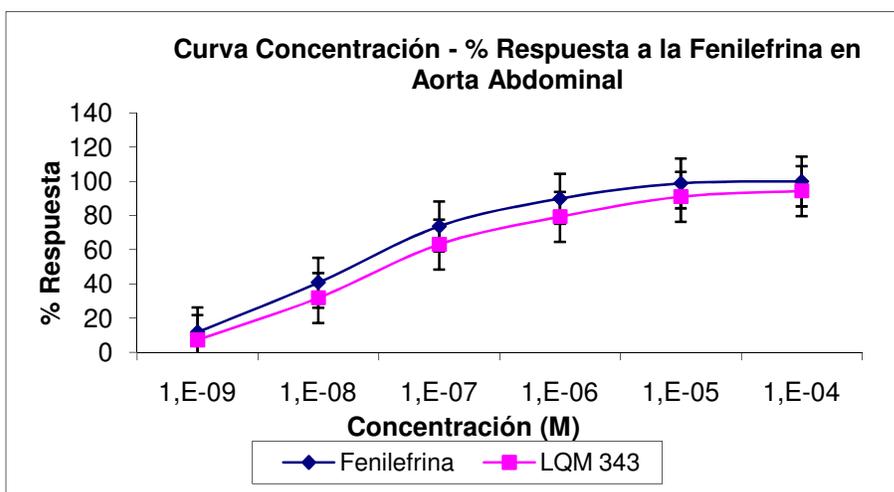
✓ LQM343

Gráfica 24a



Gráfica 24a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343. El compuesto LQM343 presenta un 88.82% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio (n=5) \pm error estándar.

Gráfica 24b

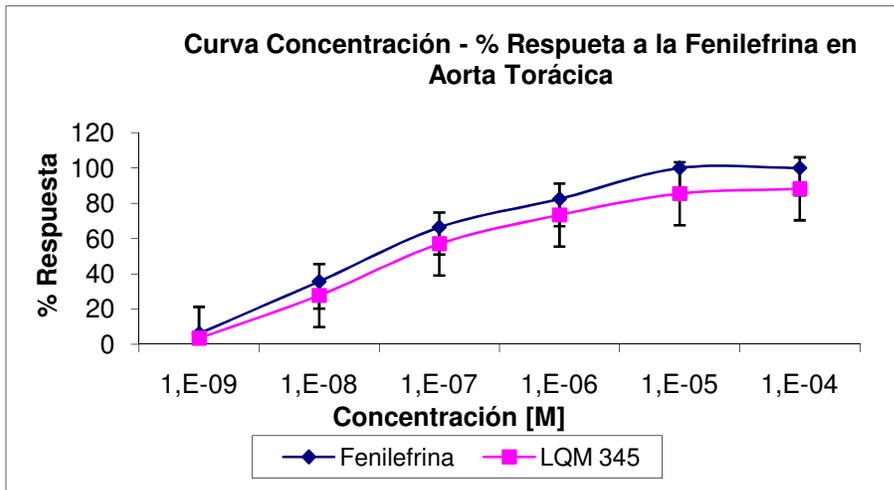


Gráfica 24b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM343. El compuesto LQM343 presenta un 94.41% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio (n=5) \pm error estándar.

Curvas Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en ambas porciones de aorta de rata SHR de los compuestos Piperidínicos de la serie LQM que disminuyeron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina.

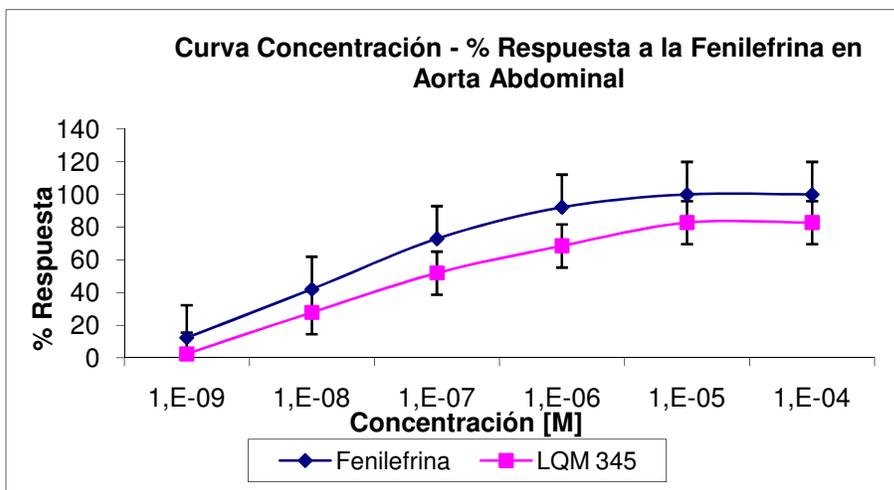
✓ LQM345

Gráfica 25a



Gráfica 25a. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta torácica de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345. El compuesto LQM345 presenta un 88.33% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Gráfica 25b

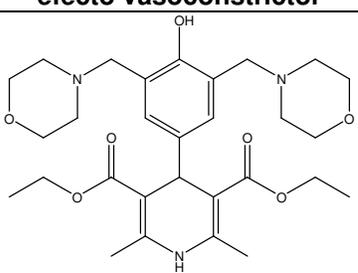
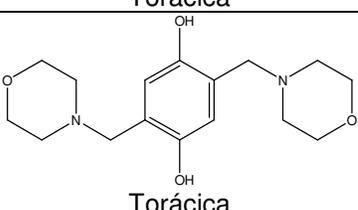
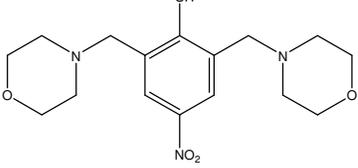


Gráfica 25b. Curva Concentración – % Respuesta a la Fenilefrina en aorta abdominal de rata SHR en presencia y ausencia del compuesto LQM345. El compuesto LQM345 presenta un 82.82% de contracción con respecto al 100% de respuesta provocada por la Fenilefrina. Los resultados corresponden al valor promedio ($n=5$) \pm error estándar.

Tabla 9. Resumen del efecto determinado en la porción torácica y abdominal de Aorta de Rata SHR para cada uno de los compuestos la serie LQM evaluados.

Clasificación	Compuesto	Tipo de efecto		
		Efecto Vasoconstrictor	Efecto Vasodilatador	Sin Efecto
Morfolínico	LQM304	/	Abdominal	Torácica
	LQM308	/	/	Torácica y Abdominal
Dimorfolínico	LQM301	Torácica	/	Abdominal
	LQM302	/	Abdominal	Torácica
	LQM309	/	Torácica y Abdominal	/
	LQM310	Torácica	/	Abdominal
	LQM312	Torácica y Abdominal	/	/
	LQM341	Torácica	/	Abdominal
	LQM353	/	Torácica	Abdominal
Tiomorfolínico	LQM324	/	/	Torácica y Abdominal
	LQM328	/	Torácica y Abdominal	/
Ditiomorfolínico	LQM319		Torácica y Abdominal	/
	LQM322	Abdominal	/	Torácica
	LQM337	/	Torácica	Abdominal
	LQM343	/	Torácica y Abdominal	/
Piperidínico	LQM345	/	Torácica y Abdominal	/

Tabla 10. Clasificación de los compuestos que presentan un efecto vasoconstrictor

Clasificación	Compuesto	Porción de la aorta en la cual se presenta efecto vasoconstrictor
Dimorfolínico	LQM301	 <p>Torácica</p>
	LQM310	 <p>Torácica</p>
	LQM312	 <p>Torácica y Abdominal</p>

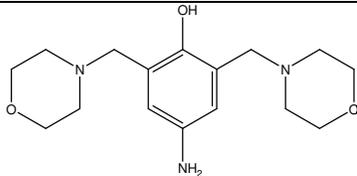
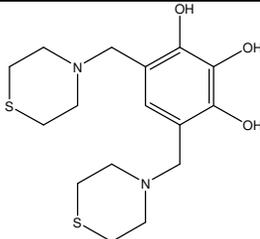
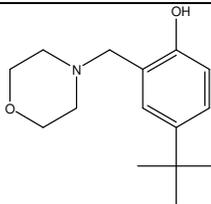
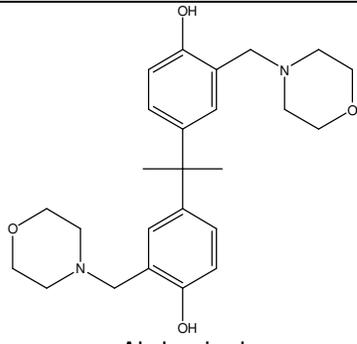
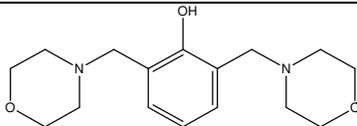
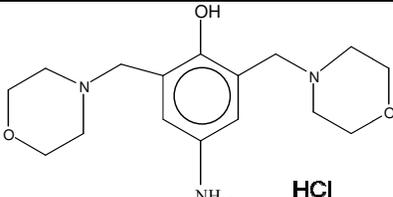
Dimorfolínico	LQM341	 <p>Torácica</p>
Ditiomorfolínico	LQM322	 <p>Torácica y Abdominal</p>

Tabla 11. Clasificación de los compuestos que presentan un efecto vasodilatador

Clasificación	Compuesto	Porción de la aorta en la cual se presenta efecto vasodilatador
Morfolínico	LQM304	 <p>Abdominal</p>
Dimorfolínico	LQM302	 <p>Abdominal</p>
	LQM309	 <p>Torácica y Abdominal</p>
	LQM353	 <p>Torácica HCl</p>

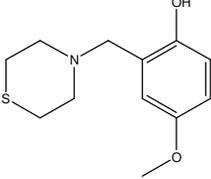
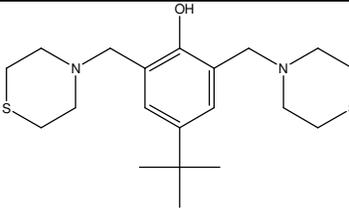
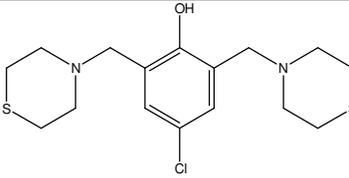
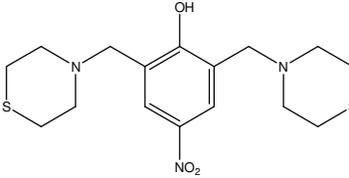
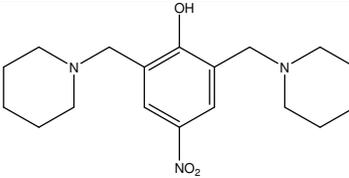
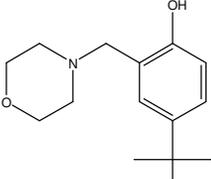
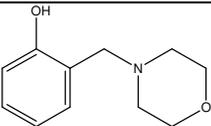
Tiomorfolínico	LQM328	 Torácica y Abdominal
Ditiomorfolínico	LQM319	 Torácica y Abdominal
	LQM337	 Torácica
	LQM343	 Torácica y Abdominal
Piperidínico	LQM345	 Torácica y Abdominal

Tabla 12. Clasificación de los compuestos que no presentan efecto sobre la contracción vascular

Clasificación	Compuesto	Porción de la aorta en la cual no se presenta efecto sobre la contracción vascular
Morfolínico	LQM304	 Torácica
	LQM308	 Torácica y Abdominal

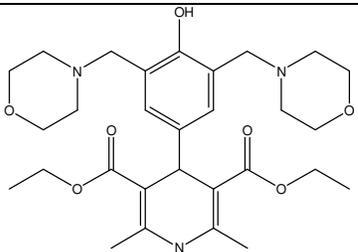
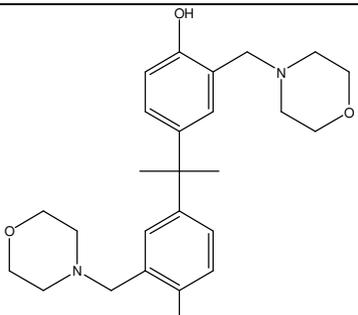
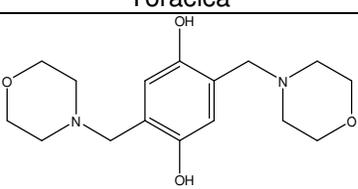
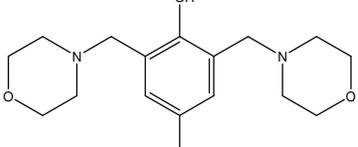
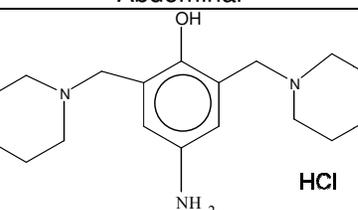
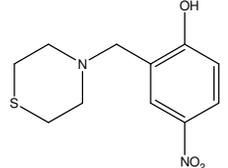
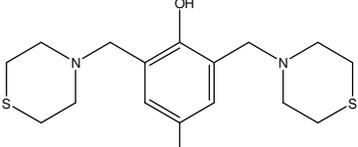
Dimorfolínico	LQM301	 <p>Abdominal</p>
	LQM302	 <p>Torácica</p>
	LQM310	 <p>Abdominal</p>
	LQM341	 <p>Abdominal</p>
	LQM353	 <p>Abdominal HCl</p>
Tiomorfolínico	LQM324	 <p>Torácica y Abdominal</p>
Ditiomorfolínico	LQM337	 <p>Abdominal</p>

Tabla 13. Porciento de Respuesta máxima alcanzada (Vasoconstricción) en la porción torácica de Aorta de Rata SHR con cada uno de los compuestos en presencia de Fenilefrina considerando la contracción obtenida solo por esta última a una concentración de 10^{-4} M como el 100% de Respuesta.

Clasificación	Compuesto	%Respuesta _{max} Torácica
Dimorfolínico	LQM312	155.31
	LQM301	151.40
	LQM310	141.89
Ditiomorfolínico	LQM322	131.87
Dimorfolínico	LQM341	131.45
	LQM302	122.91
	LQM304	110.61
Morfolínico	LQM308	103.91
Tiomorfolínico	LQM324	103.80
Ditiomorfolínico	LQM319	102.80
	Fenilefrina	100.00
Ditiomorfolínico	LQM343	88.82
Piperidínico	LQM345	88.33
Ditiomorfolínico	LQM337	82.68
Dimorfolínico	LQM353	78.87
	LQM309	76.54
Tiomorfolínico	LQM328	69.16

Tabla 141. Porciento de Respuesta máxima alcanzada (Vasoconstricción) en la porción abdominal de Aorta de Rata SHR con cada uno de los compuestos en presencia de Fenilefrina considerando la contracción obtenida solo por esta última a una concentración de 10^{-4} M como el 100% de Respuesta.

Clasificación	Compuesto	%Respuesta _{max} Abdominal
Dimorfolínico	LQM301	135.20
	LQM312	126.82
Ditiomorfolínico	LQM322	125.70
Morfolínico	LQM308	115.64
Tiomorfolínico	LQM324	113.85
Dimorfolínico	LQM353	110.56
Ditiomorfolínico	LQM337	106.70
	Fenilefrina	100.00
Dimorfolínico	LQM310	96.65
	LQM341	94.74
Ditiomorfolínico	LQM343	94.41
Dimorfolínico	LQM309	86.59
Piperidínico	LQM345	82.82
Tiomorfolínico	LQM328	78.77
Dimorfolínico	LQM302	78.77
Morfolínico	LQM304	77.09
Ditiomorfolínico	LQM319	67.04

Tabla 15. Valores de la Constante de Afinidad para la Fenilefrina y para cada uno de los Compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular en aorta torácica y abdominal de rata SHR.

Clasificación	Compuesto	Porción Torácica		Porción Abdominal	
		Fenilefrina $K_D (10^{-9}M)$	Compuesto $K_D (10^{-9}M)$	Fenilefrina $K_D (10^{-9}M)$	Compuesto $K_D (10^{-9}M)$
Dimorfolínico	LQM309	7.09	0.18	6.06	3.73
Ditiomorfolínico	LQM319	7.09	0.24	6.06	0.02
	LQM343	7.09	6.04	6.06	8.15
Tiomorfolínico	LQM328	7.09	8.74	6.06	9.07
Piperidínico	LQM345	0.12	0.23	5.48	0.11

Tabla 16. Valores de la Constante de Afinidad para la Fenilefrina y para cada uno de los compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular en aorta torácica de rata SHR.

Clasificación	Compuesto	Porción Torácica	
		Fenilefrina $K_D (10^{-9}M)$	Compuesto $K_D (10^{-9}M)$
Ditiomorfolínico	LQM337	7.09	0.06
Dimorfolínico	LQM353	5.86	0.33

Tabla 17. Valores de la Constante de Afinidad para la Fenilefrina y para cada uno de los compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular en aorta abdominal de rata SHR.

Clasificación	Compuesto	Porción Abdominal	
		Fenilefrina $K_D (10^{-9}M)$	Compuesto $K_D (10^{-9}M)$
Dimorfolínico	LQM302	6.06	0.21
Morfolínico	LQM304	6.06	8.56

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se denomina acción farmacológica a la modificación que produce una sustancia de las funciones del organismo incrementándolas o deprimiéndolas. Para determinar las acciones farmacológicas de los medicamentos debe tenerse en cuenta un principio fundamental “los fármacos no crean nunca acciones fisiológicas nuevas, se limitan a modificarlas, incrementándolas o disminuyéndolas”. El efecto o respuesta de un fármaco es una manifestación de la acción de una sustancia que puede apreciarse mediante modelos experimentales como es el caso del uso de órganos aislados²⁷. En el presente trabajo se utilizó un modelo *In vitro* de aorta de rata hipertensa espontánea para evaluar el efecto vasodilatador de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y Piperidínicos (LQM345).

El uso de órganos aislados mantenidos en condiciones lo mas semejante posible a las fisiológicas (lo cual se logra mediante el suministro de los electrolitos fundamentales, manteniendo la temperatura y la concentración de oxígeno constantes) representa un refinamiento de la metodología farmacológica que permite un estudio más detallado del mecanismo de acción y de los efectos de los medicamentos estudiados sobre un órgano o tejido específico³⁵.

Diferentes órganos pueden ser utilizados en las preparaciones de órgano aislado, en este caso el tejido de elección fue la aorta de rata hipertensa espontánea ya que es la arteria más importante del cuerpo, además de que tiene respuesta específica a la fenilefrina porque presenta receptores α_1 . Debido a que las porciones de aorta torácica y abdominal presentan reactividad vascular diferente es necesario evaluarlas por separado. La aorta torácica es la que recibe mayor presión desde el corazón y la abdominal es al que irriga a los órganos por lo cual sus propiedades elásticas varían²².

Para mantener la viabilidad de la aorta se utilizó solución de Krebs y las cámaras de tejido aislado se alimentaron constantemente con carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂) manteniéndose a una temperatura constante de 37°C.

Para evaluar el efecto sobre la contracción vascular de los compuestos de la serie LQM se utilizó a la Fenilefrina, debido a que provoca vasoconstricción al ser un agonista de los receptores adrenérgicos α_1 localizados en la membrana postsináptica del músculo liso en la aorta. El receptor activado inicia entonces la síntesis de segundos mensajeros que desencadena señales intracelulares. El adrenoreceptor α_1 esta acoplado a la proteína G la cual consta de tres subunidades alfa(α), beta(β) y gama(γ). Cuando el agonista se fija al receptor se activa dicha proteína provocando que el guanidildifosfato (GDP) unido a la subunidad α se desplace para que el guanidiltrifosfato (GTP) se una a la fosfolipasa C situada en la membrana celular provocando así la formación de dos moduladores: el inositoltrifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG) a partir de fosfoinositidos de membrana. La respuesta molecular se caracteriza por el aumento y la movilización de calcio intracelular el cual se fija a continuación a la calmodulina provocando la activación de la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina lo cual origina una contracción del músculo liso vascular así como el incremento en la resistencia periférica y en la tensión arterial^{16, 28, 32}.

Estructuralmente la fenilefrina es un análogo de la adrenalina y a diferencia de ésta sólo cuenta con un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo de benceno¹⁶. Cuenta con un grupo amino pero la fijación de radicales alquilados sobre el nitrógeno altera la actividad y la afinidad. El núcleo bencénico se une a una superficie hidrófoba y el grupo hidroxilo en posición 3 aumenta la afinidad a pesar de no ser necesarios para la actividad intrínseca. Finalmente el grupo hidroxilo en la cadena lateral es retenido a nivel del receptor lo que aumenta la afinidad. Es por esto que la fenilefrina se une al receptor adrenérgico α_1 e imita los efectos de los compuestos reguladores endógenos como la adrenalina y la noradrenalina³³.

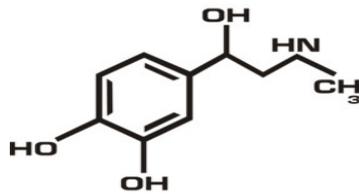


Figura 1. Estructura Química de la Fenilefrina

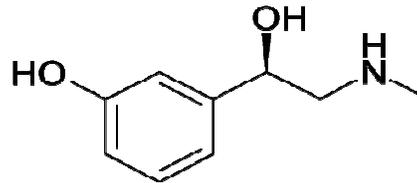


Figura 2. Estructura Química de la Adrenalina

Una manera de conocer y caracterizar el efecto de un fármaco es la determinación de su Curva dosis-respuesta. En general el incremento de la dosis produce un aumento paralelo de la intensidad de la respuesta hasta un determinado límite que es el efecto máximo²⁷. En este caso la realización de este tipo de curvas a partir de un incremento logarítmico de la dosis de fenilefrina nos permitió evaluar el efecto vasodilatador de los compuestos de la serie LQM para lo cual fue necesario inducir una contracción vascular del músculo liso provocado por la presencia de fenilefrina en las cámaras de tejido aislado. Asimismo al ser la fenilefrina un agonista directo de los receptores adrenérgicos α_1 nos permitió determinar si los compuestos evaluados actuaban sobre estos receptores mediante el análisis del tipo de antagonismo que presentaban a partir de las Curvas dobles recíprocas. En el caso de presentarse un antagonismo de tipo competitivo el compuesto sería capaz de unirse al receptor reversiblemente pero incapaz de producir respuesta, presentándose un mismo efecto máximo pero una constante de afinidad diferente. Por otro lado al presentarse un antagonismo no competitivo los compuestos presentan una gran afinidad por estos receptores, ya sea que estos se unan de una forma tan firme que no pueda ser desplazado en el mismo sitio en el que generalmente se combina el agonista o que se unan en un sitio diferente de tal forma que evite un cambio en la configuración del receptor que sea esencial para su reconocimiento con el agonista para producir de esta manera la respuesta biológica característica.

Los valores de tensión, es decir la contracción o relajación del músculo liso provocada por la Fenilefrina sobre la aorta así como su variación en presencia de los compuestos se obtuvieron a partir del software ACQ ACKNOWLEDGE del equipo BIOPAC. Con los valores de contracción obtenidos se realizaron las Curvas Concentración Respuesta a la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos de la serie LQM con el fin de determinar el tipo de efecto ejercido sobre la aorta. Para clasificar a los compuestos según su efecto sobre el músculo liso vascular en aquellos que provocaron una disminución o un aumento significativo de la contracción así

como en aquellos que no tuvieron efecto sobre la misma se realizó un análisis estadístico, en este caso un análisis de varianza.

Con base en lo anterior se determinó que el compuesto Morfolínico LQM304 presentó un efecto vasodilatador en la porción abdominal, mientras que en la porción torácica no presentó un cambio significativo sobre la contracción. A diferencia del compuesto Morfolínico LQM308 que no presentó efecto sobre la contracción vascular en ninguna de las porciones. Al comparar su estructura química se puede observar que la única diferencia entre dichos compuestos es la presencia de un grupo tert-butilo en el compuesto LQM304 el cual podría ser el responsable de su efecto vasodilatador.

En el caso de los compuestos Dimorfolínicos LQM301, LQM310 y LQM341 se presenta un efecto vasoconstrictor en la porción torácica, mientras que en la porción abdominal no se tiene ningún efecto. A partir de los resultados experimentales obtenidos no es posible asegurar la razón por la cual se presenta esta respuesta, sin embargo se cree que esto es debido a que el grupo hidroxilo pudiera ser el responsable del efecto ya que le confiere afinidad a la molécula por los receptores adrenérgicos α_1 actuando de esta manera como un agonista y provocando una vasoconstricción únicamente en la porción torácica, se piensa que la diferencia en el efecto en ambas porciones de la aorta es debido a que tanto la porción torácica y abdominal presentan una reactividad vascular diferente a los compuestos. Por otra parte se sabe que la presencia de un grupo nitro al igual que un grupo amino en la molécula puede dar origen a la síntesis de óxido nítrico el cual es un potente vasodilatador. A diferencia de los resultados esperados con los compuestos LQM301, LQM312 y LQM341 se presentó un efecto vasoconstrictor a pesar de la presencia de dichos grupos funcionales en su estructura. Como se observa en la tabla 9 los compuestos LQM4341 y LQM353 presentan la misma estructura química, siendo la única diferencia que el LQM353 se encuentra en forma de sal lo que le confiere mayor solubilidad en soluciones acuosas, lo cual pudo haber provocado una mayor liberación de óxido nítrico y por lo tanto provocar vasodilatación en la porción torácica. Al igual que con el compuesto LQM341, el compuesto LQM353 no presentó ningún efecto sobre la contracción vascular en la porción abdominal. El compuesto LQM302 presenta un efecto vasodilatador en la porción abdominal mientras que en la porción torácica no presenta efecto alguno, por lo que se cree que se trata de un compuesto vasodilatador débil y que al igual que el compuesto Morfolínico LQM304 el grupo tert-butil es el responsable de dicho efecto. El único compuesto dimorfolínico que presentó un efecto vasodilatador en ambas porciones de la aorta fue el LQM309 el cual al tratarse de un antagonista no competitivo nos hace pensar que su

grupo hidroxilo se une al receptor adrenérgico α_1 impidiendo de esta manera la unión de la fenilefrina y por lo tanto la vasoconstricción.

Experimentalmente sólo se trabajó con dos compuestos tiomorfolínicos el LQM328 y el LQM324 obteniéndose un efecto vasodilatador en ambas porciones de la aorta y ningún efecto sobre la contracción vascular respectivamente. Se piensa que en el caso del LQM328 la presencia del grupo metoxi en la estructura provoca la respuesta vasodilatadora, mientras que para el compuesto LQM324 los resultados obtenidos de nuevo no corresponden con los resultados esperados debido a que este presenta un grupo nitro en su estructura.

En aquéllos compuestos que presentan dos grupos tiomorfolínicos se observa una mayor tendencia a presentar un efecto vasodilatador encontrándose entre éstos el LQM319, LQM343 y LQM337, los dos primeros ejercen su efecto en ambas porciones de la aorta y el LQM337 presenta un efecto vasodilatador solo en la porción torácica ya que en la abdominal no se presentó ningún tipo de efecto sobre la contracción. Es por lo anterior que se cree que la presencia de dos grupos de tiomorfolina puede favorecer el efecto vasodilatador; aunado a lo anterior en el caso del compuesto LQM319 el grupo tert-butil nuevamente pudiera ser el responsable de dicho efecto, mientras que el compuesto LQM343 al presentar un grupo nitro en su molécula pudiera estar desencadenando la liberación de óxido nítrico y por lo tanto favoreciendo la vasodilatación. El único compuesto ditiomorfolínico que presentó un efecto vasoconstrictor fue el LQM322 y se piensa que esto es debido a la presencia de tres grupos hidroxilo en su estructura química los cuales pudieran aumentar la afinidad del compuesto por los receptores adrenérgicos α_1 provocando que dicho compuesto se comporte como un agonista sólo en la porción abdominal, mientras que en la porción torácica no presentó ningún tipo de efecto sobre la función vascular.

En el presente trabajo sólo se evaluó un compuesto piperidínico, el LQM345 el cual presentó un efecto vasodilatador en ambas porciones de la aorta, en este caso la presencia del grupo nitro al igual que los dos grupos de piperidina pudieran favorecer dicho efecto.

A partir de las Curvas Concentración-Respuesta de aquellos compuestos que presentaron una disminución significativa de la contracción vascular provocada por la Fenilefrina se realizaron las Curvas Concentración-%Respuesta a la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos, así como las dobles recíprocas.

Mediante las Curvas Concentración-%Respuesta a la Fenilefrina se calculó el porcentaje de respuesta máxima en cada porción de la aorta de cada compuesto evaluado considerando como el 100% de respuesta al máximo valor de vasoconstricción provocada por la Fenilefrina a una concentración de $1 \times 10^{-4} \text{M}$. Experimentalmente el compuesto tioromorfolínico LQM328 fue el más efectivo al provocar la mayor disminución en ambas porciones de la aorta con respecto al 100% de respuesta obtenida con la Fenilefrina, mientras que el compuesto ditiomorfolínico LQM319 fue el más efectivo sólo en la porción abdominal ya que presentó una mayor disminución del efecto vasoconstrictor provocado por la Fenilefrina. Como se observa en la grafica 21a no ocurre lo mismo en la porción torácica ya que a concentraciones de Fenilefrina menores de $1 \times 10^{-5} \text{M}$ se presenta una disminución del porcentaje de respuesta máxima y a concentraciones mayores se observa un incremento de la misma. Por otro lado, el compuesto dimorfolínico LQM301 fue el menos efectivo al provocar el mayor porcentaje de respuesta de todos los compuestos incluyendo a la Fenilefrina.

A partir de las Dobles Recíprocas se determinaron las constantes de afinidad (K_D) de aquellos compuestos que presentaron una disminución significativa de la contracción vascular provocada por la Fenilefrina determinándose que todos ellos presentan un antagonismo de tipo no competitivo sobre los receptores adrenérgicos α_1 ya que no existe una diferencia mayor de un orden de magnitud entre los valores de K_D de Fenilefrina y los valores de K_D de los compuestos. Esto nos indica que los compuestos podrían actuar combinándose con el receptor en el mismo sitio en que generalmente se combina el agonista pero en una forma tan firme que no pueda ser desplazado, combinándose en un sitio diferente de tal forma que evite un cambio en la configuración del receptor que sea esencial para su combinación adecuada con el agonista para producir la respuesta biológica característica o induciendo por sí mismo un cambio en la configuración del receptor que inhiba la reactividad del sitio donde debería interactuar el agonista.

8. CONCLUSIONES

Mediante un modelo *In vitro* de aorta de rata Hipertensa Espontánea y a partir de las Curvas Concentración-Respuesta a la Fenilefrina en presencia y ausencia de los compuestos así como mediante la realización del análisis de varianza se determinó que los compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular en ambas porciones de la aorta fueron el LQM309, LQM328, LQM319, LQM343 y LQM345 mientras que los compuestos que sólo presentaron este efecto en una sola porción fueron el LQM304 y LQM302 para la porción abdominal y el LQM353 y LQM345 para la porción torácica.

Por otro lado, los compuestos de la serie LQM evaluados que provocaron un aumento significativo de la contracción vascular fueron el LQM312, LQM301, LQM310, LQM341 y LQM 322.

Los compuestos que no presentaron efecto sobre la función vascular en ambas porciones de la aorta fueron el LQM308 y LQM324.

Sólo se realizaron las Dobles Recíprocas a aquellos compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina, agonista directo de los receptores adrenérgicos α_1 .

A partir de las Curvas Concentración - %Respuesta se determinó que el compuesto tiomorfolínico LQM328 fue el más efectivo ya que provocó la mayor disminución de la contracción vascular en ambas porciones de la aorta mientras que el compuesto dimorfolínico LQM301 fue el menos efectivo al provocar el mayor porcentaje de respuesta de todos los compuestos incluyendo a la Fenilefrina.

Mediante el análisis de las dobles recíprocas se calcularon las constantes de afinidad tanto de la Fenilefrina como de los compuestos que disminuyeron significativamente la contracción vascular provocada por ésta última determinándose que dichos compuestos presentaron un antagonismo de tipo no competitivo sobre los receptores adrenérgicos α_1 por lo que se sugiere realizar estudios adicionales para dilucidar el mecanismo de acción de los mismos.

9. REFERENCIAS

- 1) <http://www.drscope.com/cardiologia/pac/arterial.htm> (Consultado el 23 de Julio del 2009)
- 2) HARDMAN, Joel; LIMBIRD, Lee; Goodman, Alfred. 2007. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica." 11ª edición. Mc Graw Hill. México, D.F. Pp: 254, 263-267 y 845-866.
- 3) MEREDITH, P. 2009. "It is time to review the treatment strategies in hypertension guidelines". Hipertensión y Riesgo Vascular 26 (4). Elsevier Doyma. P.p: 151-156.
- 4) Bhandari, Shashikant; Bothara, Kailash; Patil, Ajit...[et al]. 2009. "Design, Synthesis and Pharmacological Screening of Novel Antihypertensive, Agents Using Hybrid Approach". Bioorganic & Medical Chemistry 17. Maharashtra, India. P.p: 390-400.
- 5) <http://www.astrazeneca.es/investigacion-desarrollo/nuevos-farmacos/> (Consultado el 23 de Julio del 2009)
- 6) DiMasi et al, *Journal of Health Economics* 22 (2003), páginas 164 y 181.
- 7) DiMasi et al, *Journal of Health Economics* 22 (2003) página 167
- 8) Tufts Center for the Study of Drug Development (2003) (External link - PDF 127 kb).
- 9) Krall, West Chester University Pharmaceutical Product Development Program (2001) (External link). *CMR International 2003 R&D Compendium*.
- 10) Tesis Doctorado en Ciencias. 2007. M. en F. VELAZQUEZ Sánchez Ana María. "Diseño asistido por computadora, síntesis y actividad antihipertensiva de derivados morfólicos de fenol".
- 11) Tesis Licenciatura QFB. 2008. DÍAZ García Guadalupe; Tlapalamatl García Noemi. "Evaluación del efecto antihipertensivo de los compuestos Dimorfólicos (LQM352), Tiomorfólicos (LQM324, LQM328, LQM329, LQM337, LQM341, LQM343 y LQM353), Piperidínicos (LQM3336, LQM344 y LQM345) y de cobre (LQM401) en rata hipertensa espontánea".
- 12) TORTORA, Gerard; Reynols, Sandra. 2005. "Principios de anatomía y Fisiología". 9ª edición. Oxford University Press. México, D.F. P.p: 643-654, 661-668, 677-682 y 685-687.
- 13) GANONG, William. 2004. "Fisiología Médica". 19ª edición. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. P.p: 613-625.
- 14) BERNE, Robert; Levy, Mathew. 1992. "Fisiología". Times Mirror de España. Barcelona, España. P.p: 194-197 y 219-225.

- 15) STANLEY, Jacob; Ashworth, Clarice; Lossow, Walter. 1982. "*Anatomía y Fisiología Humana*". 4ª edición. Nueva Editorial Interamericana. México, D.F. P.p: 365-379 y 383-387.
- 16) MYCEK, Mary; Harvey, Richard; Champe, Pamela...[et al]. 2000. "*Farmacología*". Mc Graw Hill. 2ª edición. Philadelphia, USA. P.p: 215-228.
- 17) "*Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland*". Vol. 1. 1996. McGraw-Hill – Interamericana. España.
- 18) FAUCI, Anthony; Braunwald, Eugene; Kasper, Dennis. [et.al.] 2008. "*Harrison: Principios de Medicina Interna*". 17ª edición. McGraw Hill - Interamericana. México.
- 19) VELASCO, A; Alsásua, A; Carvajal, A...[et al]. 2004. "*Farmacología clínica y terapéutica medica*". Mc Graw Hill. Madrid, España. P.p: 235-244.
- 20) KATZUNG, Bertram. 2002. "*Farmacología básica y clínica*". 8ª edición. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. P.p: 16, 85, 181-204.
- 21) CONNEL, John. Octubre 1986. "*Essential Hypertension: Rational Pharmacoterapy*". TIPS. P.p: 412-418.
- 22) Tesis Licenciatura QFB. 2009. MONDRAGÓN, García Maithe. "*Determinación del efecto de los Compuestos Morfolínicos (LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 352), Tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 324 y LQM 401) y Piperidínicos (LQM 335, LQM 336 y LQM 345) en aorta torácica y abdominal de Rata Hipertensa Espontánea.*"
- 23) <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/> (Consultado el 27 de Julio del 2009)
- 24) OPIE, Lionel; Gersh, Bernard. 2002. "*Fármacos en Cardiología*". 5ª edición. McGraw Hill. México, D.F. P.p: 231-270.
- 25) ROSENFELD, Gary; Loose, David; Kushen, Medina; Swanson, Todd. 2007. "*Temas clave: Farmacología*". Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. P.p: 97-103.
- 26) LORENZO, P; Moreno, A; Leza, J... [et.al.] 2004. "*Farmacología Básica y Clínica/ Velázquez*" 17ª edición. Médica Panamericana. Madrid. España. Pp: 149, 150, 402, 403, 422-425, 427-442.
- 27) VELASCO Martín, Alfonso. 2001. "*Compendio de Farmacología General*". Díaz de Santos. Madrid, España. P.p:153, 154.
- 28) FLÓREZ, Jesus; Armijo, Juan; Mediavilla, África. 2004. "*Farmacología Humana*" 4ª edición. Editorial Masson. Barcelona, España. P.p: 260, 264, 265, 697-706.
- 29) <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f007.htm> (Consultado el 3 de Agosto del 2009)

-
- 30) http://www.soliveres.com/libro_farmacos/Fenilefrina.htm (Consultado el 3 de Agosto del 2009)
- 31) Tesis Licenciatura QFB. 2008. CASTILLO, García Patricia Tamara. *“Determinación del efecto de 6 Compuestos Morfolínicos (LQM-308, LQM-309, LQM310, LQM312, LQM313 y LQM314) y 6 Compuestos Tiomorfolínicos (LQM-318, LQM-319, LQM.-320, LQM-321, LQM-324 y LQM-332) sobre la contracción de la aurícula derecha de rata Wistar macho joven.”*
- 32) Tesis Licenciatura QFB. 2007. CORTÉS Inclán Silvia Jemimah. *“Evaluación del efecto de los compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos sobre la contracción del músculo papilar izquierdo y la tira de ventrículo derecho de corazón de rata Wistar”.*

ANEXO I

Análisis de Varianza

Para poder determinar si los compuestos de la serie LQM disminuían o aumentaban significativamente la contracción vascular provocada por la Fenilefrina o en su defecto no ejercieran ningún efecto sobre la misma, se realizó un análisis de varianza para lo cual fue necesario plantear las siguientes hipótesis:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

Donde:

μ_1 = Valor de las medias para Curva control de Fenilefrina

μ_2 = Valor de las medias de las Curvas Concentración-Respuesta

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

Si:

$$F_{\text{exp}} < F_{\text{teórica}} \quad \text{no se rechaza } H_0$$

$$F_{\text{exp}} > F_{\text{teórica}} \quad \text{se rechaza } H_0$$

- LQM301

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM301	0.3	0.796	1.686	2.276	2.574	2.71

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM301	6	10.342	1.72366667	0.97796067
1E-09	2	0.48	0.24	0.0072
1E-08	2	1.476	0.738	0.006728
1E-07	2	2.936	1.468	0.095048
1E-06	2	3.856	1.928	0.242208
1E-05	2	4.354	2.177	0.315218
1E-04	2	4.5	2.25	0.4232

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.79156033	1	0.79156033	13.2793569	0.01483985	6.60787691
Columnas	6.73336167	5	1.34667233	22.5920145	0.00191899	5.05033881
Error	0.29804167	5	0.05960833			
Total	7.82296367	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM301	0.088	0.676	1.44	1.93	2.258	2.422

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM301	6	8.814	1.469	0.8560204
1E-09	2	0.298	0.149	0.007442
1E-08	2	1.406	0.703	0.001458
1E-07	2	2.76	1.38	0.0072
1E-06	2	3.54	1.77	0.0512
1E-05	2	4.028	2.014	0.119072
1E-04	2	4.212	2.106	0.199712

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.15962133	1	0.15962133	3.52423063	0.11929064	6.60787691
Columnas	6.10132267	5	1.22026453	26.9418477	0.0012662	5.05033881
Error	0.22646267	5	0.04529253			
Total	6.48740667	11				

- LQM302

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM302	0.052	0.37	1.174	1.72	2.182	2.202

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FENILEFRINA	6	7.26	1.21	0.42832
LQM302	6	7.7	1.283333333	0.840908267
1E-09	2	0.232	0.116	0.008192
1E-08	2	1.05	0.525	0.04805
1E-07	2	2.424	1.212	0.002888
1E-06	2	3.3	1.65	0.0098
1E-05	2	3.962	1.981	0.080802
1E-04	2	3.992	1.996	0.084872

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.01613333	1	0.01613333	0.36923339	0.56996045	6.60789096
Columnas	6.12767066	5	1.22553413	28.0480247	0.00115079	5.05032905
Error	0.21847066	5	0.04369413			
Total	6.36227466	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM302	0.042	0.28	0.734	1.074	1.338	1.406

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.238333333	0.409536667
LQM302	6	4.874	0.812333333	0.316032667
1E-09	2	0.252	0.126	0.014112
1E-08	2	1.01	0.505	0.10125
1E-07	2	2.054	1.027	0.171698
1E-06	2	2.684	1.342	0.143648
1E-05	2	3.108	1.554	0.093312
1E-04	2	3.196	1.598	0.073728

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.544428	1	0.544428	51.05288822	0.00083401	6.60789096
Columnas	3.57452666	5	0.71490533	67.03913478	0.00014003	9
Error	0.05332	5	0.010664		2	5.05032905
Total	4.17227466	11				8

- LQM304

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM304	0.076	0.524	1.282	1.728	1.976	1.976

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FENILEFRINA	6	7.26	1.21	0.42832
LQM304	6	7.562	1.260333333	0.637674267
1E-09	2	0.256	0.128	0.005408
1E-08	2	1.204	0.602	0.012168
1E-07	2	2.532	1.266	0.000512
1E-06	2	3.308	1.654	0.010952
1E-05	2	3.756	1.878	0.019208
1E-04	2	3.766	1.883	0.017298

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.00760033	1	0.00760033	0.65581550	0.45483893	6.60789096
Columnas	5.27202566	5	1.05440513	90.9822247	6.617E-05	5.05032905
Error	0.05794566	5	0.01158913			
Total	5.33757166	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM304	0.092	0.472	0.82	1.132	1.328	1.38

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.238333333	0.409536667
LQM304	6	5.224	0.870666667	0.260938667
1E-09	2	0.302	0.151	0.006962
1E-08	2	1.202	0.601	0.033282
1E-07	2	2.14	1.07	0.125
1E-06	2	2.742	1.371	0.114242
1E-05	2	3.098	1.549	0.097682
1E-04	2	3.17	1.585	0.08405

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.40553633	1	0.40553633	36.41560657	0.00179929	6.60789096
Columnas	3.296695	5	0.659339	59.20611213	0.00018972	9
Error	0.05568166	5	0.01113633			5.05032905
Total	3.757913	11				8

- LQM308

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM308	0.088	0.572	1.318	1.6	1.814	1.862

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

<i>RESUMEN Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fenilefrina	6 7.26	1.21	0.42832
LQM308	6 7.254	1.209	0.5239212
1E-09	2 0.268	0.134	0.004232
1E-08	2 1.252	0.626	0.005832
1E-07	2 2.568	1.284	0.002312
1E-06	2 3.18	1.59	0.0002
1E-05	2 3.594	1.797	0.000578
1E-04	2 3.652	1.826	0.002592

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	3E-06	1	3E-06	0.00095	0.97656	6.60789096
Columnas	4.745463	5	0.9490926	2804	9423	9
Error	0.015743	5	0.0031486	301.433	3.40318	5.05032905
Total	4.761209	11		2084	E-06	8

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM308	0.148	0.814	1.16	1.71	2.025	2.065

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.238333333	0.409536667
LQM308	6	7.922	1.320333333	0.571873867
1E-09	2	0.358	0.179	0.001922
1E-08	2	1.544	0.772	0.003528
1E-07	2	2.48	1.24	0.0128
1E-06	2	3.32	1.66	0.005
1E-05	2	3.795	1.8975	0.0325125
1E-04	2	3.855	1.9275	0.0378125

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.020172	1	0.020172	1.37405828	0.29392245	6.60789096
Columnas	4.83364966	5	0.966729933	65.8508462	0.00014629	9
Error	0.073403	5	0.0146806			5.05032905
Total	4.92722466	11				8

- LQM309

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM309	0.108	0.536	0.984	1.254	1.37	1.37

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>
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM309	6	5.622	0.937	0.2651436
1E-09	2	0.288	0.144	0.002592
1E-08	2	1.216	0.608	0.010368
1E-07	2	2.234	1.117	0.035378
1E-06	2	2.834	1.417	0.053138
1E-05	2	3.15	1.575	0.08405
1E-04	2	3.16	1.58	0.0882

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	0.223587	1	0.223587	22.2967151	0.00523356	6.60787691
Columnas	3.417179	5	0.6834358	68.1541115	0.00013449	5.05033881
Error	0.050139	5	0.0100278			2
Total	3.690905	11				4

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM309	0.228	0.752	1.182	1.458	1.542	1.55

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.238333333	0.409536667
LQM309	6	6.712	1.118666667	0.282429867
1E-09	2	0.438	0.219	0.000162
1E-08	2	1.482	0.741	0.000242
1E-07	2	2.502	1.251	0.009522
1E-06	2	3.068	1.534	0.011552
1E-05	2	3.312	1.656	0.025992
1E-04	2	3.34	1.67	0.0288

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.04296033	3	0.042960333	6.44862852	0.05193079	6.60787691
Columnas	3.426523	5	0.6853046	102.868726	4.8898E-05	5.05033881
Error	0.03330966	7	0.006661933			4
Total	3.502793	11				

- LQM310

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM310	0.348	1.12	1.792	2.242	2.542	2.542

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM310	6	10.586	1.76433333	0.77192547
1E-09	2	0.528	0.264	0.014112
1E-08	2	1.8	0.9	0.0968
1E-07	2	3.042	1.521	0.146882
1E-06	2	3.822	1.911	0.219122
1E-05	2	4.322	2.161	0.290322
1E-04	2	4.332	2.166	0.282752

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.92185633	1	0.92185633	35.972448	0.0018493	6.60787691
Columnas	5.87309367	5	1.17461873	45.8356794	0.00035363	5.05033881
Error	0.12813367	5	0.02562673			
Total	6.92308367	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM310	0.236	0.712	1.242	1.596	1.724	1.7316

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>
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM310	6	7.2416	1.20693333	0.37658123
1E-09	2	0.446	0.223	0.000338
1E-08	2	1.442	0.721	0.000162
1E-07	2	2.562	1.281	0.003042
1E-06	2	3.206	1.603	9.8E-05
1E-05	2	3.494	1.747	0.001058
1E-04	2	3.5216	1.7608	0.00170528

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	0.00295788	1	0.00295788	4.29250595	0.09302218	6.60787691
Columnas	3.92714407	5	0.78542881	1139.82239	1.2347E-07	5.05033881
Error	0.0034454	5	0.00068908			
Total	3.93354735	11				

- LQM312

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM312	0.734	1.524	2.3	2.634	2.78	2.78

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM312	6	12.752	2.12533333	0.68876747
1E-09	2	0.914	0.457	0.153458
1E-08	2	2.204	1.102	0.356168
1E-07	2	3.55	1.775	0.55125
1E-06	2	4.214	2.107	0.555458
1E-05	2	4.56	2.28	0.5
1E-04	2	4.57	2.285	0.49005

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2.51350533	1	2.51350533	135.31123	8.2448E-05	6.60787691
Columnas	5.49255867	5	1.09851173	59.1369242	0.00019027	5.05033881
Error	0.09287867	5	0.01857573			
Total	8.09894267	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM312	0.54	1.392	1.73	2.126	2.27	2.27

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM312	6	10.328	1.72133333	0.45398187
1E-09	2	0.75	0.375	0.05445
1E-08	2	2.122	1.061	0.219122
1E-07	2	3.05	1.525	0.08405
1E-06	2	3.736	1.868	0.133128
1E-05	2	4.04	2.02	0.125
1E-04	2	4.06	2.03	0.1152

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.699867	1	0.699867	112.580349	0.00012858	6.60787691
Columnas	4.28650967	5	0.85730193	137.905275	2.3705E-05	5.05033881
Error	0.031083	5	0.0062166			
Total	5.01745967	11				

- LQM319

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM319	0.002	0.048	0.344	0.74	1.028	1.202

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>
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM319	6	5.606	0.93433333	0.58775907
1E-09	2	0.2	0.1	0.0128
1E-08	2	0.84	0.42	0.1352
1E-07	2	1.922	0.961	0.167042
1E-06	2	2.854	1.427	0.046818
1E-05	2	3.418	1.709	0.010082
1E-04	2	3.632	1.816	0.001352

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	0.22797633	1	0.22797633	7.84406805	0.03796108	6.60787691
Columnas	4.93507767	5	0.98701553	33.9606173	0.0007288	5.05033881
Error	0.14531767	5	0.02906353			
Total	5.30837167	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM319	0.002	0.048	0.344	0.74	1.028	1.202

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM319	6	3.364	0.56066667	0.25674987
1E-09	2	0.212	0.106	0.021632
1E-08	2	0.778	0.389	0.232562
1E-07	2	1.664	0.832	0.476288
1E-06	2	2.35	1.175	0.37845
1E-05	2	2.798	1.399	0.275282
1E-04	2	2.992	1.496	0.172872

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1.37769633	1	1.37769633	38.3995455	0.00159718	6.60787691
Columnas	3.152043	5	0.6304086	17.5709285	0.00344657	5.05033881
Error	0.17938967	5	0.03587793			
Total	4.709129	11				

- LQM322

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM322	0.026	0.682	1.576	2.048	2.282	2.362

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM322	6	8.976	1.496	0.9004704
1E-09	2	0.206	0.103	0.011858
1E-08	2	1.362	0.681	2E-06
1E-07	2	2.826	1.413	0.053138
1E-06	2	3.628	1.814	0.109512
1E-05	2	4.062	2.031	0.126002
1E-04	2	4.152	2.076	0.163592

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.245388	1	0.245388	5.60974049	0.06407262	6.60789097
Columnas	6.425236	5	1.2850472	29.3770735	0.00103072	5.05032906
Error	0.218716	5	0.0437432			
Total	6.88934	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM322	0.112	0.832	1.6	1.992	2.21	2.25

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>
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM322	6	8.996	1.49933333	0.73828587
1E-09	2	0.322	0.161	0.004802
1E-08	2	1.562	0.781	0.005202
1E-07	2	2.92	1.46	0.0392
1E-06	2	3.602	1.801	0.072962
1E-05	2	3.98	1.99	0.0968
1E-04	2	4.04	2.02	0.1058

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	0.204363	1	0.204363	8.48662409	0.03327639	6.60787691
Columnas	5.61870967	5	1.12374193	46.665861	0.00033857	5.05033881
Error	0.120403	5	0.0240806			
Total	5.94347567	11				

- LQM324

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.163	0.834	1.779	2.205	2.367	2.367
Tensión LQM324	0.047	0.502	1.623	2.219	2.457	2.456

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	9.716	1.619333333	0.844895111
LQM324	6	9.303	1.5505	1.090616611
1E-09	2	0.21	0.105	0.006805556
1E-08	2	1.336	0.668	0.055112
1E-07	2	3.402	1.701	0.012064222
1E-06	2	4.424	2.212	8.88889E-05
1E-05	2	4.824	2.412	0.003990222
1E-04	2	4.823	2.4115	0.003901389

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.01421408	1	0.01421408	1.04903779	0.35270234	6.60789096
Columnas	9.60981041	5	1.92196208	141.846000	2.21087E-05	5.05032905
Error	0.06774819	5	0.01354963			
Total	9.69177269	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.107	0.735	1.687	2.105	2.287	2.307
Tensión LQM324	0.0653	0.643	1.763	2.389	2.635	2.635

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>
Fenilefrina	6	9.227333333	1.537888889	0.837382652
LQM324	6	10.12933334	1.688222223	1.202647942
1E-09	2	0.172666667	0.086333333	0.000882
1E-08	2	1.378	0.689	0.004170889
1E-07	2	3.45	1.725	0.002837556
1E-06	2	4.493333333	2.246666667	0.040328
1E-05	2	4.921333333	2.460666667	0.060552
1E-04	2	4.941333337	2.470666668	0.053792001

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	0.06780033	1	0.06780033	3.57739673	0.117149182	6.60789099
Columnas	10.1053908	5	2.02107817	106.639570	4.47437E-05	5.05032905
Error	0.09476211	5	0.01895242			
Total	10.2679533	11				

- LQM328

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM328	0.062	0.2	0.596	0.94	1.146	1.216

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>
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM328	6	4.16	0.69333333	0.23807307
1E-09	2	0.242	0.121	0.006962
1E-08	2	0.88	0.44	0.1152
1E-07	2	1.846	0.923	0.213858
1E-06	2	2.52	1.26	0.2048
1E-05	2	2.926	1.463	0.200978
1E-04	2	3.006	1.503	0.164738

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	0.80083333	1	0.80083333	37.8814158	0.00164677	6.60787691
Columnas	3.22626267	5	0.64525253	30.5220556	0.00094089	5.05033881
Error	0.10570267	5	0.02114053			
Total	4.13279867	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM328	0.06	0.204	0.616	1.038	1.294	1.408

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM328	6	4.62	0.77	0.3203232
1E-09	2	0.27	0.135	0.01125
1E-08	2	0.934	0.467	0.138338
1E-07	2	1.936	0.968	0.247808
1E-06	2	2.648	1.324	0.163592
1E-05	2	3.064	1.532	0.113288
1E-04	2	3.198	1.599	0.072962

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.65800833	1	0.65800833	36.8716122	0.0017498	6.60787691
Columnas	3.56006967	5	0.71201393	39.8978255	0.00049462	5.05033881
Error	0.08922967	5	0.01784593			
Total	4.30730767	11				

- LQM337

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM337	0.01	0.008	0.26	0.898	1.33	1.478

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM337	6	3.984	0.664	0.4364352
1E-09	2	0.19	0.095	0.01445
1E-08	2	0.688	0.344	0.225792
1E-07	2	1.51	0.755	0.49005
1E-06	2	2.478	1.239	0.232562
1E-05	2	3.11	1.555	0.10125
1E-04	2	3.268	1.634	0.048672

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.894348	1	0.894348	20.4723753	0.00625617	6.60787691
Columnas	4.105348	5	0.8210696	18.7949713	0.00294911	5.05033881
Error	0.218428	5	0.0436856			
Total	5.218124	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM337	0.04	0.222	0.626	1.342	1.814	1.91

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM337	6	5.954	0.99233333	0.65481347
1E-09	2	0.25	0.125	0.01445
1E-08	2	0.952	0.476	0.129032
1E-07	2	1.946	0.973	0.240818
1E-06	2	2.952	1.476	0.035912
1E-05	2	3.584	1.792	0.000968
1E-04	2	3.7	1.85	0.0072

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.181548	1	0.181548	3.67756207	0.11326263	6.60787691
Columnas	5.07491867	5	1.01498373	20.5602137	0.00239296	5.05033881
Error	0.246832	5	0.0493664			
Total	5.50329867	11				

- LQM341

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.216	0.562	1.058	1.41	1.56	1.596
Tensión LQM341	0.168	0.63	1.62	1.898	2.094	2.098

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>
Fenilefrina	6	6.402	1.067	0.3239692
LQM341	6	8.508	1.418	0.6748048
1E-09	2	0.384	0.192	0.001152
1E-08	2	1.192	0.596	0.002312
1E-07	2	2.678	1.339	0.157922
1E-06	2	3.308	1.654	0.119072
1E-05	2	3.654	1.827	0.142578
1E-04	2	3.694	1.847	0.126002

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	0.369603	1	0.369603	10.29907766	0.02374946	6.60789096
Columnas	4.814435	5	0.962887	26.83108089	0.00127863	5.05032905
Error	0.179435	5	0.035887			
Total	5.363473	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.13	0.678	1.378	1.686	1.918	1.976
Tensión LQM341	0.136	0.832	1.306	1.688	1.872	1.872

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.766	1.294333333	0.549914267
LQM341	6	7.706	1.284333333	0.475479067
1E-09	2	0.266	0.133	1.8E-05
1E-08	2	1.51	0.755	0.011858
1E-07	2	2.684	1.342	0.002592
1E-06	2	3.374	1.687	0.000002
1E-05	2	3.79	1.895	0.001058
1E-04	2	3.848	1.924	0.005408

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.0003	1	0.0003	0.072688506	0.79823464	6.60789096
Columnas	5.10633066	5	1.021266133	247.4476966	5.5595E-06	5.05032905
Error	0.020636	5	0.0041272			
Total	5.12726666	11				

- LQM343

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.18	0.68	1.25	1.58	1.78	1.79
Tensión LQM343	0.132	0.594	0.906	1.29	1.556	1.586

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>
Fenilefrina	6	7.26	1.21	0.42832
LQM343	6	6.064	1.01066667	0.33260907
1E-09	2	0.312	0.156	0.001152
1E-08	2	1.274	0.637	0.003698
1E-07	2	2.156	1.078	0.059168
1E-06	2	2.87	1.435	0.04205
1E-05	2	3.336	1.668	0.025088
1E-04	2	3.376	1.688	0.020808

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	0.11920133	1	0.11920133	18.1916409	0.00797545	6.60787691
Columnas	3.77188267	5	0.75437653	115.127462	3.7038E-05	5.05033881
Error	0.03276267	5	0.00655253			
Total	3.92384667	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.21	0.73	1.32	1.61	1.77	1.79
Tensión LQM343	0.128	0.57	1.13	1.418	1.632	1.686

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>
Fenilefrina	6	7.43	1.23833333	0.40953667
LQM343	6	6.564	1.094	0.3907824
1E-09	2	0.338	0.169	0.003362
1E-08	2	1.3	0.65	0.0128
1E-07	2	2.45	1.225	0.01805
1E-06	2	3.028	1.514	0.018432
1E-05	2	3.402	1.701	0.009522
1E-04	2	3.476	1.738	0.005408

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	0.06249633	1	0.06249633	61.5404057	0.00054028	6.60787691
Columnas	3.99651767	5	0.79930353	787.077595	3.1116E-07	5.05033881
Error	0.00507767	5	0.00101553			
Total	4.06409167	11				

- LQM345

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.124	0.712	1.318	1.64	1.988	1.988
Tensión LQM345	0.072	0.552	1.134	1.46	1.7	1.756

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fenilefrina	6	7.77	1.295	0.5582364
LQM345	6	6.674	1.112333333	0.455453467
1E-09	2	0.196	0.098	0.001352
1E-08	2	1.264	0.632	0.0128
1E-07	2	2.452	1.226	0.016928
1E-06	2	3.1	1.55	0.0162
1E-05	2	3.688	1.844	0.041472
1E-04	2	3.744	1.872	0.026912

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.10010133	1	0.10010133	32.16072653	0.00237244	6.60789096
Columnas	5.05288666	5	1.01057733	324.6800034	2.82873E-06	5.05032905
Error	0.01556266	5	0.00311253			8
Total	5.16855066	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.2	0.682	1.18	1.492	1.618	1.618
Tensión LQM345	0.038	0.45	0.844	1.112	1.34	1.34

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>
Fenilefrina	6	6.79	1.131666667	0.335083867
LQM345	6	5.124	0.854	0.2736256
1E-09	2	0.238	0.119	0.013122
1E-08	2	1.132	0.566	0.026912
1E-07	2	2.024	1.012	0.056448
1E-06	2	2.604	1.302	0.0722
1E-05	2	2.958	1.479	0.038642
1E-04	2	2.958	1.479	0.038642

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	0.23129633	1	0.231296333	78.8348974	0.000301456	6.60789096
Columnas	3.02887766	5	0.605775533	206.472153	8.71671E-06	5.05032905
Error	0.01466966	5	0.002933933			
Total	3.27484366	11				

- LQM353

PORCIÓN TORÁCICA

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.19	0.762	1.36	1.702	1.8	1.91
Tensión LQM353	0.028	0.206	0.74	1.248	1.394	1.43

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FENILEFRINA	6	7.724	1.287333333	0.461577067
LQM353	6	5.046	0.841	0.3785548
1E-09	2	0.218	0.109	0.013122
1E-08	2	0.968	0.484	0.154568
1E-07	2	2.1	1.05	0.1922
1E-06	2	2.95	1.475	0.103058
1E-05	2	3.194	1.597	0.082418
1E-04	2	3.34	1.67	0.1152

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.59764033	1	0.59764033	47.4878030	0.00098522	6.60789096
Columnas	4.13773366	5	0.82754673	65.7558971	0.00014681	5.05032905
Error	0.06292566	5	0.01258513			
Total	4.79829966	11				

PORCIÓN ABDOMINAL

Concentración (M)	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05	1.00E-04
Tensión (Fenilefrina)	0.288	0.842	1.41	1.654	1.788	1.8
Tensión LQM353	0.036	0.284	1.062	1.464	1.988	1.988

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>
Fenilefrina	6	7.782	1.297	0.3718828
LQM353	6	6.822	1.137	0.7001532
1E-09	2	0.324	0.162	0.031752
1E-08	2	1.126	0.563	0.155682
1E-07	2	2.472	1.236	0.060552
1E-06	2	3.118	1.559	0.01805
1E-05	2	3.776	1.888	0.02
1E-04	2	3.788	1.894	0.017672

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	0.0768	1	0.0768	1.69231582	0.250018566	6.60789096
Columnas	5.133272	5	1.0266544	22.6227017	0.001912878	5.05032905
Error	0.226908	5	0.0453816			
Total	5.43698	11				

Tabla 18. Resumen del Análisis de Varianza para la porción torácica

Compuesto Porción Torácica	F _{teórica}	F _{exp}	No se rechaza/ Se rechaza H ₀
301	6.60789097	13.27935691	Se rechaza
302	6.60789097	0.369233398	No se rechaza
304	6.60789097	0.655815505	No se rechaza
308	6.60789097	0.000952804	No se rechaza
309	6.60789097	22.29671513	Se rechaza
310	6.60789097	35.97244804	Se rechaza
312	6.60789097	135.3112304	Se rechaza
319	6.60789097	7.844068053	Se rechaza
322	6.60789097	5.60974049	No se rechaza
324	6.60789097	1.049037795	No se rechaza
328	6.60789097	37.8814158	Se rechaza
337	6.60789097	20.47237534	Se rechaza
341	6.60789097	10.29907766	Se rechaza
343	6.60789097	18.19164089	Se rechaza
345	6.60789097	32.16072653	Se rechaza
353	6.60789097	47.48780307	Se rechaza

Tabla 19. Resumen del Análisis de Varianza para la porción abdominal

Compuesto Porción Abdominal	F _{teórica}	F _{exp}	No se rechaza/ Se rechaza H ₀
301	6.60789097	3.524230631	No se rechaza
302	6.60789097	51.05288822	Se rechaza
304	6.60789097	36.41560657	Se rechaza
308	6.60789097	1.374058281	No se rechaza
309	6.60789097	6.448628526	No Se rechaza
310	6.60789097	4.29250595	No se rechaza
312	6.60789097	112.5803494	Se rechaza
319	6.60789097	38.3995455	Se rechaza
322	6.60789097	8.486624087	Se rechaza
324	6.60789097	3.577396737	No se rechaza
328	6.60789097	36.87161221	Se rechaza
337	6.60789097	3.677562067	No se rechaza
341	6.60789097	0.072688506	No se rechaza
343	6.60789097	61.5404057	Se rechaza
345	6.60789097	78.83489741	Se rechaza
353	6.60789097	1.692315828	No se rechaza

"Sólo aquellos que se arriesgan a ir demasiado lejos pueden descubrir qué tan lejos se puede llegar"

T. S. Elliot