



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LOS COMPUESTOS  
MORFOLÍNICOS (LQM301, LQM307, LQM312), TIOMORFOLÍNICOS  
(LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) Y PIPERIDÍNICOS (LQM335)  
EN AORTA TORÁCICA Y ABDOMINAL DE RATA HIPERTENSA  
ESPONTÁNEA”

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

JESSICA GEORGINA FILISOLA VILLASEÑOR

ASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.  
**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**



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

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis:**

Determinación del efecto de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312),  
tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y piperidínicos (LQM335)  
en aorta torácica y abdominal de rata hipertensa espontánea

Que presenta la pasante: Jessica Georgina Filisola Villaseñor  
Con número de cuenta: 304107519 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcallí, Méx. a 31 de agosto de 2011.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
<b>VOCAL</b>	M. en D. Ma. Esther Revuelta Miranda	
<b>SECRETARIO</b>	M.C. Francisco López Mejía	
<b>1er SUPLENTE</b>	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
<b>2do SUPLENTE</b>	QFB. Jazmín Flores Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).  
HHA/pm

## AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, por siempre guiarme para ir por el mejor camino, por permitirme crecer como persona, ser humano y profesionista, por dejarme ser parte de este mundo maravilloso, por darme vida para poder disfrutar este momento y dejarme compartirlo con todas las personas que en algún momento han influenciado en mi vida, por todo lo que ya he logrado y lo que voy a lograr, GRACIAS.

A **mi mamá**, porque me has apoyado a lo largo de mi vida, por ser un ejemplo, porque gracias a ti he aprendido a valorar lo que realmente importa en la vida. Sin ti no hubiera llegado hasta donde he llegado y no sería igual. Por estar conmigo y no dejarte derrumbar, pues no cualquiera puede mantenerse firme ante las adversidades que nos han abatido y porque gracias a ti hemos salido adelante como una familia y has sabido impulsarnos y darnos el mejor ejemplo que has podido como persona para que en el futuro nosotros podamos emplear todo lo que nos has enseñado y seamos aun mejores. Porque a pesar de tu carácter y el mío siempre vas a tener un lugar especial en mi corazón porque nadie jamás podrá ocupar tu lugar, que es el de ser madre y padre. Por todo esto y mucho más, te amo y gracias por ser la mejor madre que pudiste ser para mí.

A **mi hermano**, Daniel, por ser no solo mi hermano sino también mi amigo, porque siempre me has brindado tu apoyo, esfuerzo y paciencia por ayudarme no solo ahora sino desde que éramos niños. Porque a pesar de lo que nos toca vivir siempre has estado para mí y has sido el mejor hermano que alguien pudiera tener. Por ser una de las personas que más me ha inspirado y de las que más admiro, te amo no solo como hermano sino como ser humano, gracias por estar siempre conmigo y espero siempre estemos juntos.

A **mis hermanas**, Tania y Nathalie, porque aunque sé que no he sido la mejor hermana del mundo las quiero muchísimo, y me han ayudado a crecer mucho como persona, aunque a veces por las circunstancias no lo parece. Sepan que siempre podrán contar conmigo incondicionalmente, que tengan una vida llena de amor, prosperidad y de grandes logros, porque aunque son pequeñas estoy segura que van a lograr grandes cosas en la vida, las amo

inmensamente y solo me resta agradecerles la paciencia que me han tenido y por estar conmigo a pesar de todo.

**A mi tía Guille, mi tía Jaqueline, mi tía Laura, mi tío Martín, mi tío Pablo, mi tío Pepe y mi tía Ely,** porque todos ustedes han contribuido a mi formación como ser humano y como profesionalista, porque sin ninguno de ustedes hubiera llegado a este momento, porque me han impulsado de la mejor manera que ustedes han podido con sus grandes consejos, con su cariño, con su buen humor a pesar de los momentos difíciles que han pasado cada uno de ustedes, porque sin el ejemplo de cada uno de ustedes no sería lo que soy hoy, por el gran apoyo que me han brindado y porque algún día se sientan orgullosos no solo de este logro sino de todos los logros que llegue a tener en esta vida. Espero algún día recompensarlos por todo esto y les prometo dar lo mejor de mi día con día como persona y profesionalista, los amo y siempre serán muy especiales para mí.

**A mi tía Gis,** porque más que mi tía fuiste como una segunda madre, siempre estuviste pendiente de mí, desde bebé me diste todo el cariño que podías darme y la comida también jijji, porque gracias a tus cuidados fui una bebé regordeta como siempre me decías, porque después de un regaño siempre pude contar con un beso y un abrazo tuyo y sobre todo tu comprensión. Gracias por abrirme las puertas de tu corazón y hacerme sentir siempre como alguien muy especial y aunque sé que ya no estás en este mundo sé que desde el cielo has estado conmigo y lo vas a estar siempre, porque este logro también es tuyo te amo tía y muchas gracias por todo lo que me diste siempre.

**A mi abuelita Elvia,** por ser una mujer de categoría e integridad sin igual, gracias por tu ejemplo he aprendido mucho, eres la mejor abuelita que alguien podría tener, mis hermanos, mis primos y yo hemos tenido la fortuna de que seas nuestra abue. Espero que estés a mi lado muchísimos años más para que puedas ver a la mujer que ayudaste a formar, a la que siempre le diste tu cariño y la que siempre va a estar agradecida contigo toda la vida, te adoro abue y muchas gracias por todo.

**A mi abuelito Memito**, por ser un gran hombre, me hubiera encantado que estuvieras aquí para ver lo que eh logrado, pero sé que has estado acompañando hoy y vas a seguir haciéndolo, porque fuiste el mejor abuelito que pudimos tener todos tus nietos, porque siempre sin excepción todos los fines de semana estábamos juntos todos tus nietos y siempre nos contabas grandes historias que en realidad eran consejos para la vida, porque sin ti nosotros no seríamos lo que somos, porque este trabajo también es tuyo aunque no estés aquí para tocarlo, muchas gracias por ser el mejor abuelito que pudiste ser te amo hoy y siempre.

**A todos mis primos Gaby, Carlos, Karina, Cesar, Miriam, Dianela**, a todos ustedes gracias puesto que siempre han estado conmigo no solo en los juegos cuando éramos chicos si no en los malos momentos que hemos pasado como familia sobre todo lo que hemos pasado estos últimos años, pero todos ustedes me han ayudado mucho a crecer como persona y me han apoyado, sobre todo ustedes chicas que me han brindado grandes consejos de los cuales yo eh podido hacer uso y hoy les puedo decir solo gracias, porque sin esos consejos hoy no sería la persona que soy y no estaría teniendo este gran logro, los adoro, los quiero simplemente los amo.

**A mis primos Alba, Iván, Bere, Aixa**, a ustedes que son mis primos más pequeños, gracias por mostrarme que no todo en la vida es crecer y convertirse en adulto, sino que se puede seguir siendo niño aun sea uno mayor, porque a pesar de que la diferencia de edades con algunos de ustedes es muy grande siempre nos hemos llevado bien y este logro es para ustedes también, esperando que les sirva de ejemplo y meta para que ustedes el día de mañana logren todo lo que se propongan, los amo mucho y gracias por todo.

**A mis amigos Ana, Daniela, Mónica, Nabil, Julio, Marisol, Mayra, Thalía y René**, porque desde que los conocí siempre han estado conmigo, me han brindado sus consejos, su comprensión y su cariño, ustedes han sido los mejores amigos que yo eh podido tener y se los agradezco infinitamente. Porque ustedes me han brindado una amistad sincera, leal y desinteresada, por eso me atrevería a decir que son más que solo mis amigos, son mis hermanos. Este logro es para ustedes también porque sé que van a estar apoyándome hoy y

siempre, muchas gracias por estar siempre conmigo en las buenas y en las no tan buenas. Los amo y por todo Gracias.

**A cada uno de mis amigos de secundaria, prepa y de ahora**, que me siguen apoyando, enseñando y de quienes me reservo los nombres por temor a la falta de alguno de ellos, pero ustedes saben a quienes me refiero, por los ratos alegres, el apoyo moral de cada uno de ustedes, y además de quiénes me llevo gran parte de sus consejos, sus experiencias, su ejemplo, a cada uno de ustedes simplemente gracias.

**A la Dra. Luisa Martínez Aguilar**, a quien agradezco enormemente la confianza depositada en mi persona, porque usted ha creído en mi al permitirme formar parte de su equipo de trabajo, por haberme ayudado a adquirir mayor conocimiento y valores como persona, y no solo eso sino también por creer que yo puedo hacer grandes cosas, muchas gracias por su apoyo incondicional para la elaboración del presente trabajo, porque es usted un gran ejemplo para mi, muchas gracias por todo.

**A todo mis profesores no solo de la carrera sino de toda la vida**, que me han ayudado en todo lo han podido, por haberme enseñado todo lo que eh podido aprender, ustedes con su dedicación y esfuerzo han logrado que yo llegue hasta este momento, que este alcanzando este momento, discúlpennme por no ser mejor alumna, pero muchas gracias a todos ustedes por estar conmigo en esos duros momentos que fueron en ocasiones el aprender por que sé que no soy una persona fácil y ahora entiendo lo mucho que les dificulte la tarea de enseñarme, gracias a todos sus esfuerzos, por eso y el apoyo personal que algunos de ustedes me han brindado, muchas gracias.

**A la UNAM**, porque gracias a esta gran casa de estudios estoy llegando a este día, porque al estar en sus aulas, tanto en la preparatoria como en la universidad, aprendí muchas cosas tanto personales, como culturales y científicas, y sobre todo porque en esas mismas aulas conocí a tantas personas que me han apoyado y me han enseñado tanto de la vida, estas personas han sido tan importantes para mí que hoy en día me siguen acompañando. Gracias

por brindarme más de lo que algún día pude imaginar y espero algún día poder retribuirle a esta casa de estudios un poquito de lo mucho que me ha dado.

Agradezco el apoyo brindado por la **DGAPA-UNAM PROYECTO PAPIIT IN224310, CÁTEDRA GVC-20** para la realización de este trabajo relacionado con la farmacología.

Este trabajo fue presentado el XLIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas que se llevó a cabo en Ixtapa Zihuatanejo del 23 al 26 de octubre del año 2011.

# ÍNDICE

Abreviaturas .....	8
Índice de Tablas .....	10
Índice de Figuras .....	10
Índice de Gráficas .....	13
1. INTRODUCCIÓN .....	16
2. MARCO TEORICO .....	19
2.1. Compuestos morfólinicos, tiomorfolínicos y piperidínicos .....	19
2.2. Farmacodinamia .....	19
2.2.1. Interacciones fármaco-receptor .....	21
2.2.2. Receptores .....	24
2.2.3. Receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos .....	25
2.3. Sistema cardiovascular .....	27
2.3.1. Anatomía y fisiología del corazón .....	27
2.3.2. Anatomía y fisiología de los vasos sanguíneos .....	32
2.3.2.1. Arteria aorta .....	35
2.3.3. Presión arterial .....	35
2.3.4. Mecanismos reguladores de la presión arterial .....	40
2.4. Hipertensión arterial .....	49
2.4.1. Definición .....	49
2.4.2. Clasificación .....	49
2.4.3. Etiología .....	52
2.4.4. Epidemiología .....	52
2.4.5. Tratamiento no farmacológico .....	55
2.4.6. Tratamiento farmacológico .....	57
2.4.6.1. Diuréticos .....	59
2.4.6.2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina .....	61
2.4.6.3. Antagonistas de la angiotensina II .....	63

2.4.6.4.	Vasodilatadores.....	65
2.4.6.5.	Bloqueadores de los canales de calcio .....	66
2.4.6.6.	Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos .....	69
2.4.6.7.	Bloqueadores $\alpha$ -adrenérgicos.....	71
3.	OBJETIVOS .....	74
3.1.	Objetivo general.....	74
3.2.	Objetivos particulares .....	74
4.	HIPÓTESIS.....	75
5.	DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	75
5.1.	Material.....	76
5.2.	Metodología .....	77
5.2.1.	Preparación de la solución Krebs.....	77
5.2.2.	Obtención de la aorta de rata .....	77
5.2.3.	Montaje de la aorta en el equipo .....	78
5.2.4.	Curva concentración-Respuesta Gradual a Noradrenalina en ausencia de los compuestos LQM300s.....	78
5.2.5.	Curva concentración-Respuesta Gradual a Noradrenalina en presencia de los compuestos LQM300s.....	79
6.	RESULTADOS .....	80
7.	ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	80
8.	CONCLUSIONES.....	104
9.	REFERENCIAS .....	105
	ANEXOS.....	105

## Abreviaturas

**A** = Adrenalina

**ACTH** = Hormona Adrenocorticotropa

**AD** = Aurícula Derecha

**ADH** = Hormona Antidiurética

**AI** = Aurícula Izquierda

**ANOVA** = Prueba de Análisis de Varianza

**ARA 2** = Antagonistas de la Angiotensina II

**AV** = Auriculoventricular

**°C** = Grados Centígrados

**Ca<sup>2+</sup>** = Ión calcio

**CHOS** = Carbohidratos

**DM** = Diabetes Mellitus

**EMÁX** = Efecto máximo

**ECA** = Enzima Convertidora de Angiotensina

**ECV** = Enfermedad Cardiovascular o Enfermedades Cardiovasculares

**ENSA 2000** = Encuesta Nacional de Salud

**EPOC** = Enfermedad Pulmonar Congestiva Crónica

**F** = Fisher

**FC** = Frecuencia Cardiaca

**GC** = Gasto Cardíaco

**HTA** = Hipertensión Arterial

**iECA** = Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

**KD** = Constante de disociación o afinidad

**LQM** = Laboratorio de Química Medicinal

**mm Hg** = milímetros de mercurio

**NA** = Noradrenalina

**Na<sup>+</sup>** = Ión sodio

**NO** = Oxido Nítrico

**NTS** = Núcleo del Tracto Solitario

**OMS** = Organización Mundial de la Salud  
**PA** = Presión Arterial  
**PAD** = Presión Arterial Diastólica  
**PAM** = Presión Arterial Media  
**PAS** = Presión Arterial Sistólica  
**PG** = Prostaglandinas  
**PVC** = Presión Venosa Central  
**RPT** = Resistencia Periférica Total  
**RVP** = Resistencia Vascular Periférica  
**SA** = Sinoauricular  
**SNC** = Sistema Nervioso Central  
**SRAA** = Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona  
**VD** = Ventrículo Derecho  
**VI** = Ventrículo Izquierdo  
**VS** = Volumen Sanguíneo

## Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de los compuestos LQM evaluados mediante el modelo experimental <i>in vitro</i> de acuerdo a su estructura química.....	20
Tabla 2. Localización e interacción de los adrenorreceptores con las catecolaminas.....	47
Tabla 3. Clasificación en base a la severidad de las cifras .....	50
Tabla 4. Clasificación de la HTA establecida por la OMS .....	51
Tabla 5. Sales y cantidades de cada una de estas para la preparación de uno y dos litros de la solución Krebs .....	77
Tabla 6. Efecto máximo de los compuestos LQM tanto en aorta torácica como abdominal.....	97
Tabla 7. Muestra el valor de la $K_D$ tanto en aorta torácica como en aorta abdominal de cada compuesto LQM en comparación con la NA.....	97
Tabla 8. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM301 .....	110
Tabla 9. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM301 .....	110
Tabla 10. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM307.....	110
Tabla 11. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM307 .....	110
Tabla 12. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM312.....	111
Tabla 13. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM312.....	111
Tabla 14. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM318.....	111
Tabla 15. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM318.....	111
Tabla 16. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM319.....	112
Tabla 17. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM319 .....	112

Tabla 18. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM324.....	112
Tabla 19. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM324.....	112
Tabla 20. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM328.....	113
Tabla 21. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM328.....	113
Tabla 22. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM335.....	113
Tabla 23. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM335.....	113
Tabla 24. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM301.....	114
Tabla 25. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM301.....	115
Tabla 26. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM307.....	115
Tabla 27. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM307.....	116
Tabla 28. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM312.....	117
Tabla 29. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM312.....	117
Tabla 30. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM318.....	118
Tabla 31. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM318.....	118
Tabla 32. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM319.....	119

Tabla 33. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM319 .....	120
Tabla 34. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM324 .....	120
Tabla 35. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM324 .....	121
Tabla 36. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM328 .....	121
Tabla 37. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM328 .....	122
Tabla 38. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM335 .....	123
Tabla 39. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM335 .....	123

## Índice de Figuras

Figura 1. Reacción de obtención de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos.....	19
Figura 2. Sistema cardiovascular.....	27
Figura 3. Circuitos vasculares paralelos.....	28
Figura 4. Vista anterior del corazón.....	29
Figura 5. Ubicación del corazón en el cuerpo humano.....	30
Figura 6. Anatomía del corazón.....	31
Figura 7. Ciclo cardiaco.....	32
Figura 8. Sistema arterial corporal humano.....	33
Figura 9. Sistema venoso corporal humano.....	35
Figura 10. Localización y partes de la aorta en el cuerpo humano.....	36
Figura 11. Corte transversal de la arteria aorta.....	37
Figura 12. Reflejo barorreceptor.....	44
Figura 13. Activación de los quimiorreceptores en la medula.....	46
Figura 14. Sistema renina angiotensina aldosterona.....	48
Figura 15. Modo de acción de los diuréticos.....	61
Figura 16. Modo de actuar delos iECA.....	62
Figura 17. Mecanismo de acción de los ARA2.....	64
Figura 18. Mecanismo de acción del óxido nítrico.....	66
Figura 19. Mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales de calcio.....	67
Figura 20. Modo de acción de los $\beta$ -bloqueantes.....	70
Figura 21. Modo de acción de los bloqueadores $\alpha$ -adrenérgicos.....	72
Figura 22. Gráfica doble recíproca.....	125

## Índice de Gráficas

Gráfica A 1. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM301 (línea azul). .....	82
Gráfica A 2. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM301 (línea azul). .....	83
Gráfica A 3. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM307 (línea azul). .....	84
Gráfica A 4. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM307 (línea azul). .....	85
Gráfica A 5. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM312 (línea azul). .....	86
Gráfica A 6. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM312 (línea azul). .....	87
Gráfica A 7. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM318 (línea azul). .....	88
Gráfica A 8. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM318 (línea azul). .....	89
Gráfica A 9. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM319 (línea azul). .....	90
Gráfica A 10. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM319 (línea azul). .....	91
Gráfica A 11. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM324 (línea azul). .....	92
Gráfica A 12. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM324 (línea azul). .....	93
Gráfica A 13. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM328 (línea azul). .....	94
Gráfica A 14. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM328 (línea azul). .....	94
Gráfica A 15. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM335 (línea azul). .....	95

Gráfica A 16. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM335 (línea azul). .....	96
Gráfica B 1. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM301. ....	82
Gráfica B 2. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM301. ....	83
Gráfica B 3. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM307. ....	84
Gráfica B 4. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM307. ....	85
Gráfica B 5. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM312. ....	86
Gráfica B 6. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM312. ....	87
Gráfica B 7. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM318. ....	88
Gráfica B 8. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM318. ....	89
Gráfica B 9. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM319. ....	90
Gráfica B 10. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM319. ....	91
Gráfica B 11. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM324. ....	93
Gráfica B 12. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM335. ....	95
Gráfica B 13. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM335. ....	96

# 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son de las principales causas de muerte a nivel mundial en la mayor parte de los países y representan el 30 por ciento<sup>(1)</sup>. Constituyen uno de los grandes retos de la medicina moderna y de la salud pública en general. Es un proceso extraordinariamente prevalente sobre todo en la sociedad occidental las cuales constituyen hoy en día la primera causa de mortalidad y morbilidad en la población<sup>(2)</sup>.

La Hipertensión Arterial (HTA) es la más frecuente afección en el mundo actual, desde hace más de dos décadas. Aunque a veces ha sido considerada una enfermedad “asintomática”, las consecuencias médicas de no tratarla se manifiestan dando lugar a un riesgo mayor de padecer alguna ECV. El tipo más frecuente de HTA es la forma primaria o esencial además del 6-8% del total de la población padece alguna forma de hipertensión<sup>(3)(4)</sup>.

Las causas que dan paso a la HTA sólo se conocen para un 10-15% de los casos y pueden ser posteriores a un tratamiento quirúrgico definitivo como la vasoconstricción arterial renal, coartación de la aorta, tumores sobre la médula suprarrenal o del tejido secretor de catecolaminas. Mientras tanto el porcentaje restante de la población hipertensa desconoce el motivo de su padecimiento pero se sabe puede estar influenciada por un sin número de desórdenes alimenticios y factores de estrés a los cuales se somete el paciente, debido a las exigencias sociales y propias ante este crecimiento desmedido de las poblaciones<sup>(5)(6)</sup>.

Según datos de la Liga Mundial de Hipertensión, el número de pacientes hipertensos aumenta y se estima que el 30% de las personas no saben que lo son, 34% toman algún medicamento para este padecimiento, mientras que el 25% ingieren fármacos pero no tienen sus niveles de presión controlados<sup>(2)</sup>.

La carga global de la enfermedad, que va de la mano de la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, es la más elevada del mundo con un costo del 30% del total del gasto en medicación a nivel mundial pero su impacto es mayor en los países pobres como México<sup>(7)</sup>.

En México la HTA es una prioridad en la cobertura y atención de salud pública debido a que afecta de 15 a 20 millones de mexicanos entre los 20 y 69 años de los cuales un 26.3% corresponde a un sector femenino y el restante corresponde al sector masculino, es una enfermedad que causa daño vascular sistémico, disminuye la calidad de vida y es de los factores de riesgo más importantes en la incidencia de ECV y cerebro-vasculares, la principal causa de muerte en México y el mundo<sup>(7)(8)</sup>.

La mortalidad cardiovascular representa el 26%, pero podría aumentar, debido a la creciente prevalencia de los factores de riesgo. El envejecimiento poblacional, bajo nivel socioeconómico, sedentarismo, obesidad, alcoholismo y tabaquismo, condicionan una alta prevalencia de HTA<sup>(2)</sup>.

De las personas que la padecen en el país, menos del 10% están controlados de manera adecuada y lo que es peor: del gasto anual de la Secretaría de Salud para su prevención y control sólo se aprovecha menos del 4% lo que representa un desastre porque se les da a los pacientes algo que no les va a servir, ya sea por una mala prescripción o por que los fármacos no son los adecuados para ellos <sup>(7)</sup>.

Como medida de prevención y tratamiento de la HTA se ha tratado de buscar medicamentos, capaces de generar una disminución de la presión arterial (PA) diastólica a largo plazo de 5-6 mmHg, mediante la disminución del gasto cardiaco (GC) y/o de la resistencia vascular periférica (RVP), teniendo como principales grupos de fármacos antihipertensivos a los diuréticos, los bloqueadores selectivos de los receptores  $\alpha_1$ , antagonistas de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, bloqueadores  $\alpha$ -centrales <sup>(9)</sup>.

Debido a esto se realizan investigaciones sobre la síntesis de fármacos que sean útiles en el tratamiento de las ECV en especial para la población Mexicana para que puedan acceder a ellos de manera más fácil, es decir que tengan menor costo y sobre todo que hayan sido desarrollados especialmente para esta población. A los fármacos nuevos se les realiza una serie de análisis para determinar si poseen algún efecto farmacológico. Uno de ellos es su

mecanismo de acción, lo que permite la identificación de su acción primaria, el sitio sobre el cual se lleva a cabo, el tipo de interacción química entre el fármaco y la célula o elemento biológico involucrado así como la secuencia de cambios bioquímicos y fisiológicos que surgen como consecuencia de la interacción del fármaco en un sistema biológico determinado (10) (11).

Este análisis se realiza empleando un método farmacológico para la identificación de receptores, el cual permite conocer y demostrar la interacción del fármaco con ellos, esto debido a su afinidad y a su actividad intrínseca, así como la sensibilidad de estos en los que el fármaco nuevo actúa, en este método podemos emplear concentraciones muy pequeñas para demostrar dicha relación (concentración-respuesta). Basado en el empleo de antagonistas y agonistas específicos en preparaciones de tejidos u órganos aislados (*in vitro*). Cabe señalar que los tejidos son mantenidos en condiciones de viabilidad (soluciones fisiológicas) que conservan su capacidad de respuesta<sup>(12)</sup>.

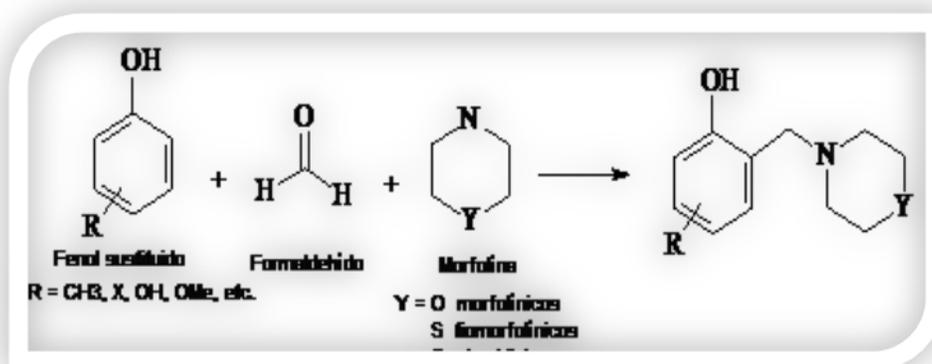
Por lo que en este estudio se pretende determinar el mecanismo de acción de los compuestos LQM300's sintetizados en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, probándose dichos compuestos sobre el sistema  $\alpha_1$ -adrenergico para establecer si es este el mecanismo por el cual producen una respuesta.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1. Compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos

El grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal (LQM), a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano, de la UNAM en la unidad de investigación de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 ha llevado a cabo el desarrollo del diseño y síntesis de diversos compuestos entre ellos los morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos<sup>(13)</sup>.

La síntesis de estos compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos, se fundamenta en la reacción química entre un fenol sustituido, un formaldehído más una molécula de morfina, tiomorfina o piperidina con lo cual se obtiene una serie de compuestos con la clave LQM (figura 1)<sup>(13)</sup>.



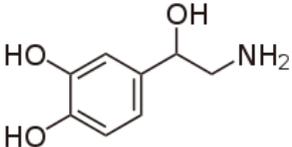
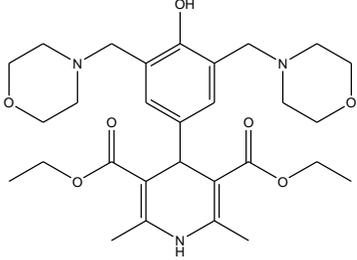
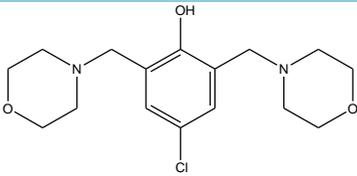
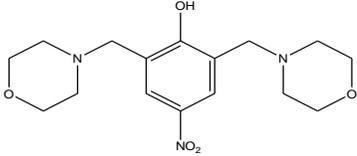
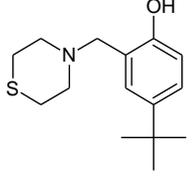
**Figura 1. Reacción de obtención de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos.**

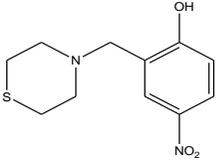
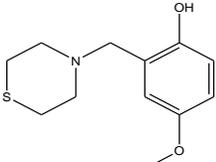
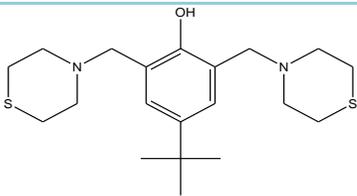
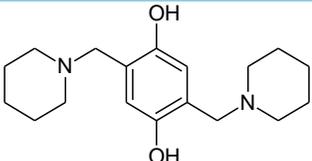
Reacción química entre un fenol sustituido (ya sea por un metilo, halógeno, hidróxido, entre otros), un formaldehído más una molécula de morfina (oxígeno incrustado en el ciclo) para obtener un compuesto morfolínico, o una molécula de tiomorfina (azufre en el ciclo) teniendo como resultado un compuesto tiomorfolínico<sup>(13)</sup>.

Los estudios de actividad biológica se llevaron a cabo en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, de la misma Institución se determinó el efecto de estos compuestos LQM300's en ratas normotensas hallándose una respuesta hipotensora, encontrándose que presentan un comportamiento antihipertensivo al ser

probados en el modelo de PA invasiva en rata SHR, los estudios han continuado utilizando modelos *in vitro* en aurícula y aorta empleándose en ambos a la Fenilefrina como agente vasoconstrictor para ver su efecto vasorrelajante; lo cual es un gran logro dentro de la investigación científica de la Institución<sup>(14)</sup>. Los compuestos evaluados durante este trabajo son los que se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación de los compuestos LQM evaluados mediante el modelo experimental *in vitro* de acuerdo a su estructura química**

Clasificación	Clave del compuesto	Nombre químico	Estructura Química
Catecolamina	NA	4-(2-Amino-1-hidroxietil) benzeno-1,2-diol	
Dimorfolínico	LQM301	4-(4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dietiléster del ácido dicarboxílico	
	LQM307	4-cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM312	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	
Tiomorfolínico	LQM318	4-tert-butil-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	

	LQM324	4-nitro-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM328	4-metoxi-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	
<b>Ditiomorfolínico</b>	LQM319	4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	
<b>Dipiperidínico</b>	LQM335	2,5-bis(piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenol	

En este trabajo se estudió la serie de compuestos diseñados en el laboratorio de química medicinal con la característica de que presentan actividad biológica, son de origen nacional y presentan menor toxicidad en comparación con los fármacos actuales<sup>(15)</sup>.

## 2.2. Farmacodinamia

La farmacodinamia, se define como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción, es decir, analiza como el fármaco se une a su molécula diana, como desencadena uno o varios mecanismos de acción y como posteriormente produce el efecto determinado. El análisis de la acción medicamentosa busca definir las interacciones químicas o físicas entre el medicamento y la célula blanco e identificar la sucesión o secuencia completa y amplitud de acciones de cada agente. La investigación en farmacodinamia permite obtener conocimientos fundamentales de la regulación bioquímica y fisiológica <sup>(16)(17)</sup>.

Uno de los aspectos más significativos de la farmacodinamia, es el estudio del mecanismo de acción de los fármacos, debido a que es muy importante conocer la manera en la que los fármacos son capaces de afectar las funciones de un sistema biológico para producir una respuesta. Puesto que para un número considerable de fármacos estos mecanismos suponen una interacción con receptores celulares <sup>(11)</sup>.

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 acción de éstos. Una gran cantidad de fármacos producen sus efectos por interacción con receptores específicos, los cuales al ser activados desencadenan distintas vías de señalización. Por lo cual los receptores se han transformado en el foco de investigación de los efectos de los fármacos y sus mecanismos de acción <sup>(18)(19)</sup>.

De tal manera que cuando se define un fármaco como una sustancia capaz de modificar la actividad celular se ésta afirmando que el fármaco no origina mecanismos o reacciones desconocidos por la célula hasta entonces, sino que se limita a estimular o a inhibir los procesos propios de la célula <sup>(20)</sup>.

### 2.2.1. Interacciones fármaco-receptor

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 farmacológicos<sup>(21)</sup>.

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 activo <sup>(21)</sup>.

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 del agonista. Existen dos tipos de antagonistas: competitivos y no competitivos<sup>(22)</sup>.

Los antagonistas competitivos se fijan reversiblemente a los receptores y tienen el efecto de diluir los receptores, de tal manera que: la respuesta máxima no disminuye. Esto refleja el hecho de que el efecto del antagonista puede ser superado mediante un aumento de la dosis 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<sup>(21)(22)</sup>.

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 ( $E_{m\acute{a}x}$ ). 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<sup>(11)(22)(23)</sup>.

Algunos antagonistas tienen una gran afinidad por los receptores o los afectan irreversiblemente inactivándolos por lo que la respuesta máxima al agonista no reaparece aunque se aumente la concentración de éste. El antagonista 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<sup>(11)(22)(23)</sup>.

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. Éstos son conocidos como antagonistas no competitivos o irreversibles. Deprime la respuesta máxima, lo cual refleja el hecho que el efecto del antagonista no puede ser superado mediante la adición de dosis mayores de agonista. Se caracteriza por un desplazamiento no paralelo de la curva de concentración-efecto original con depresión de la respuesta máxima. En la gráfica de doble recíproca se mostraría que en presencia del antagonista disminuyen tanto la actividad intrínseca como la afinidad del agonista<sup>(11)(22)(23)</sup>.

### 2.2.2. Receptores

Los fármacos se unen a un tipo de moléculas que una vez modificadas por el fármaco, originan cambios fundamentales en la actividad de la célula (equilibrio iónico, fenómenos metabólicos, entre otros) ya sea en el sentido de la estimulación o en el de inhibición. Las diversas acciones de los fármacos se producen por estas modificaciones celulares. Las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente, generándose como consecuencia de ello una modificación constante y específica en la función celular, se denominan receptores farmacológicos<sup>(20)</sup>.

Un receptor es una macromolécula blanco especializada se encuentra en la superficie o dentro de la célula misma, se une a un agente y media sus acciones farmacológicas. Su función consiste en la unión al ligando apropiado y la consecuente propagación de su señal reguladora en la célula blanco por lo cual se tienen identificadas dos de las funciones de los receptores (unirse al ligando específico y promover la respuesta efectora). El receptor reconoce su ligando (especificidad), se acopla o traduce ésta unión en una reacción por medio de un cambio conformacional o un efecto bioquímico y también coordina e integra una buena parte de la información extracelular para modular las acciones que llevará a cabo. Los efectos reguladores de un receptor pueden ejercerse en forma directa en sus objetivos celulares es decir la o las proteínas efectoras pueden ser transmitidas a blancos celulares por moléculas intermediarias que son los transductores<sup>(17)(24)</sup>.

Entre los receptores más importantes están las proteínas celulares, cuya función normal es servir de receptores de ligandos endógenos, en particular hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores. Los neurotransmisores son sustancias químicas que tras ser liberadas desde las terminaciones nerviosas, atraviesan el espacio sináptico y se fijan a receptores presinápticos y postsinápticos<sup>(17)</sup>.

### 2.2.3. Receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos

Ya que los fármacos se unen a receptores específicos, activando agonistas e inactivando antagonistas. Los sitios del receptor pueden tomar la forma de receptores de membrana (como en el caso de la mayoría de los fármacos solubles en agua y las hormonas), canales de iones, complejos de receptores, sistemas enzimáticos y otras proteínas citoplasmáticas y nucleares. Los receptores adrenérgicos están unidos a la membrana que a su vez se ligan a las catecolaminas (hormonas endógenas, A y NA, y otros fármacos sintéticos)<sup>(25)</sup>.

La unión de fármacos agonistas a la superficie extracelular de los receptores adrenérgicos, produce un cambio en la conformación del receptor, pasando de la forma inactiva a la activa. Esta conformación puede interactuar con el segundo mensajero por el sistema efector en forma directa o por vía intermediaria como las proteínas guanina nucleótico<sup>(25)</sup>.

Los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos son un grupo heterogéneo de receptores que median las acciones centrales y periféricas de las aminas adrenérgicas (catecolaminas) NA y A. Constituyen una subfamilia de receptores con siete dominios transmembranales que se acoplan a proteínas G. Se ha aceptado la existencia de dos grupos denominados  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ <sup>(26)</sup>.

Para la caracterización de estos subtipos de receptores se han empleado técnicas de clonación molecular y estudios de unión con radioligandos. El empleo de agonistas (como A, Fenilefrina, NA) y antagonistas (fentolamina) ha permitido la caracterización del perfil farmacológico de cada subtipo. Distintos agonistas que interactúan con un mismo subtipo de receptor activan con diferente intensidad las mismas vías de señalización<sup>(25)(26)</sup>.

Seis subtipos de receptores adrenérgicos han sido descritos:  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$ ,  $\alpha_{1d}$ ,  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$ ,  $\alpha_{2c}$ . No obstante, la farmacología cardiovascular todavía se basa en los dos receptores adrenérgicos clásicos<sup>(27)</sup>:

- ⊕ Receptores  $\alpha_1$
- ⊕ Receptores  $\alpha_2$

Los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos están distribuidos diferencialmente en varios tejidos y órganos de mamíferos que incluyen al humano. Entre los tejidos en que se han localizado incluyen cerebelo, corteza cerebral, hipocampo, tallo cerebral, próstata, riñón, bazo, hígado, pulmón, corazón, músculo esquelético, entre otros. Cada subtipo presenta distintos perfiles de distribución tisular, incluso distinta distribución subcelular por ejemplo el subtipo  $\alpha_{1a}$  se localiza predominantemente en el espacio intracelular y el subtipo  $\alpha_{1b}$  se encuentra principalmente en la superficie celular<sup>(26)(28)(29)</sup>.

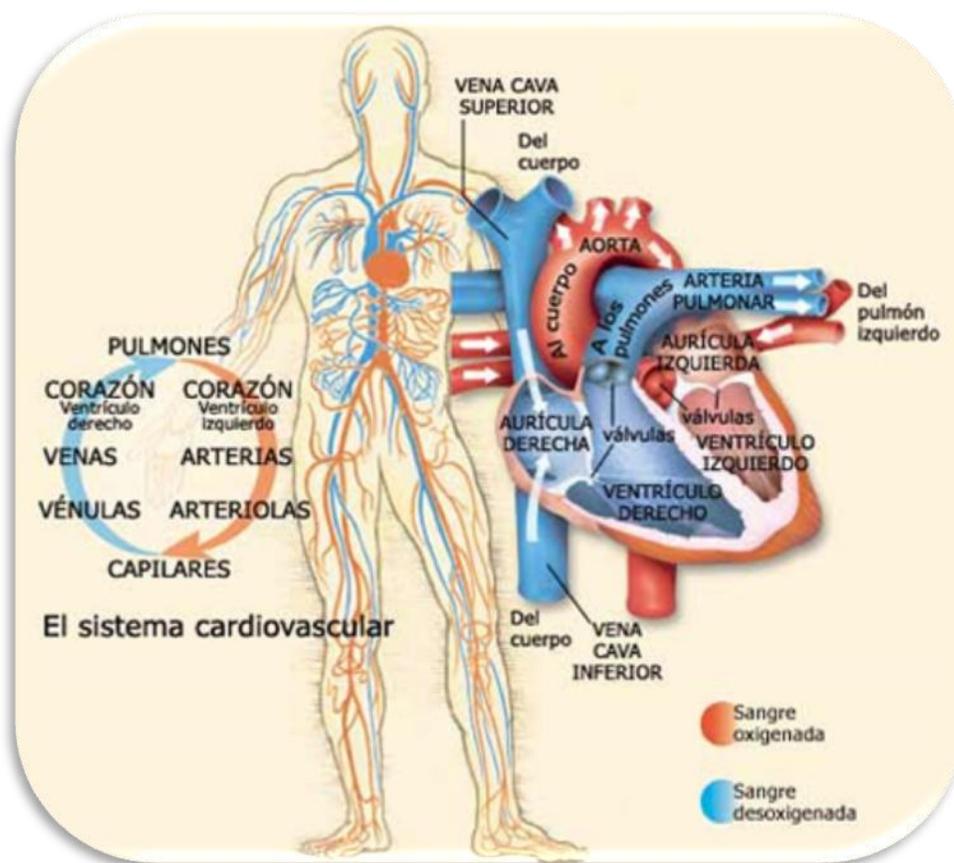
Es útil clasificar las respuestas fisiológicas por estimulación adrenérgica de acuerdo con el tipo de receptor particular, ya que muchos fármacos estimulan o inhiben en forma preferencial un solo tipo de receptor<sup>(24)</sup>.

El adrenoreceptor  $\alpha_1$  es un receptor acoplado a la proteína  $G_q$  y asociado al sistema de la fosfolipasa C, situado en la membrana celular, que provoca la formación de dos moduladores: el inositoltrifosfato ( $IP_3$ ) y el diacilglicerol (DAG). Así, la respuesta molecular se caracteriza principalmente por el aumento y la movilización de  $Ca^{2+}$  intracelular, el calcio se fija a continuación a la calmodulina, y la consecuencia de esto es una activación de la Cinasa de las Cadenas Ligeras de la Miosina (CCLM), lo cual origina una contracción del músculo liso vascular, así como el incremento en la resistencia periférica y la tensión arterial<sup>(20)(24)</sup>.

Los fármacos adrenérgicos actúan sobre los receptores que estimulan la NA o A. Algunos agentes adrenérgicos logran su efecto al activar de forma directa el receptor adrenérgico y se denominan simpaticomiméticos<sup>(24)</sup>.

## 2.3. Sistema cardiovascular

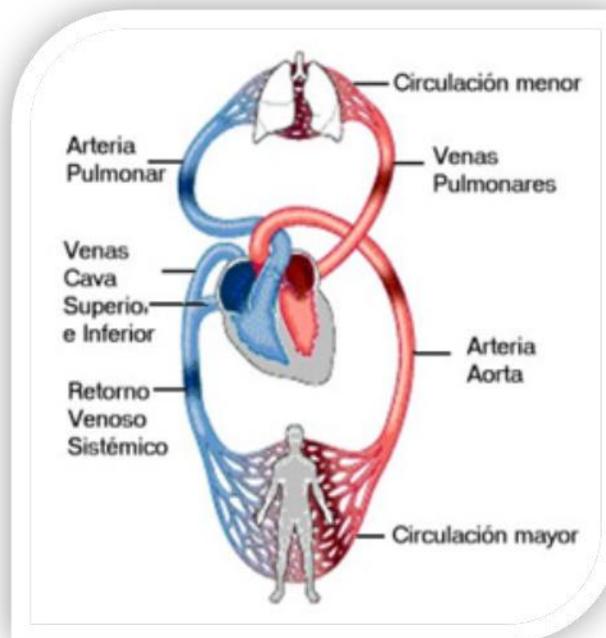
El sistema cardiovascular comprende sangre, corazón y vasos sanguíneos. Este sistema es el encargado de hacer circular la sangre por todos los tejidos del organismo, llevando el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, recogiendo dióxido de carbono y los productos derivados del metabolismo. Está formado por un órgano central, el corazón y un sistema de conductos vasculares de diferente estructura que se ramifican por todo el organismo: las arterias, venas, capilares y vasos linfáticos que distribuyen y recogen la sangre (figura 2) de todos los rincones del cuerpo<sup>(30)</sup>.



**Figura 2. Sistema cardiovascular.**

Circulación sanguínea producto del bombeo continuo que ejerce el corazón durante su ciclo cardíaco; de esta forma impulsa la sangre a todo el cuerpo a través de los vasos sanguíneos (la coloración azul indica sangre venosa y la roja oxigenada)<sup>(31)</sup>.

La circulación de la sangre se lleva a cabo gracias al trabajo del corazón y a un gradiente de presiones en cuyo mantenimiento participan él, los vasos sanguíneos, la mecánica respiratoria y el tono contráctil de los músculos esqueléticos. Para realizar un circuito completo, la sangre pasa dos veces por el corazón, una por las cavidades derechas y otra por las cavidades izquierdas. Por tanto, el aparato circulatorio se compone de dos circuitos vasculares conectados en serie: uno situado entre el corazón y los pulmones que corresponde con la llamada circulación menor o pulmonar, donde la sangre se oxigena y descarga el dióxido de carbono y otro que conecta del corazón a los tejidos periféricos y que constituye la circulación mayor o sistémica (figura 3), la sangre da la vuelta a todo el cuerpo antes de retornar al corazón<sup>(30)</sup>.

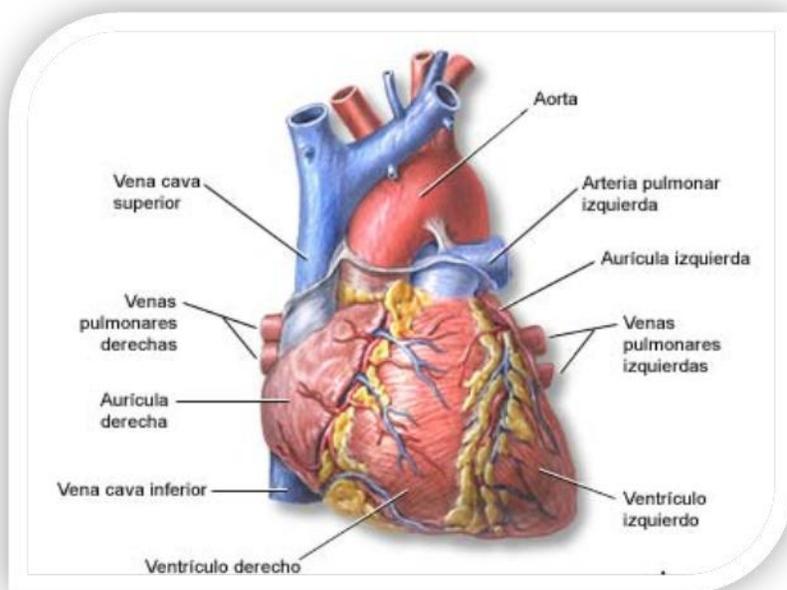


**Figura 3. Circuitos vasculares paralelos.**

Se diferencian dos circulaciones la circulación menor o pulmonar: el ventrículo derecho impulsa la sangre desaturada (sin oxígeno), a través de la arteria pulmonar, para llegar a los pulmones y oxigenarse de nuevo; circulación mayor o sistémica: la sangre oxigenada es procedente de los pulmones, es impulsada por el ventrículo izquierdo a través de la arteria aorta, para suministrar nutrientes a todo el organismo<sup>(32)</sup>.

### 2.3.1. Anatomía y fisiología del corazón

Es la bomba que hace circular a la sangre por alrededor de 100 000 km de vasos sanguíneos. Es un órgano hueco, muscular, que actúa como una bomba aspirante e impulsando la sangre a través de los vasos sanguíneos (figura 4). Pese a su enorme capacidad de bombeo, es un órgano con una estructura cónica relativamente pequeña, de tamaño casi igual al del puño de la persona: unos 12 cm de longitud, 9 cm de ancho y 6 cm de grosor máximo con una masa promedio de 250 y 300 g en mujeres y varones adultos, respectivamente<sup>(30)</sup>.

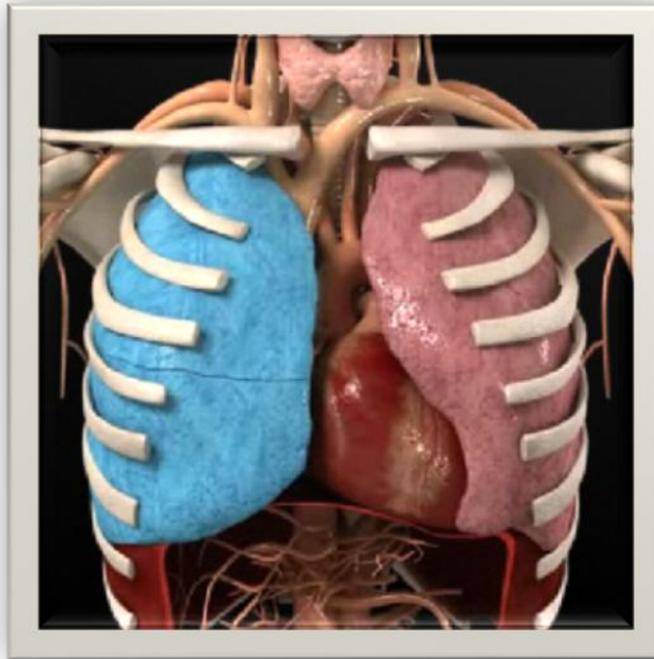


**Figura 4. Vista anterior del corazón.**

Entre las estructuras externas del corazón se encuentran los ventrículos, las aurículas, arterias y venas. Las arterias transportan la sangre desde el corazón mientras que las venas llevan la sangre al corazón. El color azul de los vasos indica que éstos transportan sangre con un contenido de oxígeno relativamente bajo y un alto contenido de dióxido de carbono. El color rojo indica que transportan sangre con un contenido de oxígeno relativamente alto y un bajo contenido de dióxido de carbono<sup>(33)</sup>.

Este recibe mensajes del cuerpo que le informa cuando bombear más o menos sangre, dependiendo de las necesidades de la persona. Cuando está en reposo bombea lo suficiente para proporcionar las menores cantidades de oxígeno requeridas por nuestro cuerpo en reposo. Cuando se realiza ejercicio o el cuerpo se encuentra con mayor actividad, el corazón bombea más rápido para obtener más oxígeno para el organismo<sup>(30)(34)</sup>.

Se encuentra situado en el mediastino, envuelto en un saco serofibroso, el pericardio, que lo separa de las estructuras adyacentes y le permite libertad de movimientos, situado entre el esternón y la columna vertebral, delimitado por la pleura que recubre los pulmones (figura 5). El pericardio impide que se desplace de su posición en el mediastino al mismo tiempo que permite libertad de movimientos suficiente para su contracción rápida y fuerte<sup>(30)(34)</sup>.



**Figura 5. Ubicación del corazón en el cuerpo humano.**

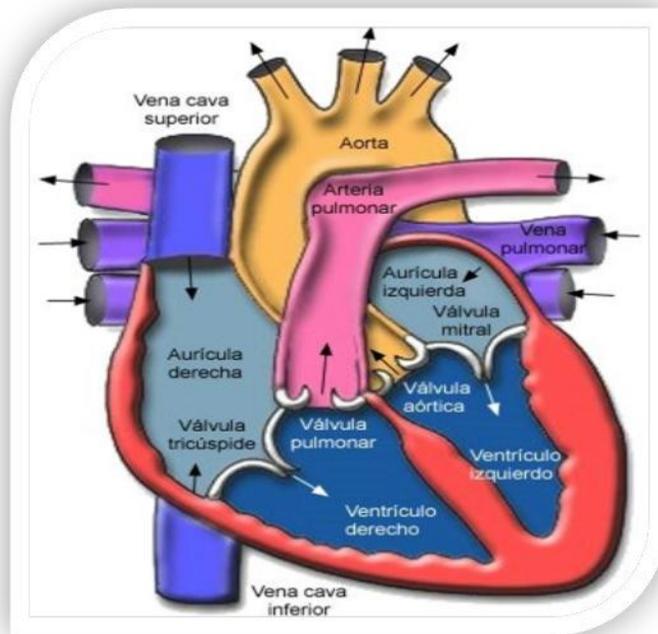
El corazón se localiza en el mediastino anterior inferior medio, entre el segundo y quinto espacio intercostal, izquierdo, está situado de forma oblicua: aproximadamente dos tercios a la izquierda del plano medio y un tercio a la derecha, tiene forma de una pirámide inclinada la cara diafragmática, sobre la que descansa la pirámide, la cara esternocostal y la cara pulmonar hacia la izquierda<sup>(35)</sup>.

La pared del corazón se forma con tres capas epicardio (la externa), miocardio (intermedia) y endocardio (interna)<sup>(30)(34)</sup>.

- ⊕ Epicardio, es la capa externa transparente y delgada de la pared cardiaca. Se compone de mesotelio y tejido conectivo delgado, que confiere textura lisa y resbaladiza a la superficie externa del corazón
- ⊕ Miocardio, es musculo cardiaco 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

- ⊕ Endocardio, consta de endotelio delgado que recubre una capa, también delgada, de tejido conectivo. Constituye un revestimiento liso de las cavidades y válvulas cardíacas. El endocardio guarda continuidad con el endotelio de revestimiento de los grandes vasos torácicos que llegan o nacen de éste

Consta de cuatro cavidades, dos posterosuperiores, las aurículas o atrios, derecha e izquierda y dos anteroinferiores, los ventrículos derecho e izquierdo. Cada aurícula comunica con el ventrículo del mismo lado a través del orificio aurículo-ventricular, ocupado por un sistema valvular (figura 6). Las válvulas cardíacas se componen de tejido conectivo denso con recubrimiento de endocardio. En la superficie anterior de cada aurícula se observa una estructura arrugada a manera de bolsa, la orejuela. Cada orejuela incrementa levemente la capacidad de la aurícula, de modo que ésta reciba un mayor volumen de sangre<sup>(30)(34)</sup>.



**Figura 6. Anatomía del corazón.**

El corazón consta de cuatro cavidades, dos superiores o aurícula y dos inferiores o ventrículos. Las aurículas reciben la sangre del sistema venoso, pasan a los ventrículos y desde ahí salen a la circulación arterial. La aurícula derecha y el ventrículo derecho forman lo que clásicamente se denomina el corazón derecho <sup>(36)</sup>.

La frecuencia e intensidad de los latidos cardiacos están sujetas a un control nervioso a través de una serie de reflejos que los aceleran o disminuyen. Sin embargo, el impulso de la contracción no depende de los estímulos nerviosos externos sino que se origina en el propio

músculo cardiaco. El responsable de iniciar el latido cardiaco es una pequeña fracción de tejido especializado inmerso en la pared de la aurícula derecha, el nodo o el nódulo sinusal<sup>(30)(34)</sup>.

La actividad del corazón consiste en la alternancia sucesiva de movimientos de contracción llamado sístole y movimientos de relajación llamado diástole de las paredes musculares de las aurículas y ventrículos. Las aurículas son las cavidades que reciben la sangre que llega al corazón y los ventrículos la expulsan. La aurícula derecha (AD) recibe sangre sin oxígeno procedente de todo el cuerpo y la envía al ventrículo derecho (VD) que a través del tronco de la arteria pulmonar la proyecta hacia los pulmones. Una vez oxigenada la sangre regresa al corazón mediante venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda (AI). El ventrículo izquierdo (VI) recibe la sangre oxigenada desde la AI y la impulsa hacia todos los tejidos (figura 7) a través de la arteria aorta<sup>(30)(34)</sup>.

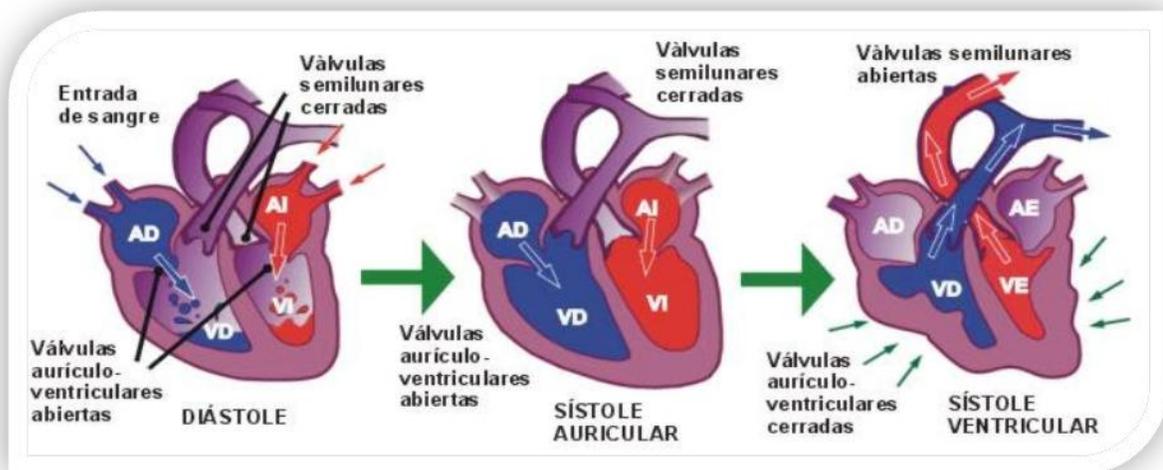


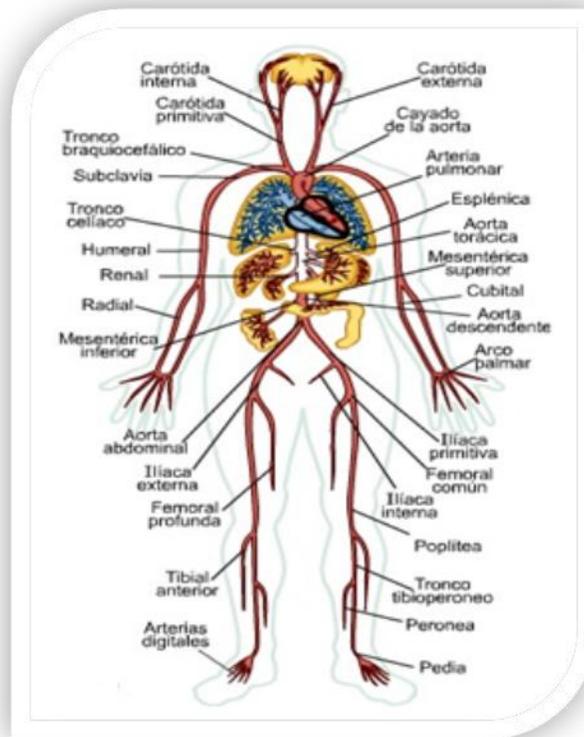
Figura 7. Ciclo cardíaco<sup>(37)</sup>. La explicación de la figura esta en el texto.

### 2.3.2. Anatomía y fisiología de los vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos forman un sistema de conductos cerrados que llevan la sangre que bombea el corazón a los tejidos del cuerpo y luego la regresan a la válvula cardiaca. Los vasos sanguíneos mayores, es el llamado sistema arterial (figura 8) el cual está constituido por las arterias. Por este sistema se distribuye la totalidad de la sangre oxigenada, encargada de nutrir y mantener en buenas condiciones el organismo<sup>(32)(34)</sup>.

Las arterias son los vasos sanguíneos más gruesos y elásticos con paredes musculares que se contraen para mantener el movimiento de la sangre del corazón a través de todo el cuerpo. En la circulación sistémica, la sangre rica en oxígeno es expulsada del corazón a la aorta. Dos arterias coronarias se ramifican en el inicio de la aorta y se dividen en una red de arterias más pequeñas que proporcionan oxígeno y nutrición a los músculos del cuerpo<sup>(34)(38)</sup>.

Otra gran arteria del cuerpo, es la arteria pulmonar la cual transporta sangre con poco oxígeno, ésta va desde el VD y se divide en ramas derecha e izquierda en su camino a los pulmones donde la sangre toma oxígeno<sup>(34)(38)</sup>.



**Figura 8. Sistema arterial corporal humano.**

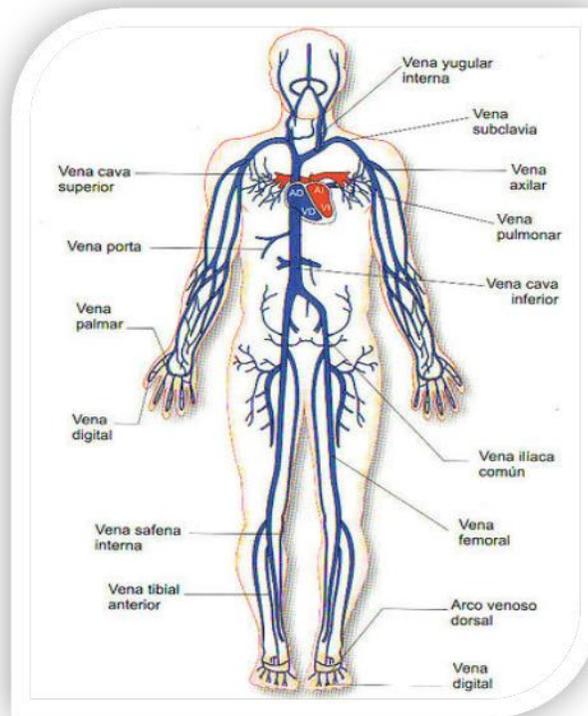
Esta constituido por los vasos sanguíneos del cuerpo, las arterias, por este sistema pasa la totalidad de la sangre oxigenada para nutrir al cuerpo y mantenerlo en buena condición. La sangre no circula con ritmo constante en todas las partes del organismo. Varía de acuerdo con la cantidad de sangre que requieren ciertos tejidos en un momento dado <sup>(39)</sup>.

Las arterias se dividen en tres tipos según el tamaño y las características de la túnica media <sup>(34)(38)</sup>:

- ⊕ Grandes arterias o arterias elásticas
- ⊕ Arterias medianas o musculares
- ⊕ Arterias pequeñas y arteriolas

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 tienen sus propios vasos, los vasa vasorum (literalmente, vasculatura de los vasos) dentro de sus paredes <sup>(34)(38)</sup>.

La pared de las arterias tiene tres capas o tunicas: interna, intermedia y externa. La capa más 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. En condiciones normales, es el único tejido que tiene contacto con la sangre. La íntima es la más cercana a la luz o espacio interno de los vasos a través del cual fluye la sangre. La capa intermedia o túnica media por lo regular es la más gruesa y consta de fibras elásticas, las arterias suelen tener alta distensibilidad, lo cual significa que su pared se estira o expande sin desgarrarse en respuesta a pequeños incrementos de presión. La capa o túnica externa se compone principalmente de fibras elásticas y de colágeno. En las arterias musculares hay una lámina elástica externa que separa las tunicas externa y media<sup>(34)(38)</sup>.



**Figura 9. Sistema venoso corporal humano.**

Consta de vasos sanguíneos, las venas, las cuales conducen la sangre desde los capilares al corazón, estas se caracterizan porque contienen sangre desoxigenada, transportan dióxido de carbono y desechos metabólicos procedentes de los tejidos<sup>(40)</sup>.

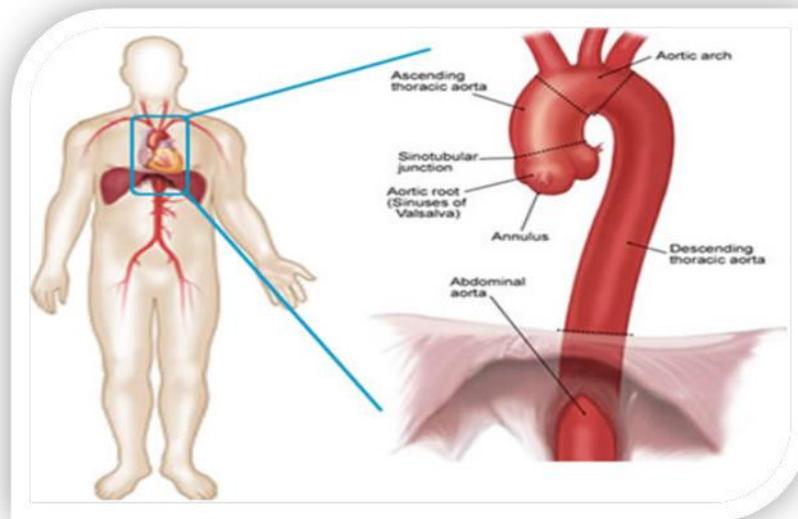
Las venas (figura 9) son vasos de paredes delgadas y poco elásticas que recogen la sangre y la devuelven al corazón las cuales desembocan en las aurículas. En la AD desemboca la vena cava superior formada por las yugulares que vienen de la cabeza y las subclavias que proceden de los miembros superiores y la cava inferior a la que van las Ilíacas que vienen de las piernas, las renales de los riñones y la suprahepática del hígado <sup>(34)(38)</sup>.

### 2.3.2.1. Arteria aorta

La aorta es la principal arteria del organismo, es el tronco del sistema arterial, encargada de distribuir la sangre desde el corazón hacia los tejidos. Ésta nace a la salida del VI se dirige hacia arriba a la izquierda y adelante, después de un corto trayecto se vuelve hacia atrás para formar una curva (cayado), desciende a lo largo de la columna vertebral, atraviesa el músculo diafragma y alcanza la región abdominal para dividirse a nivel de la cuarta vértebra lumbar

en las ramas terminales llamadas arterias ilíacas primitivas derecha e izquierda y sacra media. La aorta recibe diferentes nombres según por donde pasa <sup>(41)</sup> <sup>(42)</sup>.

La porción ascendente de la aorta es corta y se forma en el VI presenta una válvula (llamada aortica) con tres válvulas que evita el reflujo sanguíneo después del latido. En la válvula derecha e izquierda hallamos unos pequeños orificios que corresponden con las arterias coronarias izquierda y derecha para la irrigación del miocardio, de igual manera esta porción es corta y sigue inmediatamente con el arco de la aorta, que describe una curva y se sitúa a la izquierda de los cuerpos vertebrales. Del arco aórtico se originan el tronco braquiocefálico, las arterias clavia y carótida común izquierdas que se encargan de la irrigación de los miembros superiores, cuello y cabeza <sup>(41)</sup> <sup>(42)</sup>.



**Figura 10. Localización y partes de la aorta en el cuerpo humano.**

La aorta es la principal arteria del cuerpo humano, da origen a todas las arterias del sistema circulatorio excepto las arterias pulmonares, que nacen en el ventrículo derecho del corazón, su función es transportar y distribuir sangre rica en oxígeno <sup>(43)</sup>.

Después de describir el arco, a nivel de la cuarta vertebra, empieza la porción de la aorta, en la que diferenciamos una porción torácica (por encima del diafragma) y una porción abdominal (figura 10) (por debajo del diafragma) <sup>(41)</sup> <sup>(42)</sup>.

La porción torácica de la aorta descendente sigue situándose ligeramente a la izquierda de la línea media, al lado de los cuerpos vertebrales, en el mediastino posterior. En la porción de

ramas viscerales bronquiales, esofágicas, pericardicas y mediastínicas. Así mismo, las arterias intercostales posteriores que se originan en la pared posteriolateral de la aorta y se distribuyen por los espacios intercostales. De las arterias intercostales se forman diferentes colaterales, la primera que encontramos es la rama dorsal que se dirige hacia el dorso del tronco para irrigar la musculatura y la piel, mediante un ramo cutáneo medial y otro lateral. De la rama dorsal se desprenden ramas espinales que se distribuyen por las vértebras y médula espinal. Las arterias intercostales posteriores discurren entre los músculos intercostales interno e íntimo en un paquete vasculonervioso <sup>(41)</sup> <sup>(42)</sup>.

La pared de la arteria aorta tiene tres capas o tunicas: íntima, media y adventicia (figura 11). La capa más interna es la túnica íntima, está compuesta por el endotelio, su lámina basal y una capa delgada de tejido conjuntivo laxo con fibrocitos, algunas células musculares lisas y fibras de colágeno finas. La capa media está compuesta por muchas láminas o membranas fenestradas de elastina (50 en la aorta torácica y 30 en la aorta abdominal) entre las que se ubican células musculares lisas de disposición más o menos circular así como fibrillas colágenas y proteoglucanos. La capa adventicia es relativamente delgada y está compuesta por fibroblastos, fibras colágenas de trayecto principalmente longitudinal y una red laxa de fibras elásticas <sup>(41)</sup> <sup>(42)</sup>.

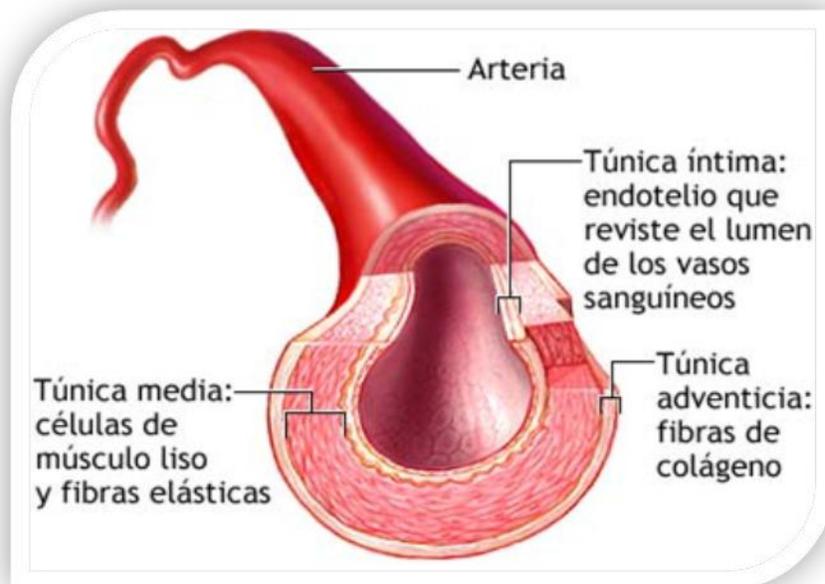


Figura 11. Corte transversal de la arteria aorta<sup>(44)</sup>La explicación de esta imagen se encuentra en el texto

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 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. Esta reducción del diámetro vascular se denomina vasoconstricción. En contraste, al disminuir la estimulación simpática o en presencia de ciertas sustancias (como el óxido nítrico, potasio y ácido láctico) se relajan las fibras de músculo liso. Ello hace que se incremente el diámetro de los vasos, fenómeno llamado vasodilatación. Además, el daño a las arterias o arteriolas provoca que se contraiga su músculo liso y se produzca el espasmo vascular o vasoespasmo. Éste limita el flujo sanguíneo por el vaso dañado y ayuda a reducir la pérdida de sangre cuando el conducto es de pequeño calibre<sup>(30)(34)</sup>.

### 2.3.3. Presión arterial

La PA 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, cercanas al corazón, esta presión va disminuyendo hasta que llega a los vasos más pequeños. En condiciones de reposo, en adultos jóvenes y sanos es de unos 120 mm Hg durante la sístole (contracción), mientras que desciende a unos 80 mm Hg con la diástole (relajación). La PA es el producto del GC por la RVP:  $PA = GC \times RVP$ <sup>(34)(45)</sup>

La presión arterial media (PAM) es la presión promedio medida sobre un ciclo cardíaco completo. No se trata de una media aritmética, está relacionado con la capacidad de perfundir todos los tejidos del cuerpo. La forma sencilla de calcularla es:

$$PAM = PAD + \frac{PAS - PAD}{3}$$
<sup>(46)</sup>

El GC es el volumen de sangre que expulsa cada minuto el VI en la aorta o en su defecto el VD en el tronco de la arteria pulmonar. Si el GC aumenta al hacerlo el volumen sistólico o la

frecuencia cardiaca, la PAM también lo hace siempre y cuando la RVP permanezca estable. De igual modo, la caída del GC reduce la presión sanguínea si la RVP no se modifica<sup>(34)(45)</sup>.

La PA tiene dos componentes<sup>(34)</sup>:

- ⊕ Presión arterial sistólica (PAS): corresponde al valor máximo de la PA en sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos
- ⊕ Presión arterial diastólica (PAD): corresponde al valor mínimo de la PA cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardíacos. Depende fundamentalmente de la RVP. Se refiere al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias es decir el efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso

Cuando se expresa la PA, se escriben 2 números separados por un guión, donde el primero es la PAS o presión máxima y es segundo es la PAD o presión mínima. La presión de pulso es la diferencia entre la PAS y la PAD<sup>(34)</sup>.

La PA está condicionada por los siguientes factores<sup>(45)(47)</sup>:

- ⊕ Depende del volumen o de la cantidad de sangre contenida en el sistema circulatorio, de la intensidad de la contracción del músculo cardíaco y de la resistencia que las arterias ejercen al desplazamiento de la sangre que depende del mayor o menor diámetro de la luz o abertura
- ⊕ La PA es un mecanismo en perfecto equilibrio, que intenta mantener la irrigación de los diversos órganos del cuerpo por lo que es imprescindible para que la sangre avance por el sistema circulatorio

La PAS viene determinada preferentemente por el volumen sistólico y por la elasticidad de la aorta. Así pues cualquier alteración de uno de estos parámetros provocará una HTA con predominio sistólico. La PAD es definida por las resistencias periféricas. Cualquier momento de éstas reflejará una subida de la PAD que constituye la auténtica y verdadera HTA<sup>(48)(49)</sup>.

La PA no siempre es la misma a lo largo del día se van produciendo aumentos y descensos normales dependiendo de la actividad que se realice o del estado efectivo en que se encuentre

el organismo. Una serie de circunstancias como lo son el ejercicio, frío, estrés, dolor y miedo pueden producir un aumento temporal de la PA, mientras que el sueño y el descanso producen un descenso de la misma<sup>(45)(49)</sup>.

Los principales factores de estas variaciones son<sup>(45)</sup>:

- ⊕ Edad y sexo: la PA es mayor en varones jóvenes que en mujeres pero a partir de los 50 años las mujeres tienden a presentar valores de PA más elevadas esto es por la distensibilidad de las paredes arteriales; en el lactante y en los niños es más baja
- ⊕ Digestión: la presión puede aumentar de 6 a 8 mm Hg durante la hora siguiente a la ingestión de comida
- ⊕ Sueño: en el curso del sueño profundo la presión disminuye de entre 15 y 30 mm Hg
- ⊕ Embarazo: existe un descenso de la PA

#### 2.3.4. Mecanismos reguladores de la presión arterial

Una vez mencionados los factores en los que la PA se ve incrementada, es preciso estudiar en que forma el organismo logra mantener bajo valores normales la PA, existen varios factores implicados en la regulación de esta<sup>(38)</sup>.

La PAM representa la fuerza impulsora de la sangre a través de los vasos. Existen precisos mecanismos de control, intrínsecos y extrínsecos, tendentes a mantenerla en valores normales es decir lo suficientemente altos para asegurar la correcta irrigación de los tejidos y posibilitar la función renal pero sin que suponga sobrecarga excesiva para la función cardíaca o la integridad vascular<sup>(50)</sup>.

La regulación de la PA incluye mecanismos a corto y largo plazo. A corto plazo son reflejos neurales que dan lugar a respuestas correctoras rápidas e instantáneas, mediadas por las fibras musculares cardíacas y vasculares, responden ante cambios crónicos de la PAM y se basan esencialmente en el ajuste del volumen sanguíneo (VS), en los que tiene una gran importancia la función renal<sup>(50)</sup>.

Son mecanismos a corto plazo las respuestas reflejas provocadas por los barorreceptores arteriales (eficaces entre los valores de PA de 60 y 200 mmHg) y de baja presión, quimiorreceptores (entre 40 y 100 mmHg) y por la isquemia cerebral (entre 15 y 5 mmHg). La respuesta se inicia en segundos pero se atenúa si el cambio persiste en pocos días por los procesos de adaptación sensorial o efectora<sup>(50)</sup>.

Los barorreceptores son sensibles al estiramiento que se encuentran en las grandes arterias de la región torácica y cervical, en mayor cantidad en dilataciones en el inicio de las arterias carótidas internas, los dos senos carotídeos y en el cayado aórtico. También se encuentran en otros vasos como la arteria pulmonar. Las fibras aferentes de los barorreceptores carotídeos llegan al sistema nervioso central (SNC) a través del nervio glossofaríngeo y los del cayado aórtico por el nervio vago<sup>(50)</sup>.

El control reflejo de la PA se localiza en el bulbo raquídeo. Los barorreceptores de la arteria carótida y la aorta controlan la PA y disparan el reflejo barorreceptor. Los estímulos eferentes que se originan en el centro de control cardiovascular bulbar se dirigen al corazón, grandes vasos y arteriolas eferentes del riñón. Los denominados de alta presión están localizados en el seno carotídeo y cayado aórtico, los denominados de baja presión se encuentran en arteria pulmonar y ambas aurículas; los de tipo mixto, expuestos a altas y bajas presiones se localizan en el VI. Estos barorreceptores responden a la distensión de la pared vascular con aumento de la frecuencia de descarga de hormonas reguladoras de la PA<sup>(38)(51)</sup>.

El aumento de la actividad simpática incrementa la FC y la fuerza de contracción. El incremento de la actividad parasimpática reduce la FC. La llegada de mayor cantidad de estímulos simpáticos a las arteriolas produce vasoconstricción. Las arteriolas no están sujetas a un control parasimpático significativo<sup>(51)</sup>.

El sistema de control arterial barorreceptor-reflejos es también llamado presorreceptores. Un aumento de la presión hace que los barorreceptores transmitan señales hacia el SNC y a su vez otras señales lleguen a la circulación para disminuir nuevamente la PA hasta valores normales. La función cardiovascular se puede modificar a través de estímulos aferentes

procedentes de centros encefálicos superiores y del centro de control respiratorio del bulbo raquídeo<sup>(38)(51)</sup>.

Los barorreceptores responden mucho mejor a cambios de presión que a presiones estacionarias, que llegan a producir adaptaciones. La respuesta fásico-tónica de barorrecepción incluye un componente sensible a la velocidad de cambio (que es asimétrico y responde mejor a aumentos de presión que a descensos) y otro proporcional al estiramiento instantáneo, informando así tanto de la presión diferencial o de pulso como de la PAM. Un incremento de la presión de pulso (aunque la PAM se mantenga constante) aumenta la descarga de los barorreceptores. El número de impulsos aumenta incluso durante la sístole y disminuye durante la diástole. Responde más a una presión que sube que a una presión estacionaria. Los impulsos barorreceptores inhiben el centro simpático del bulbo y excitan el centro vagal, el efecto es<sup>(38) (51)</sup>:

- ⊕ Vasodilatación en toda la circulación periférica
- ⊕ Disminución de la FC y la fuerza de contracción

Por lo tanto, la excitación de los barorreceptores por presión en las arterias origina por vía refleja una disminución de la PA. La presión baja tiene efectos opuestos y por vía refleja aumenta la PA a valores normales <sup>(38)</sup>.

Estos reflejos depresores conforman un mecanismo de retroalimentación negativa que tiende continuamente a amortiguar los cambios de PA. La respuesta se produce en 1-2 segundos ante una modificación de la PA y la compensación llega en unos 30 segundos<sup>(50)</sup>.

El aumento de la presión es detectado por los barorreceptores y como resultado se produce el aumento de la frecuencia de potenciales de acción. La información codificada en frecuencia llega pasando por el Núcleo del Tracto Solitario (NTS) al centro de control cardiovascular donde es integrada. Si la PA sube la respuesta incluye<sup>(50)</sup>:

- ⊕ Reducción de la actividad simpática sobre los vasos: inhibe la actividad tónica vasoconstrictora (menor constricción arteriolar) por lo que se produce vasodilatación que conduce a la disminución de la resistencia periférica total (RPT) y de la PA

- ⊕ Reducción de la actividad simpática sobre el corazón: disminuye la contractilidad ( $\downarrow$ VS) y actúa sobre el nodo sinoauricular (SA), disminuye la FC, efecto que produce la disminución del GC (ya que  $GC=VS \times FC$ ) y tiende a llevar la PA a valores normales
- ⊕ Aumento de la actividad parasimpática sobre el nodo SA, disminuyendo la FC

Una vez que la PA vuelve a valores normales, la actividad de los barorreceptores recupera su nivel tónico. Si se produce una disminución de la PA, es detectada por los barorreceptores y la respuesta desde el centro cardiorregulador es la siguiente<sup>(50)</sup>:

- ⊕ Disminución de la actividad parasimpática sobre el corazón y un aumento de la simpática, lo que implica un aumento de la FC y del VS
- ⊕ Desde el centro vasomotor se aumenta la actividad simpática sobre los vasos que produce vasoconstricción y aumento de la RPT. Venoconstricción que desplaza la sangre del sistema digestivo e hígado a las venas y se incrementa la presión venosa central (PVC)

Los componentes neurohormonales del reflejo frente a la disminución de la PA son (figura 12)<sup>(50)</sup>:

- ⊕ La médula adrenal secreta adrenalina (A) como resultado del aumento de actividad simpática, lo que produce un aumento de la FC, el VS, vasoconstricción y el aumento de la RPT
- ⊕ Se produce en pocos minutos la secreción por la neurohipófisis de vasopresina que además de vasoconstricción, produce antidiuresis
- ⊕ Las fibras eferentes simpáticas renales aumentan la secreción renal de renina, lo que con lleva el aumento sanguíneo de angiotensina II que es un potente vasoconstrictor arteriolar

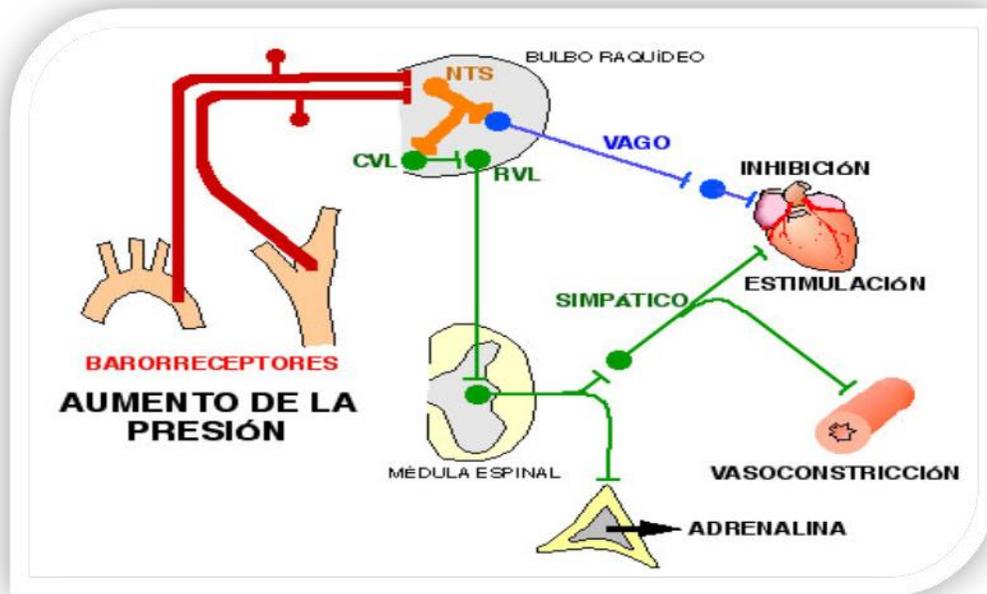


Figura 12. Reflejo barorreceptor (52) Los puntos anteriores son referentes a este imagen

Podría decirse que el sistema barorreceptor, cumple una función amortiguadora ya que se opone a los aumentos y disminuciones de la PA por eso los nervios barorreceptores reciben el nombre de nervios amortiguadores o buffer. El sistema barorreceptor disminuye los cambios de PA hasta aproximadamente la tercera parte de lo que sería si tal sistema no existiera<sup>(38)</sup>.

El sistema tiene implicancia también en los cambios posturales. Este sistema se encarga de mantener la PA relativamente constante cuando una persona se sienta o se pone de pie, después de haber estado cierto tiempo acostado. Al ponerse de pie, la PA de la cabeza y las partes altas del cuerpo tienden a disminuir, esto podría causar pérdida del conocimiento. Esto desencadena un reflejo inmediato que produce una descarga simpática por todo el cuerpo esto reduce al mínimo la disminución de presión en cabeza y parte alta del cuerpo. La disminución de la PA cuando la persona separa se denomina hipotensión ortostática<sup>(38)(50)</sup>.

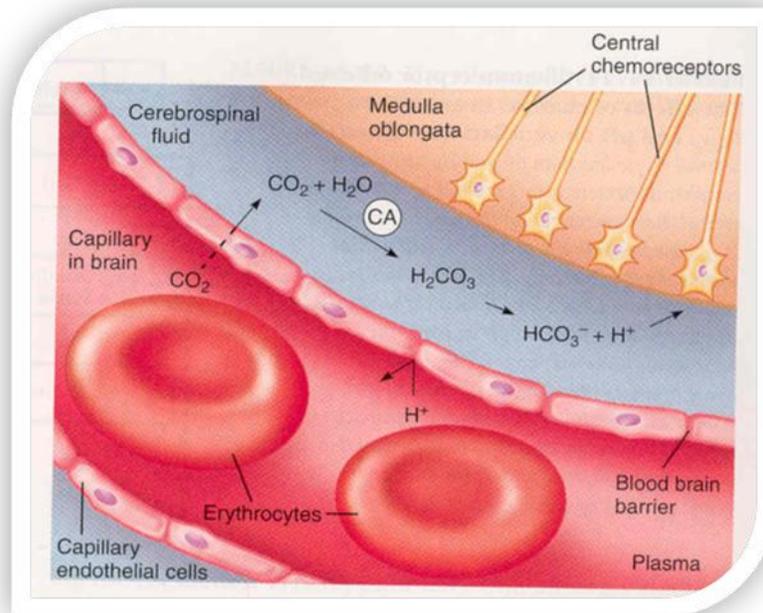
Estos reflejos son muy eficaces para el control a corto plazo (de segundos a horas como es situaciones de ejercicio, cambios posturales) pero la adaptación de los receptores (reajuste del reflejo en el SNC) hace que carezca de importancia como mecanismo que controla la PA a largo plazo. El reflejo barorreceptor se adapta en 1-2 días a la PA existente. Por tanto, si la

PAM se mantiene alta, por ejemplo en HTA sostenida, los barorreceptores dejan de iniciar la disminución del GC y de la RPT; se produce un reajuste del set point del reflejo en el SNC y la menor sensibilidad de los barorreceptores que ya no perciben la presión elevada como anormal y en lugar de corregirla la mantienen. El reflejo barorreceptor es la primera línea de defensa para el mantenimiento de la PA normal aunque no es de utilidad a largo plazo<sup>(50)(51)</sup>.

Los mecanismos a medio plazo requieren minutos y se desarrollan por completo en días; incluyen procesos intrínsecos como los desplazamientos de volumen entre la sangre y el líquido intersticial al variar la presión capilar (en relación con la arteria) y los fenómenos de adaptabilidad retardada de las paredes vasculares y extrínsecos mediados por sistema renina-angiotensina <sup>(50)(51)</sup>.

A largo plazo, la regulación se ejerce sobre el volumen extracelular y por tanto sobre el grado de repleción y capacidad del sistema circulatorio. Son mecanismos que tardan horas en manifestarse y resultan eficaces tras varios días que incluyen: la variación compensatoria del volumen de orina eliminado por el riñón en relación con los cambios de PA; el efecto de la hormona antidiurética (ADH) en respuesta a los cambios de estimulación de los receptores atriales de volumen y la acción de la aldosterona en relación con el sistema renina angiotensina <sup>(50)(51)</sup>.

Los quimiorreceptores (figura 13) están próximos a los barorreceptores se encuentran receptores sensibles sobre todo a la elevación de la presión del dióxido de carbono y a los descensos de la presión de oxígeno y del pH ( $\uparrow$   $[H^+]$ ). Son zonas muy vascularizadas en donde se encuentran las terminaciones nerviosas que se mantienen en estrecho contacto con la sangre arterial. Se denominan cuerpos carotídeos y cuerpos aórticos, y sus aferencias cursan por los nervios glossofaríngeo y vago respectivamente. Cuando la presión del oxígeno es baja, la presión del dióxido de carbono así como la  $[H^+]$  son altas, el flujo en los cuerpos es muy bajo o nulo, se produce un descenso de la PA (por debajo de 80 mmHg) y aumenta la frecuencia de disparo de estos receptores. Las aferencias excitan al centro de control cardiovascular bulbar, provocando aumento reflejo (reflejo quimiorreceptor) de la PA (por vasoconstricción y aumento del GC) <sup>(50)(51)</sup>.



**Figura 13. Activación de los quimiorreceptores en la medula.**

Los quimiorreceptores responden mejor a los cambios en el pH en el líquido cerebrospinal. Sin embargo los iones hidrogeno no pueden cruzar la barrera hematoencefalica. El dióxido de carbono en la sangre difunde en el líquido cerebrospinal, donde pasa a ser ácido carbónico el cual se disocia en bicarbonato y a iones hidrogeno, entonces estos iones pueden activar los quimiorreceptores<sup>(53)</sup>.

La regulación humoral de la presión puede estar normalizada por sustancias como hormonas o iones que se encuentran en los líquidos corporales. Las catecolaminas adrenalina y noradrenalina presentan importantes efectos en la fisiología cardiovascular. La NA es el principal neurotransmisor simpático y la adrenalina (A) es el producto de la secreción predominante de la médula adrenal, inervada por fibras preganglionares simpáticas, de modo que la estimulación simpática produce vasoconstricción por vía nerviosa y liberación de A. Los receptores adrenérgicos son de los tipos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  cuya interacción con las catecolaminas deriva en vasoconstricción y vasodilatación respectivamente<sup>(50)(51)</sup>.

Tabla 2. Localización e interacción de los adrenorreceptores con las catecolaminas

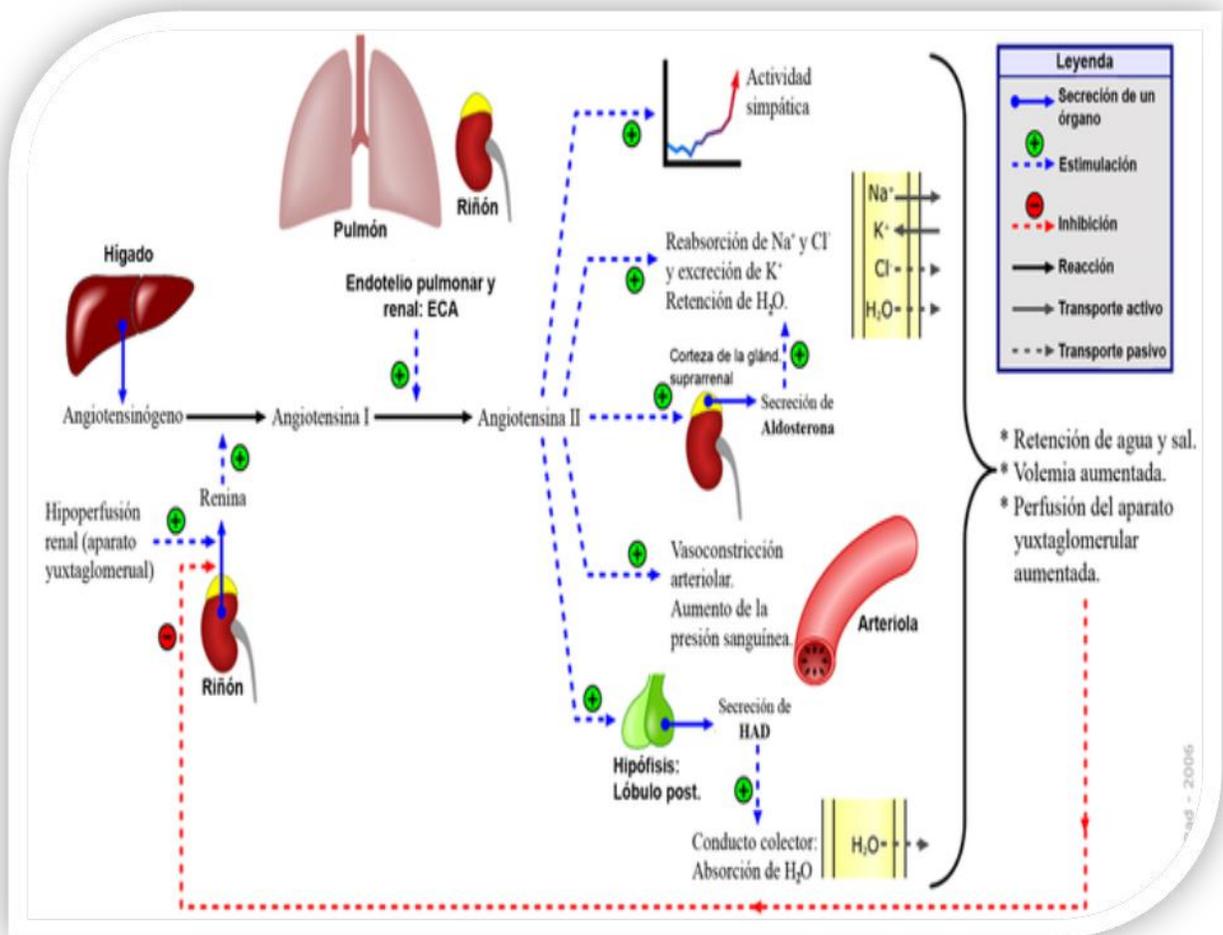
$\alpha_1$	Músculo liso de las arterias y venas (todos los órganos)	Vasoconstricción	NA desde postganglionares simpáticas
$\alpha_2$	Varicosidades simpáticas SNC	Inhibición de la liberación de NA	
$\beta_1$	Nódulo SA Nódulo auriculoventricular (AV) y fibras de Purkinje	Aumento de la FC, de la velocidad de conducción y contractilidad Aumento de la velocidad de conducción	
$\beta_2$	Músculo liso de arterias y venas (coronarias y músculo esquelético)	Relajación	Desde la médula suprarrenal

La NA se une casi exclusivamente con receptores  $\alpha$  mientras que la A, puede unirse a  $\alpha$  y  $\beta$ , pero la unión con los  $\alpha$  requiere concentraciones altas de la hormona, superiores a las normales circulantes. Los vasos del tejido muscular esquelético contienen ambos tipos de receptores pero lo normal es que predominen los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , constituyendo una excepción los vasos coronarios y los del hígado, en los que predominan los  $\beta$ . La liberación fisiológica de A refuerza débilmente la vasoconstricción de origen simpático, provoca vasodilatación en el músculo, corazón e hígado y aumenta además la frecuencia cardíaca y la energía de la contracción cardíaca (receptores  $\beta_1$ )<sup>(50)(51)</sup>.

El sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) (figura 14) es un sistema hormonal que ayuda a regular a largo plazo la PA y el VS. La renina es una enzima proteolítica aspartilproteasa que es sintetizada, almacenada y secretada por las células modificadas del músculo liso de las arteriolas eferentes del aparato yuxtaglomerular<sup>(38)(50)(51)</sup>.

El SRAA se activa como reacción a una disminución de la PAM. La renina aumenta por disminución de la presión renal, depleción sódica en el tubo distal, aumento de la actividad  $\beta$ -adrenérgica y las prostaglandinas (PG); inhibe la formación de esta enzima, el potasio que se consume en la dieta, vasopresina y angiotensina II por un mecanismo de retroalimentación negativa. A través de una  $\alpha$ -2-globulina que se sintetiza en el hígado se genera el decapeptido angiotensina I que por medio de la ECA fijada a las células del

endotelio vascular sobre todo en pulmón, se transforma en angiotensina II octapeptido que tiene las acciones de vasoconstricción arterial, aumenta la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal y en bajas dosis retiene sal y agua con descenso del flujo plasmático renal y a grandes dosis genera un aumento de excreción de sodio y agua, estimula el centro de la sed y la secreción de ACTH y ADH, desarrollo de hipertrofia del VI y aumento del tono adrenérgico periférico a través del hipotálamo. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio e iones hidrogeno por el riñón, contribuyendo a la regulación de la volemia y del metabolismo del potasio por lo que desempeña un papel importante en la elevación de la PA<sup>(38)</sup> (50).



**Figura 14. Sistema renina angiotensina aldosterona.**

La activación se inicia por baja presión de perfusión en el aparato yuxtglomerular por lo cual hay un aumento en la angiotensina I y posteriormente de la angiotensina II por acción de la ECA produciéndose así vasoconstricción, posteriormente aumenta la perfusión del sistema yuxtglomerular y disminuyen los niveles de renina controlándose así la vasoconstricción y por lo tanto la presión <sup>(54)</sup>.

## 2.4. Hipertensión arterial

### 2.4.1. Definición

Tradicionalmente la HTA se ha definido en función de las cifras de PAD. Actualmente hay evidencias de que la PAS es también decisiva como factor de riesgo cardiovascular y la HTA se define hoy en día en función de ambos valores. La delimitación de los valores de PA es difícil y por definición arbitraria; estableciéndose por convenio en función del riesgo poblacional y basándose en los resultados de numerosos estudios epidemiológicos y de intervención para cifras cuya reducción haya demostrado beneficios claros. Por lo cual, la HTA se define según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un padecimiento multifactorial, caracterizado por aumento sostenido de la PA (sistólica, diastólica o ambas) igual o mayor a 140/90 mm Hg medida en condiciones basales por la mañana, en decúbito, ayunas y después de un reposo de diez minutos<sup>(55)(56)(57)</sup>.

La HTA se manifiesta como un proceso multifactorial en donde están implicados numerosos factores genéticos y ambientales que determinan cambios estructurales del sistema cardiovascular, produciendo el estímulo hipertensivo, e indicando el daño cardiovascular. Aunque la forma de interacción de estos factores no se aclara definitivamente, se sabe cómo es que dicho proceso intervienen alteraciones del sistema nervioso simpático, riñón, SRAA y otros mecanismos humorales así como la disfunción endotelial<sup>(56)(57)</sup>.

### 2.4.2. Clasificación

La HTA puede clasificarse principalmente desde tres puntos de vista: por su etiología, según las cifras de PA y de acuerdo a lo que establece la OMS<sup>(56)(57)</sup>.

En el 95% de los pacientes hipertensos, la etiología de la HTA no puede ser identificada, conociendo se como HTA primaria; definiéndose como HTA secundaria en aquellos en los que ésta es conocida<sup>(56)(57)</sup>.

De acuerdo a su etiología se clasifica como<sup>(56)</sup>:

- ⊕ **Primaria:** en la mayoría de los casos no existe causa identificable. La herencia, los mecanismos fisiopatológicos mejor conocidos son las alteraciones en el sistema nervioso simpático, VS, GC, estado de las resistencias arteriolas periféricas, SRAA, sensibilidad a la sal y la resistencia a la insulina, entre otros
- ⊕ **Secundarias:** entre ellas se encuentran las causas renales, vasculares, endocrinas, inducidas por medicamentos y por el efecto de la gestación. Las de origen renal y las causadas por medicamentos, son las más comunes. La causa más frecuente de hipertensión sistólica es la secundaria a arteriosclerosis, generalmente descendente<sup>(45)</sup>

El riesgo cardiovascular asociado a la HTA aumenta progresivamente con las cifras por lo que cualquier división entre normotensión e hipertensión será arbitraria.

**Tabla 3. Clasificación en base a la severidad de las cifras**

<b>Severidad</b>	<b>Presión</b>
<b>Leve</b>	140-159 y/o 90-99 mm Hg
<b>Moderada</b>	160-179 y/o 100-109 mm Hg
<b>Severa</b>	180-209 y/o 110-119 mm Hg
<b>Muy severa</b>	mayor a 210 y/o 120 mm Hg

Los términos de HTA ligera, moderada y grave, utilizados tradicionalmente para clasificar la HTA, se refieren únicamente a valores de PA y no a la gravedad de la situación clínica, y ésta dependerá también de la presencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>(56)(58)</sup>.

Así, en pacientes con HTA ligera (valores de PA ligeramente superiores a los establecidos como mínimos) la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular puede ser un determinante de riesgo más importante que la propia HTA y hacer necesario el tratamiento antihipertensivo. Individuos con HTA moderada o grave, generalmente requieren la instauración de tratamiento farmacológico, independiente de que coexistan otros factores de riesgo. En estos casos, el riesgo absoluto de ECV grave puede presentar considerables variaciones individuales y geográficas<sup>(56)(59)</sup>.

La presencia de lesiones orgánicas suele estar relacionada con las cifras de HTA pero esto no siempre es así ya que dichas lesiones representan en sí mismas un incremento del riesgo cardiovascular, independiente de las cifras de PA. En términos generales, la clasificación de la HTA según los niveles de PA, recoge en mayor medida el riesgo poblacional en tanto que la clasificación según el grado de repercusión orgánica, recoge el riesgo individual de cada sujeto. Lo que nos lleva a la siguiente clasificación<sup>(56)(58)(59)</sup>.

**Tabla 4. Clasificación de la HTA establecida por la OMS**

<b>Fase</b>	<b>Signos</b>
<b>I</b>	Sin existencia de signos de lesiones orgánicas
<b>II</b>	Al menos uno de los siguientes: Hipertrofia de VI, documentada por cualquier método Estrechamiento de las arterias Proteinuria o insuficiencia renal leve
<b>III</b>	Hemorragias y/o exudados retinianos Accidentes cerebrovasculares o encefalopatía hipertensiva Cardiopatía isquémica o insuficiencia VI

Esta clasificación establecida por la OMS está enfocada a determinar el grado de afectación orgánica por la enfermedad o síndrome<sup>(56)</sup>.

La utilización de ésta última representa un mayor costo e incomodidad para los pacientes y dependerá del procedimiento de diagnóstico utilizado siendo además de más difícil realización por los profesionales. Se considera que esta aproximación es de mayor utilidad cuando coexistan varios factores de riesgo, en principio ambos criterios deberían intentar aplicarse en cada individuo hipertenso<sup>(56)(58)(59)</sup>.

### 2.4.3. Etiología

Existe una HTA cuando los valores de PAS y PAD en una persona están por encima de los límites normales. Esos límites no son iguales para todos, varían dependiendo de la edad, sexo, raza, entre otros factores. Por otro lado puede distinguirse entre unos valores de PA normales y otros recomendables debido a la existencia de circunstancias personales que sugieren mantener unas cifras de PA más bajas o altas de las consideradas normales<sup>(60)(61)</sup>.

Los valores de normalidad tensional han ido variando en los últimos años hacia cifras más bajas. En este momento y para adultos mayores de 18 años, se consideran cuatro niveles de PA: PA óptima (<120/80 mm Hg), PA normal (<130/85 mm Hg), PA normal-elevada (130-139/85-90 mm Hg) e Hipertensión (>140/90 mm Hg)<sup>(60)(61)</sup>.

En más de 10% de los pacientes hipertensos no es posible conocer una causa específica del padecimiento este tipo de HTA es denominada esencial. En la mayoría de los casos de HTA se relaciona con un incremento global en la resistencia al flujo sanguíneo a través de las arteriolas en tanto que por lo general el GC es normal. La HTA es causada generalmente por una combinación de diversas anormalidades, es un padecimiento multifactorial que involucra la herencia genética, estrés psicológico, factores ambientales y dietéticas como posibles contribuyentes al desarrollo de la HTA<sup>(62)(63)</sup>.

### 2.4.4. Epidemiología

La estimación de la prevalencia de la HTA depende de los valores de referencia que se utilicen para su definición. Así, los numerosos estudios realizados presentan en sus resultados ciertas variaciones dependientes de diferencias en la definición de HTA del método de medida empleado, de la falta de estandarización de la población estudiada, entre otros<sup>(56) (64) (65)</sup>.

De forma general puede decirse que la HTA representa un importante problema de salud pública para numerosos países, a pesar de las variaciones antes mencionadas, una

prevalencia global de un 10-20% para valores de 160/95 mm Hg y algo superior para valores de 140/90 mm Hg (más prevalente en países desarrollados y áreas urbanas)<sup>(56) (65)</sup>.

Los factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de HTA son: la edad, factores genéticos, nutricionales (sobrepeso-obesidad, consumo elevado de alcohol, entre otros), factores psicosociales, ambientales y geográficos, aún no está clara la influencia de los factores étnicos. La determinación de la prevalencia de HTA en función de cada uno de los factores de riesgo puede ser de gran utilidad para favorecer el desarrollo de programas de control específicos<sup>(56) (57) (65)</sup>.

Numerosos estudios epidemiológicos han identificado de forma consistente a la HTA como uno de los factores de riesgo más importantes y prevalentes de ECV que constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados. Si bien es cierto que el peso de la HTA sobre la mortalidad cardiovascular es difícil de medir y probablemente esté infravalorado por los datos de que se dispone, se estima que la HTA incrementa entre dos y tres veces el riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca y favorece también el desarrollo de alteraciones renales, todo ello de forma proporcional a las cifras de HTA. La asociación de cifras elevadas de PA y riesgo cardiovascular es fuerte, continua, consistente, independiente, predictiva, significativa etiológicamente y cierta tanto por la PAS como para la PAD<sup>(56) (57) (65)(66)</sup>.

Por otro lado, conviene destacar la gran importancia de la denominada “presión de pulso”, considerada como la diferencia en mm Hg entre la PAS y la PAD por lo que diferencias de 60 mm Hg implican el doble riesgo para cualquier tipo de complicación cardiovascular<sup>(4)(66)</sup>.

Más de 40% de los hipertensos presenta asociados otros factores de riesgo cardiovascular. Si bien la HTA se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares de forma independiente a la presencia de éstos, la coexistencia de alguno de ellos aumenta, de forma exponencial, el riesgo en pacientes con los mismos valores de HTA por lo que estos factores tienen una implicación decisiva a la hora de establecer posibles intervenciones en relación al tratamiento de la HTA a nivel individual<sup>(56)(4)(66)</sup>.

Los principales factores de riesgo cardiovascular son:

- ⊕ Edad (>60 años)
- ⊕ Sexo (hombres y mujeres postmenopáusicas)
- ⊕ Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (mujeres <65 años/hombres <55 años)
- ⊕ Tabaquismo
- ⊕ Dislipidemias
- ⊕ DM
- ⊕ Hipertrofia del VI
- ⊕ Antecedentes de evento cerebro o cardiovascular (ictus/ataque isquémico transitorio)
- ⊕ Nefropatía
- ⊕ Microalbuminuria
- ⊕ Enfermedad arterial periférica
- ⊕ Retinopatía
- ⊕ Obesidad
- ⊕ Escasa actividad física

Aunque el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular guarda una correlación directa con los niveles de PA sin embargo el elevado riesgo atribuible poblacional que presenta la HTA ligera-moderada (PA 140-189 y/o 90-109 mm Hg), al afectar a mayor número de individuos que la HTA grave, enfatizan la importancia de su control, no sólo desde el punto de vista sanitario sino también socioeconómico<sup>(56)(67)</sup>.

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000), estimó una prevalencia de 30.05%, es decir que en México existen 15.2 millones de personas que tienen HTA entre los 20 y 69 años sin embargo a partir de los 50 años la prevalencia supera el 50% o dicho de otra manera uno de cada dos mexicanos la padece<sup>(8)</sup>.

El incremento en la prevalencia se debe a varios factores: el aumento de la población en riesgo, mayor esperanza de vida y asociación de otros factores de riesgo como obesidad, tabaquismo, diabetes y factores genéticos<sup>(8)</sup>.

De acuerdo a la ENSA 2000, la prevalencia de HTA se relaciona directamente con la edad y a partir de los 50 años la prevalencia en la mujer es mayor<sup>(8)</sup>.

De todos los pacientes hipertensos, solo una proporción (39%) tenía diagnóstico médico previo y el resto lo ignoraba (61%). A su vez, de los pacientes con diagnóstico médico previo, solo el 46.9% se encontraba bajo tratamiento médico al momento de la entrevista, mientras que el 53.1% a pesar de saberse hipertenso, no tomaba tratamiento. De los hipertensos con tratamiento farmacológico, el 23.9% se encontraron controlados (<140/90 mm Hg)<sup>(8)</sup>.

#### 2.4.5. Tratamiento no farmacológico

El control de la HTA es un proceso complejo, en el que deben estar implicados los sistemas de salud, organizaciones y sociedades nacionales, regionales e internacionales que requiere además la colaboración intersectorial, multidisciplinar y participación comunitaria. Sus objetivos son la prevención primaria, detección precoz y tratamiento adecuado para prevenir las posibles complicaciones, tanto a nivel individual como colectivo<sup>(56)</sup>.

Los objetivos del tratamiento de la HTA no se limitan a la reducción de las cifras de PA sino conseguir la reducción de la morbilidad y la mortalidad por ECV de la forma más conveniente para el paciente, revirtiendo las lesiones orgánicas y evitando su progresión a formas más graves, para mejorar, en definitiva la calidad de vida del paciente; en síntesis, el objetivo del tratamiento va más allá del mero control de la PA <sup>(57)</sup> <sup>(59)</sup>.

Las estrategias preventivas instauradas en la población general pueden contribuir favorablemente al control de la HTA y a la reducción de la morbilidad y mortalidad por causa de ECV, de forma similar a las medidas terapéuticas en los pacientes hipertensos por varias razones <sup>(56)</sup><sup>(57)</sup><sup>(59)</sup>.

Las medidas preventivas consisten en la educación sanitaria y la adopción de cambios higiénico-dietéticos en la población sana para combatir los factores de riesgo por ECV de la

HTA y prevenir su aparición; así como en la detección precoz de pacientes hipertensos tanto entre individuos de riesgo como entre la población general <sup>(56)(57)(59)</sup>.

Las medidas higiénico-dietéticas, han mostrado su eficacia preventiva general y en muchos casos, permiten reducir las cifras de PA. Como complemento de los tratamientos medicamentosos, permite reducir u obviar las necesidades y dosis de los mismos y retardar su instauración; mejorando en definitiva, la calidad de vida de los pacientes tratados. La utilización de estas medidas representa además menor costo y conlleva menos efectos adversos que el tratamiento farmacológico y aunque los datos son limitados, parece que podrían contribuir también a reducir otros riesgos de ECV<sup>(4)(56)(57)</sup>.

Las medidas de recomendadas de prevención y tratamiento de la HTA son<sup>(56)(59)</sup>:

- ⊕ Reducción del sobrepeso (reducción de ingestión de calorías)
- ⊕ Limitar el consumo de ácidos grasos saturados y colesterol
- ⊕ Moderar el consumo de alcohol
- ⊕ Aumento de la actividad física (ejercicio físico regular) de tipo aeróbico
- ⊕ Limitar el consumo de sal
- ⊕ Prohibición de fumar
- ⊕ Regular el consumo de potasio, calcio y magnesio (ingerir cantidad suficiente)
- ⊕ Control de la DM

En principio, parece recomendable su aplicación en todos los pacientes hipertensos antes y durante el tratamiento farmacológico. En pacientes con HTA ligera, podría considerarse este último sólo cuando el cambio de medidas higiénico-dietéticas no hayan sido eficaces; mientras que en los casos de HTA moderada grave, la instauración del tratamiento farmacológico no debería retrasarse <sup>(4)(56)(58)</sup>.

Las medidas higiénico-dietéticas que han demostrado su valor positivo tanto en la prevención como en el tratamiento de la HTA son: reducción de peso, evitar la ingesta excesiva de alcohol, actividad física aeróbica moderada (p.ej. andar 30-60 min durante 3-5 días a la semana) y control de la dieta. Otras medidas como la actuación sobre el estrés, o la ingestión de suplementos dietéticos (potasio, calcio, magnesio o fibra) son de eficacia limitada

y probada sólo en determinadas poblaciones de hipertensos. En general, parece claro que una dieta rica en frutas, verduras, pobre en grasas y colesterol, puede reducir las cifras de HTA y prevenir su aparición en muchos pacientes<sup>(4)(56)(68)</sup>.

Es un hecho bien conocido que la HTA sistólica y la HTA diastólica disminuyen en respuesta a la pérdida de peso (3 mm Hg en PAS y 2 mm Hg en PAD /kg de peso), posiblemente atribuido a una disminución del GC y la actividad simpática. Cuando a la reducción de peso se asocia la realización de ejercicio físico se consigue una mayor reducción de la PA. La HTA no constituye contraindicación alguna para participar en deportes. Es importante tener en cuenta que el ejercicio debe ser aeróbico como carrera o ciclismo ya que el ejercicio estático puede producir elevaciones peligrosas de la PA. Una dieta baja en sal, 1-2 mEq/kg/día de sodio (70 mEq/día en adolescentes) ha demostrado efectos favorables<sup>(68)</sup>.

Hay otros factores no implicados directamente en el desarrollo de HTA, si bien son importantes factores de riesgo cardiovascular y pueden complicarla. La actuación sobre los mismos debe incluirse como estrategia preventiva de ECV: supresión del hábito de fumar, control de las dislipemias y de la DM. En la mayoría de los casos, la intervención sobre dos o más de estos factores puede proporcionar resultados complementarios<sup>(56)(68)</sup>.

Estas medidas preventivas en los hipertensos tratados farmacológicamente, han de mantenerse de forma continuada. Sin embargo dado que su mantenimiento es muy difícil y existe un alto porcentaje de incumplimientos, se recomienda que su instauración se acompañe siempre de sistemas adecuados de información dirigidas a la población general a los profesionales sanitarios y de forma individual, a cada uno de los pacientes y a su ámbito familiar; manteniendo también un seguimiento adecuado de los mismos <sup>(56)(59)</sup>.

#### 2.4.6. Tratamiento farmacológico

Los datos epidemiológicos de estudios de intervención y numerosos ensayos clínicos, han mostrado resultados claramente beneficiosos tras la normalización y mantenimiento de las cifras de HTA con un tratamiento adecuado, pudiendo reducir hasta en un 30% el riesgo de

morbilidad y mortalidad por ECV; de forma relativamente rápida e independiente de los valores de HTA previos al tratamiento<sup>(56)(58)(64)</sup>.

Actualmente se propone como objetivo tensional reducir la PA por debajo de 140/90 mm Hg a todo hipertenso, independientemente de la edad. Incluso un control más estricto (PA <130/85 mm Hg) parece estar indicado en hipertensos con DM e insuficiencia renal o bien en pacientes jóvenes <sup>(4)(58)(59)</sup>.

A pesar de los buenos resultados en cuanto al control de la HTA conseguidos hace algunos años, según datos recientes en los últimos años se ha producido un estancamiento de manera que actualmente se calcula que tan solo un 29% de todos los individuos hipertensos (de un 45% de los hipertensos que reciben tratamiento antihipertensivo) están adecuadamente controlados. Como posibles causas de este bajo porcentaje de control de la HTA se han propuesto: mal diagnóstico o instauración de tratamientos inadecuados, deficiente información o educación de los pacientes y/o personal sanitario, bajo cumplimiento y/o mal seguimiento de los tratamientos<sup>(58)(59)(65)</sup>.

Otro factor que puede afectar negativamente a los resultados del tratamiento antihipertensivo es la variación circadiana en las cifras de HTA, calculándose que éstas disminuyen alrededor de un 10-20% en la mayoría de los pacientes hipertensos durante las horas de sueño; mientras que al despertar, se produce una elevación brusca de las mismas que puede conllevar a la aparición de eventos cardiovasculares graves, de ahí la importancia de conseguir un adecuado control de la PA durante las 24 horas del día<sup>(57)(59)</sup>.

El mecanismo de acción del sistema para reducir la HTA es la reducción del signo mismo, mientras que los mecanismos de acción tisulares son la modificación del VS, GC y RVP<sup>(57)(59)</sup>.

Las dianas tisulares son<sup>(58) (59) (65)</sup>:

- ⊕ Los nervios simpáticos que liberan el vasoconstrictor NA
- ⊕ El riñón que regula el VS
- ⊕ El corazón, cuyo gasto puede ser alterado
- ⊕ Las arteriolas que determinan la RVP

- ⊕ Las células endoteliales que regulan los niveles circundantes del agente hipertensivo endógeno
- ⊕ El SNC que determina el punto de ajuste de la presión sanguínea y regula algunos sistemas implicados en el control de la PA

Por una parte cifras de PA  $\cong$  120/80 mm Hg representan un claro riesgo cardiovascular para los pacientes pero no son suficientemente altas para que éstos sean diagnosticados y tratados como hipertensos además los tratamientos antihipertensivos representan un elevado costo y un alto potencial de efectos adversos. Por otra parte, la aparición de HTA no es un hecho irremediablemente asociado al envejecimiento del individuo sino que en muchos casos puede ser evitado <sup>(56)(57)(59)</sup>.

Aunque fármacos vasodilatadores puros y simpaticolíticos de acción central y periférica pueden utilizarse en el tratamiento de la HTA en general existen siete grupos terapéuticos propuestos por diversos comités de expertos para el tratamiento de la HTA. Estos grupos son: diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes,  $\alpha$ -bloqueantes, IECA, antagonistas obloqueantes de los canales de calcio y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA2)<sup>(56)(59)</sup>.

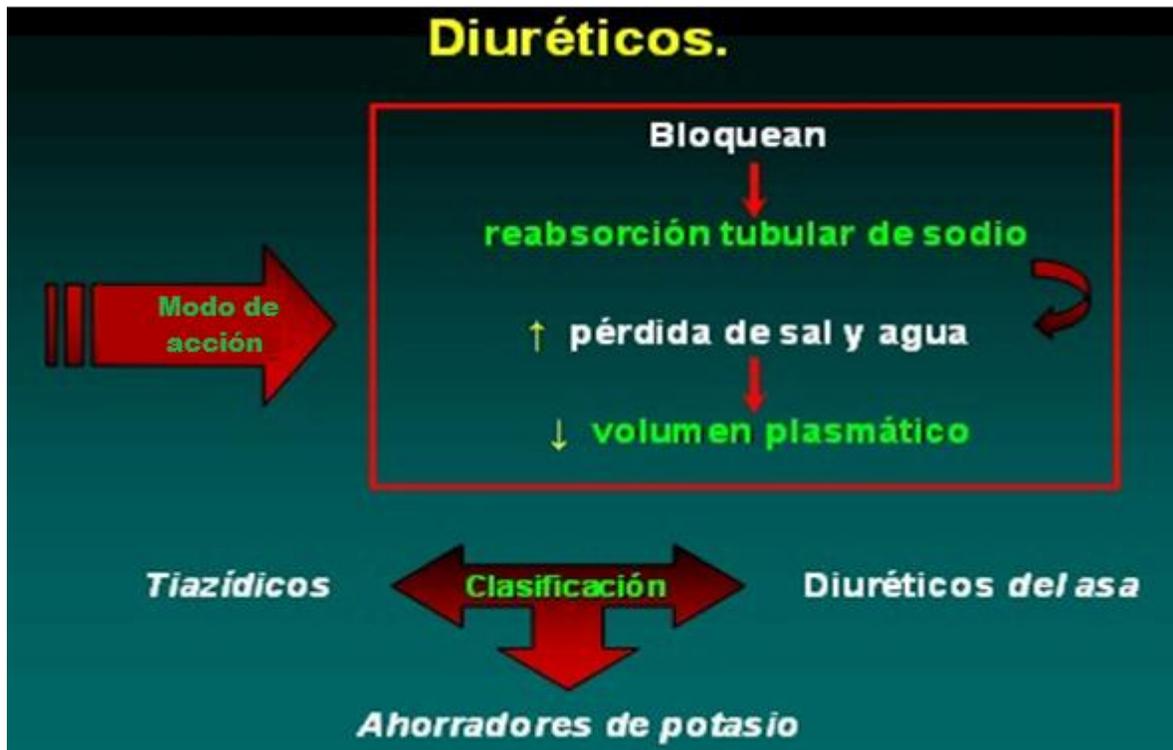
#### 2.4.6.1. *Diuréticos*

Producen una pérdida neta de sodio y agua del organismo, actuando directamente sobre el riñón y previniendo la retención hidrosalina. Esto se traduce en una disminución del volumen plasmático y de la carga cardiaca (figura 14). Los diuréticos del asa que actúan sobre el asa de Henle son los más potentes, siendo de acción corta o prolongada. Los diuréticos tiazídicos actúan en el túbulo distal de la nefrona, inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro que se traduce en un aumento de la excreción de sodio y agua de potencia intermedia. Un efecto secundario es la pérdida de potasio por lo que en estos tratamientos es necesario administrar suplementos de este ión. Los diuréticos ahorradores de potasio de menor potencia reducen la excreción renal de potasio<sup>(57)(59)(65)</sup>.

Los diuréticos han sido ampliamente utilizados como tratamiento elección de la HTA son de eficacia demostrada para reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la HTA y pueden ser particularmente útiles en asociación con otros medicamentos antihipertensivos, al potenciar la eficacia de los mismos. Destacan entre sus ventajas su bajo costo, su facilidad de dosificación, efectividad y buena aceptación por un elevado porcentaje de pacientes<sup>(56)(57)(59)</sup>.

En general, suelen responder mejor a los diuréticos los hipertensos ancianos, mujeres, obesos, con renina normal o baja, sal-sensible o con edema cardíaco o renal. En hipertensos con insuficiencia cardíaca, edema pulmonar agudo o insuficiencia renal aguda, serían de elección los del asa o las nuevas tiazidas, ya que los tiazídicos clásicos pueden no ser eficaces o seguros y los ahorradores de potasio podrían producir hiperpotasemia<sup>(57)(59)</sup>.

A las dosis utilizadas tradicionalmente, los diuréticos pueden causar una amplia gama de efectos adversos metabólicos y alteraciones electrolíticas, principalmente: depleción de potasio (salvo los ahorradores de potasio), intolerancia a los carbohidratos (CHOS), arritmia ventricular, impotencia e hiperuricemia. Utilizados a dosis bajas se reduce la posibilidad de efectos adversos, manteniendo su eficacia antihipertensiva y preventiva sobre la morbilidad y mortalidad asociada a la HTA. La asociación de diuréticos tiazídicos o del asa con suplementos de potasio con diuréticos ahorradores de potasio o con IECA, podría disminuir la depleción de potasio que éstos producen. Su asociación a IECA reduce también sus efectos adversos metabólicos además de potenciar su efecto antihipertensivo<sup>(56)(57)(59)(66)</sup>.



**Figura 15. Modo de acción de los diuréticos.**

Los diuréticos empleados son los tiazídicos (actúan inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro provocando un aumento en la excreción de sodio y agua disminuyendo así el volumen plasmático y por lo tanto la PA), del asa (actúan sobre el asa de Henle) y los ahorradores de potasio (los cuales reducen la excreción renal de potasio)<sup>(69)</sup>.

#### 2.4.6.2. *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*

Producen un bloqueo competitivo de la ECA que transforma la angiotensina I en angiotensina II, reduciendo los niveles plasmáticos y tisulares de angiotensina II, potente vasoconstrictor arteriovenoso que aumenta el tono simpático y libera vasopresina y aldosterona con la consiguiente retención hidrosalina (figura 16). La inhibición de la ECA impide además la degradación de cininas que son potentes vasodilatadoras y aumenta la liberación de PG vasodilatadoras y óxido nítrico (NO)<sup>(57)(59)</sup>.

Los iECA disminuyen la PA en sujetos normotensos e hipertensos y a diferencia de otros vasodilatadores este efecto no se acompaña de cambios en la FC o del VS, ni de activación neurohumoral o retención hidrosalina. No producen hipotensión postural, taquicardia, HTA de rebote, alteraciones metabólicas, depresión, alteraciones del sueño o impotencia y reducen

la resistencia a la insulina. Nomodifican la tasa de filtración glomerular, producen diuresis y aumentan la retención de potasio y facilitan la excreción renal de ácido úrico<sup>(56)(57)(59)</sup>.

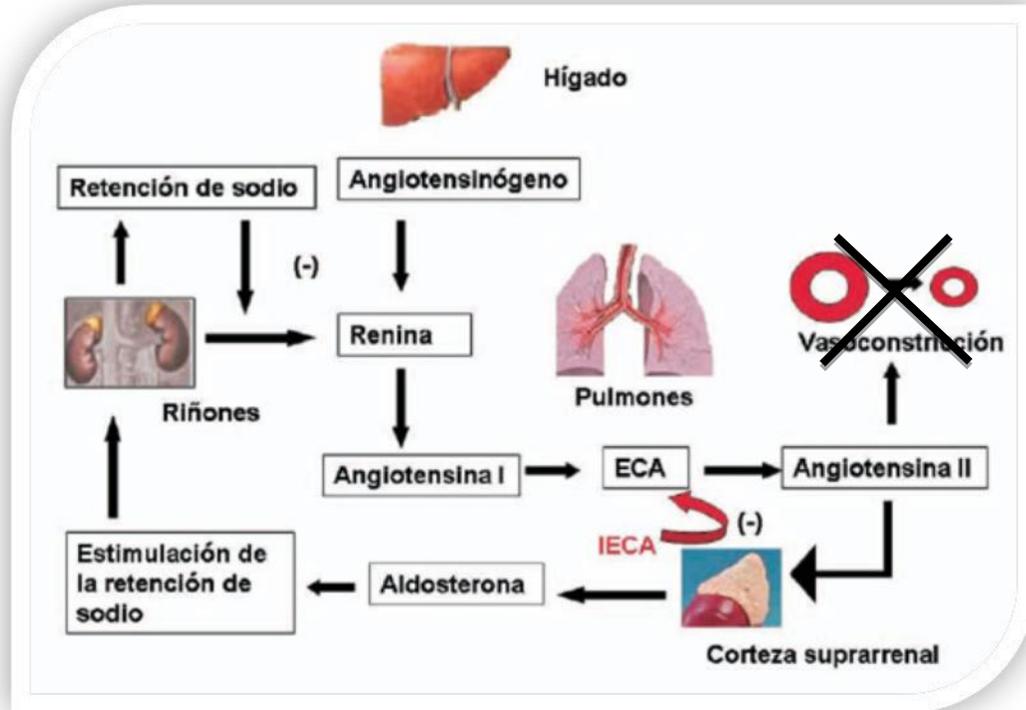


Figura 16. Modo de actuar de los iECA.

Inhiben a la ECA impidiendo que esta transforme a la angiotensina I, deca péptido inactivo, en angiotensina II, potente vasoconstrictor, la cual al ya no formarse no produce vasoconstricción<sup>(70)</sup>.

Han demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tras infarto de miocardio al mitigar la dilatación del VI. Han demostrado su eficacia para reducir el desarrollo de hipertrofia del VI en pacientes hipertensos y retrasar la progresión de enfermedad renal en pacientes con DM insulino-dependientes y alteración moderada de la función renal<sup>(56)(57)(59)</sup>.

Aunque los iECA han mostrado su seguridad y eficacia en todos los pacientes hipertensos están especialmente indicados en HTA asociada a asma o Enfermedad Pulmonar Crónica (EPOC), DM, depresión, gota, hiperlipidemia, vasculopatías, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, alteraciones metabólicas, nefropatías, postransplante renal o en HTA grave resistente a otros tratamientos así como en pacientes postinfartados con función

ventricular comprometida. Algunos autores los consideran de elección en hipertensos diabéticos con microalbuminuria, albuminuria manifiesta o nefropatía diabética<sup>(56)(57)(59)</sup>.

Su efecto antihipertensivo se potencia en pacientes con restricción de sal, su asociación a diuréticos tiazídicos o del asa aumenta su potencia antihipertensiva y reduce los efectos metabólicos de éstos, pudiendo reducirse las dosis de ambos. No se recomienda su asociación con diuréticos ahorradores de potasio por la posibilidad de producir hiperpotasemia<sup>(57)(59)</sup>.

Algunos estudios han mostrado una eficacia superior de ciertas asociaciones de tiazidas con iECA frente a cada uno de ellos de forma individual siendo éstas muy útiles como tratamiento alternativo cuando no hay respuesta en la monoterapia. También puede ser positiva su asociación con antagonistas de los canales de calcio y aunque menos estudiada con betabloqueantes como tratamiento alternativo en pacientes hipertensos que no responden a la monoterapia o en los que ésta no es tolerada<sup>(57)(59)</sup>.

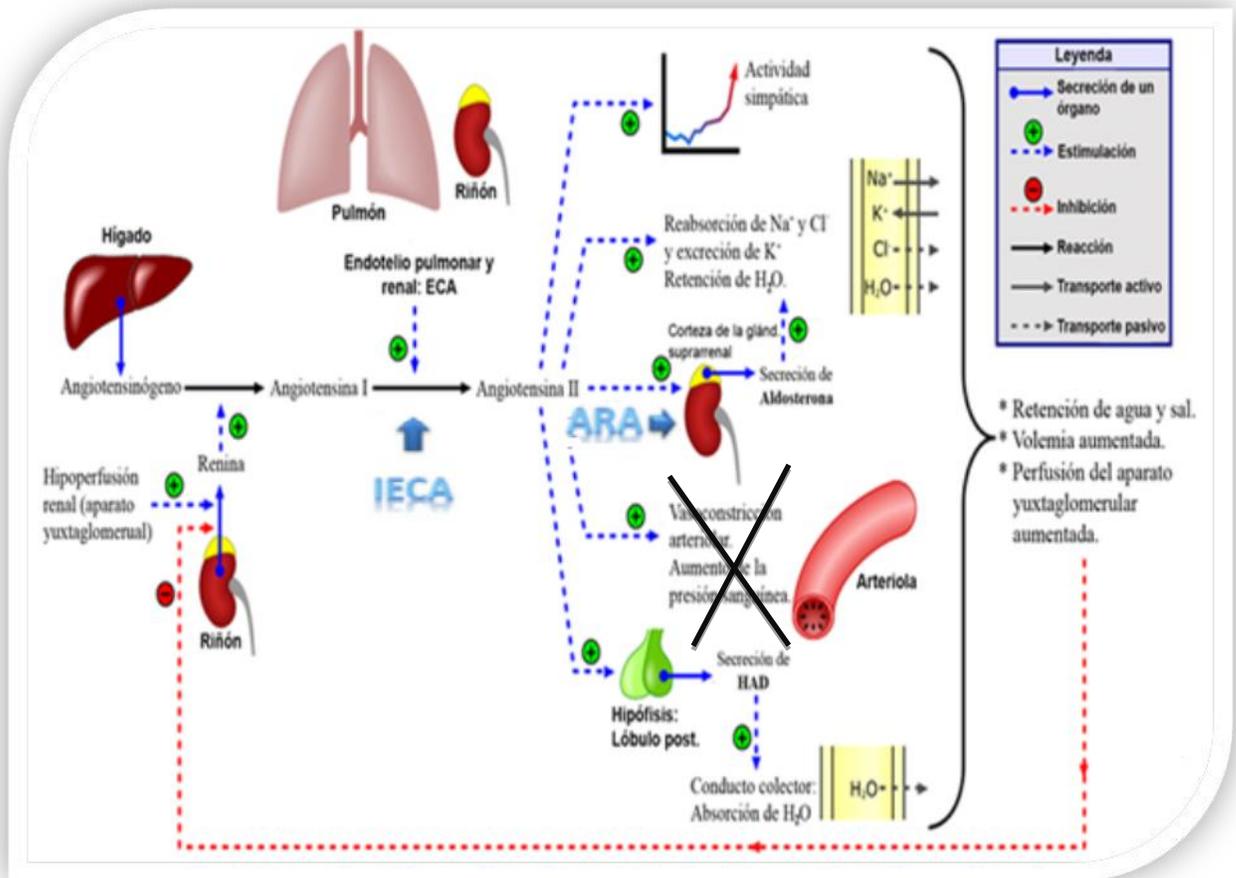
Los iECA son bien tolerados en la mayoría de los pacientes siendo sus principales efectos adversos: tos seca persistente, hipotensión postural, retención de potasio y angioedema grave. Deberían prescribirse a bajas dosis en pacientes con alteraciones renales (posible hipercaliemia) y evitar su uso en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales, realizando una estrecha monitorización de los pacientes ante la posibilidad de que aparezca una insuficiencia renal reversible. Están contraindicados en el embarazo por sus efectos teratógenos y posibilidad de causar muerte fetal y neonatal. En los pacientes con depleción de sodio podría aparecer hipotensión sintomática tras la primera dosis. Si bien existen algunas diferencias entre los distintos iECA en cuanto a su biodisponibilidad y efectos adversos, éstos no se han puesto de manifiesto en cuanto a su eficacia<sup>(56)(57)(59)</sup>.

#### 2.4.6.3. *Antagonistas de la angiotensina II (ARA2)*

Los ARA2 bloquean (figura 17) de forma competitiva y selectiva los receptores AT1 (inhibiendo la acción de la angiotensina II), presentando una acción antihipertensiva gradual e independiente de la edad o el sexo del paciente que se acompaña de una regresión de la

hipertrofia cardíaca y del remodelado vascular. Sus propiedades y contraindicaciones son similares a los iECA, si bien sus efectos adversos son escasos (astenia, mareos, cefaleas) y al contrario que éstos, no producen tos. Con las mismas indicaciones que los iECA, podrían considerarse una alternativa a éstos en pacientes que no toleran la tos, urticaria o angioedema asociados a los iECA<sup>(4)(57)(59)</sup>.

Su efecto antihipertensivo se produce igual que con el caso de los iECA a través de la vasodilatación periférica. Sin embargo, a diferencia de los iECA no afectan la producción de cininas y por lo tanto están exentos de producir tos como efecto adverso. La retención de potasio también en este caso puede producir hiperpotasemia<sup>(57)(59)</sup>.



**Figura 17. Mecanismo de acción de los ARA2.**

Bloquean la unión de la angiotensina II a los receptores AT1 presentes en numerosos tejidos (tejido muscular liso, glándula adrenal y miocardio), como consecuencia inhiben su efecto vasopresor y liberador de aldosterona<sup>(71)</sup>. Su eficacia para disminuir la PA es similar a los  $\beta$ -bloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio. El efecto antihipertensivo es el resultado de una combinación de acciones como

vasodilatación, disminución de fuerza de contracción y la FC, aumento de la excreción de sodio y agua así como una disminución de la actividad simpática<sup>(72)</sup>.

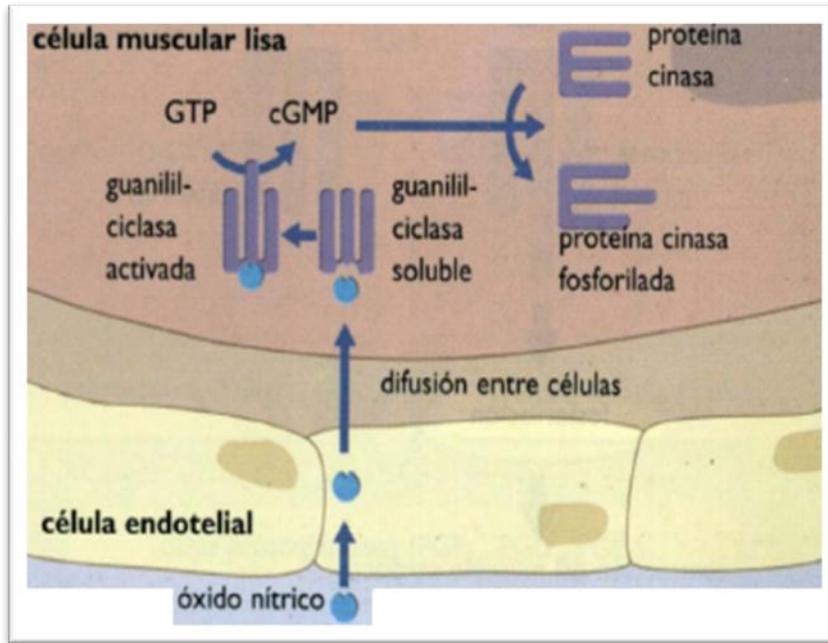
El efecto natriurético se mantiene con la administración crónica de estos agentes y al igual que otros antihipertensivos, ellos producen una regresión de la hipertrofia del VI en hipertensos. Los ARA II aumentan las concentraciones de renina plasmática sin repercusión sobre la PA, no modifican el filtrado glomerular e incrementan el flujo sanguíneo renal <sup>(72)</sup>.

#### 2.4.6.4. Vasodilatadores

Los vasodilatadores dilatan o relajan los vasos sanguíneos y en consecuencia, disminuyen la RVP. Esto reduce la PA, facilita el flujo de sangre en el organismo y mejora los síntomas. Algunos vasodilatadores se toman con regularidad sin embargo ciertos vasodilatadores de acción corta pueden usarse en aerosol o comprimidos que se ponen bajo la lengua. También se administran en forma de parches que se aplican en la piel<sup>(57)(59)(72)</sup>.

Disminuyen la PA por lo que puede notar mareo al sentarse o ponerse de pie con rapidez, producen taquicardia refleja, aumento del GC y retención de sodio y agua que hacen que aparezca tolerancia al efecto antihipertensivo por lo cual deben administrarse con un  $\beta$ -bloqueador u otro inhibidor de la actividad simpática central y un diurético. Raramente producen hipotensión ortostática. Otros efectos adversos consisten en cefalea, sofocos, palpitaciones y congestión nasal. Las cefaleas son especialmente frecuentes con vasodilatadores de acción prolongada como los nitratos<sup>(57)(59)(72)</sup>.

Los vasodilatadores actúan como lo hace el NO endógeno (figura 18) este difunde al interior de las células musculares lisas donde la enzima guanililciclasa induce la producción de AMPc y GMPc, provocando así que las proteincinasas lleven a cabo la desfosforilación de la miosina induciendo un efecto de relajación en la musculatura con vaso y broncodilatación<sup>(57)(59)(72)</sup>.

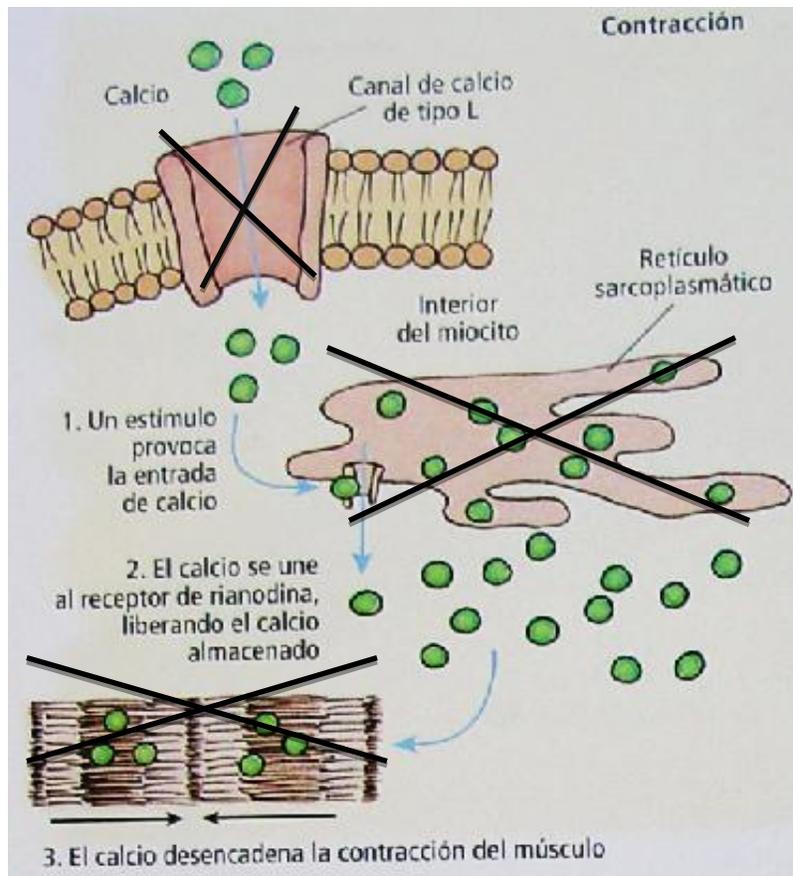


**Figura 18. Mecanismo de acción del óxido nítrico.**

Este mecanismo de acción es muy a como actúan los vasodilatadores<sup>(73)</sup>.

#### 2.4.6.5. Bloqueadores de los canales de calcio

Los fármacos bloqueadores de los canales de calcio inhiben el flujo de entrada de calcio a través de los canales de calcio tipo-L de las membranas celulares, disminuyendo como consecuencia la concentración de calcio vascular y produciendo vasodilatación arteriovenosa que reduce la PA (figura 19). Su efecto es mínimo en pacientes normotensos, lo que reduce el riesgo de hipotensión ortostática. Presentan propiedades natriuréticas y diuréticas<sup>(57)(59)</sup>.



**Figura 19. Mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales de calcio.**

El fármaco se une al canal de calcio de tipo L impidiendo la entrada de calcio a la célula por lo cual no se libera el calcio contenido en el retículo sarcoplasmático y no se va a desencadenar la contracción del músculo (73).

Su efecto antihipertensivo se mantiene a lo largo del tratamiento, no existiendo el riesgo de reaparición de HTA de rebote tras la suspensión brusca del mismo. A diferencia de otros antihipertensivos, su eficacia no disminuye sino que incluso puede ser mayor en pacientes con dieta rica en sodio. Algunos estudios han mostrado que si bien no modifican la progresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias establecidas, sí podrían retrasar la aparición de nuevas lesiones<sup>(57)(59)</sup>.

Los bloqueadores de los canales de calcio, independientemente de su eficacia antihipertensiva, presentan propiedades cardiovasculares diferentes debidas a sus diferencias estructurales, lugar y forma de acción sobre los canales de calcio. Así el verapamilo y diltiazem tienen un más pronunciado efecto inotrópico y cronotrópico negativo (reducen la FC, la conducción AV y la contractibilidad), mientras que los derivados dihidropiridínicos

son más vasoselectivos con acción vasodilatadora periférica, presentando menos efectos sobre la contractibilidad miocárdica y la conducción cardíaca<sup>(56)(59)</sup>.

Estos medicamentos son seguros y eficaces en prácticamente todos los pacientes hipertensos, si bien se dispone sólo de algunas evidencias de su influencia sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociadas a la HTA como la HTA del anciano o la HTA sistólica aislada. Se consideran especialmente indicados en personas mayores de 60 años y/o que no siguen una dieta hiposódica y en HTA asociada a cardiopatía isquémica, vasculopatía cerebral o periférica, migraña, taquicardia supraventricular, hipertrofia miocárdica, hipertensión pulmonar, alteraciones de la función renal, asma, DM o dislipemias. Así como en hipertensos resistentes, o en aquellos que no toleran o en los que están contraindicados los diuréticos y los betabloqueantes<sup>(4)(56)(57)(59)</sup>.

Asociados a otros antihipertensivos pueden ser muy útiles en HTA grave o resistente. Las dihidropiridinas presentan efecto sinérgico con los betabloqueantes, pudiendo ser de especial utilidad en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica en cambio no es recomendable la asociación de verapamilo o diltiazem con betabloqueantes, ya que se potenciaría su acción cardiodepresora<sup>(57)(59)</sup>.

Su utilización no se asocia a efectos adversos metabólicos, alteraciones electrolíticas, retención hidrosalina, sedación, depresión, hipotensión postural, broncoconstricción o impotencia y mejoran las vasculopatías. Presentan propiedades antianginosas y algunos agentes, propiedades antiarrítmicas, revirtiendo la hipertrofia cardíaca y el remodelado vascular. Los efectos adversos asociados a su uso afectan al sistema nervioso, aparato digestivo y cardiovascular en su mayoría derivando de su acción vasodilatadora y cardiodepresora. Se han descrito principalmente: taquicardia, cefalea, rubefacción, edema maleolar y estreñimiento<sup>(56)(57)(59)</sup>.

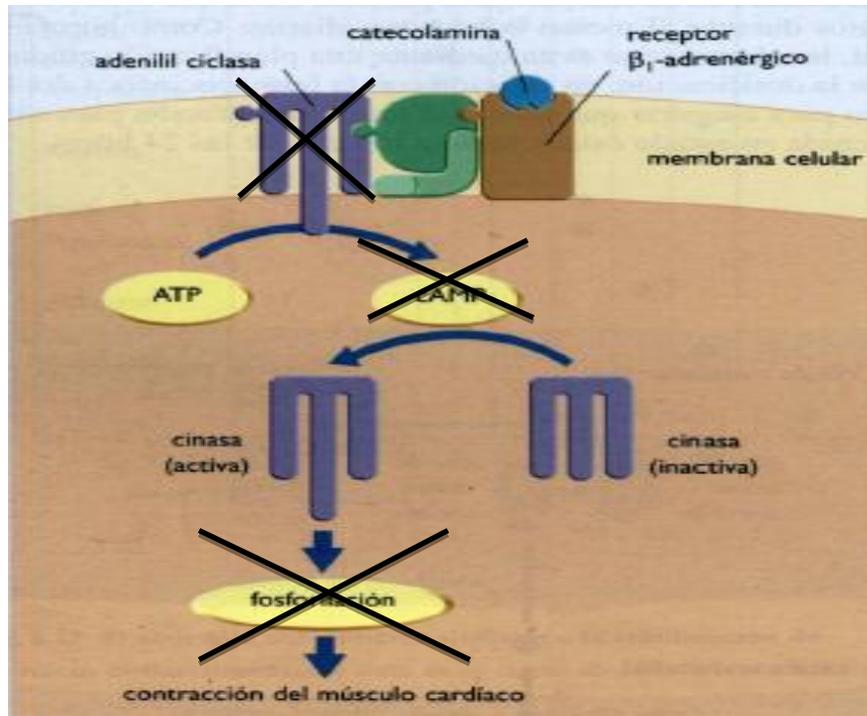
En los últimos años se ha suscitado una amplia polémica sobre la seguridad de estos medicamentos, a raíz de los resultados de algunos estudios, en que se describe un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares e incluso muerte, asociados al uso

de dihidropiridinas de acción corta; si bien estos estudios han sido criticados por su metodología. Dicho efecto se ha relacionado con una activación simpática secundaria al potente efecto vasodilatador; y no se ha observado con dihidropiridinas de acción prolongada. Actualmente hay estudios en desarrollo para conocer la influencia real de estos medicamentos sobre la morbilidad y la mortalidad asociadas a la HTA<sup>(57)(58)(59)</sup>.

Por el momento para algunos autores, las evidencias disponibles parecen insuficientes para desplazar a este grupo de medicamentos en el tratamiento de la HTA en los casos en que están indicados y especialmente en los pacientes graves. Aunque en todo caso, parece recomendable la utilización de los preparados de acción prolongada (cuya seguridad parece demostrada), desaconsejándose el uso de las dihidropiridinas de acción corta<sup>(59)(64)(65)</sup>.

#### 2.4.6.6. *Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos*

Producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (figura 20). Reducen gradualmente las cifras de PA solamente en pacientes hipertensos, no producen hipotensión postural ni retención hidrosalina y no alteran los niveles plasmáticos de potasio o ácido úrico. Además, reducen la hipertrofia ventricular y presentan propiedades antianginosas, antiarrítmicas, ansiolíticas y cardioprotectoras (en varones no fumadores), disminuyendo el consumo de oxígeno del miocardio y el GC con tendencia a causar vasoconstricción periférica<sup>(57)(59)(65)</sup>.



**Figura 20. Modo de acción de los  $\beta$ -bloqueantes.**

Estos fármacos van a actuar antagonizando de forma competitiva a las catecolaminas, por lo que no va a ver una unión al receptor, no se va a activar la enzima adenililciclasa impidiendo la producción de AMPc por lo cual la proteincinasa permanecerá inactiva y no va a llevar a cabo la desfosforilación de la miosina impidiendo de esta manera que se lleve a cabo la contracción muscular <sup>(73)</sup>.

Estos medicamentos son eficaces y seguros y han sido ampliamente utilizados comotratamiento de elección en hipertensos de todas las edades y en todos los grados de gravedad de HTA, en los que han mostrado su efecto positivo en cuanto a reducir de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular asociada a la HTA <sup>(56)</sup> <sup>(59)</sup>.

Como monoterapia o asociados a diuréticos son útiles en HTA ligera-moderada. En general, responden mejor los varones jóvenes sobre todo aquellos con renina alta, palpitaciones, taquiarrítmia, cardiopatía isquémica, estrés, hipertiroidismo, ansiedad, glaucoma o migraña. Asociados a vasodilatadores, reducen la activación neurohumoral y la taquicardia que éstos producen y potencian su acción antihipertensiva. También pueden ser útiles en asociación con un IECA, especialmente en pacientes postinfartados, al reducir el riesgo de arritmias y prevenir la progresión de la dilatación ventricular, mejorando la tolerancia al ejercicio. Aunque han mostrado su utilidad en la prevención secundaria del

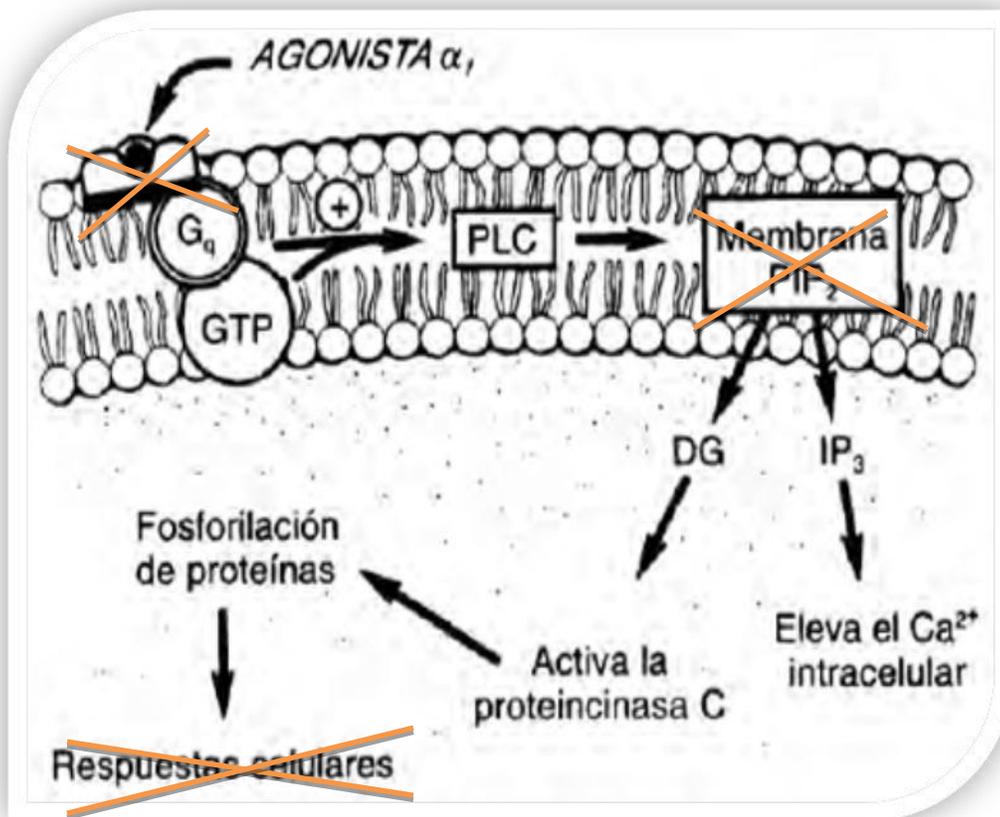
infarto de miocardio, no parecen presentar ventajas frente a los diuréticos en la prevención primaria del infarto en pacientes hipertensos<sup>(56)(57)</sup>.

Se dispone de una amplia variedad de agentes  $\beta$ -bloqueantes con ciertas variaciones en sus propiedades farmacológicas aunque con una eficacia antihipertensiva similar. Así unos son cardioselectivos, mientras que otros presentan actividad simpaticomimética intrínseca o propiedades  $\alpha$ -bloqueantes o vasodilatadoras. La selección debe hacerse de forma individualizada, siendo en general preferibles los de administración en una dosis por día <sup>(56)(57)(59)</sup>.

Los principales efectos adversos asociados a su uso son respiratorios, digestivos, cardiodepresores, metabólicos, centrales, impotencia, aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol LDL, así como reducción del colesterol HDL por lo que se prefiere el uso de los  $\beta$ -bloqueantes cardioselectivos<sup>(57)(59)</sup>.

#### 2.4.6.7. *Bloqueadores $\alpha$ -adrenérgicos*

Bloquean de forma selectiva y competitiva los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos postsinápticos vasoconstrictores (figura 21), produciendo como consecuencia vasodilatación arteriovenosa y reducción de la RVP y de la PA sin modificar la FC, el flujo sanguíneo renal la tasa de filtración glomerular, la tolerancia a la glucosa, los niveles plasmáticos de potasio o de ácido úrico. Reducen los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL y elevan los de HDL; revierten la hipertrofia cardíaca y disminuyen las demandas miocárdicas de oxígeno, pudiendo utilizarse en HTA asociada a cardiopatía isquémica <sup>(57)(59)</sup>.



**Figura 21. Modo de acción de los bloqueadores α-adrenérgicos.**

Bloquean de forma competitiva a estos receptores el antagonista se une al receptor impidiendo que el agonista se una por lo cual no se activa la fosfolipasa C, no se produce inositoltrifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG). El DAG no inicia una cascada que fosforila las proteínas. El IP<sub>3</sub> no abre los canales de Ca<sup>2+</sup> y de esta manera no se crean señales de Ca<sup>2+</sup> intracelular, por lo cual no se genera contracción muscular<sup>(73)</sup>.

Estos medicamentos han mostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la HTA pero al igual que ocurre con otros antihipertensivos de más reciente introducción, no hay evidencias que muestren una reducción de la morbilidad o mortalidad cardiovascular asociada a la HTA. Aunque son eficaces en todos los pacientes hipertensos, son de especial utilidad en pacientes obesos, con hiperlipidemia o intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, asma, EPOC, vasculopatías periféricas, insuficiencia cardíaca o renal o hiperplasia benigna de próstata. Constituyen una alternativa a los diuréticos y/o betabloqueantes cuando éstos no son tolerados o están contraindicados. Su asociación a alguno de ellos o a un iECA o bloqueadores de canales de calcio puede aumentar su eficacia<sup>(56)(57)(59)</sup>.

Entre sus efectos adversos cabe destacar la aparición de hipotensión postural, especialmente tras la primera dosis que puede representar un problema de particular importancia en ancianos, pacientes con neuropatía autonómica o cuando se asocian a otros antihipertensivos. En pacientes tratados con este grupo de medicamentos, resulta esencial la monitorización de las cifras de PA <sup>(56)</sup>(59).

## 3. OBJETIVOS

### 3.1. Objetivo general

Evaluar la actividad vasodilatadora de 3 compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), 4 compuestos tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y un compuesto piperidínico (LQM335) mediante su estudio en un modelo *in vitro* en aorta abdominal y torácica de rata hipertensa espontánea (SHR) utilizando como agente vasoconstrictor a la noradrenalina.

### 3.2. Objetivos particulares

- ⊕ Aprender a usar el equipo de obtención de datos utilizando el software ACQ381 KNOWLEDGE versión 8.1 mediante un modelo *in vitro* en aorta abdominal y torácica de rata hipertensa espontánea para registrar las curvas Concentración- Respuesta a la noradrenalina en ausencia y presencia de los compuestos LQM300s
- ⊕ Realizar experimentalmente las Curvas Concentración- Respuesta a noradrenalina en ausencia y presencia de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y piperidínicos (LQM335) sobre la contracción de la aorta abdominal y torácica de rata hipertensa espontánea
- ⊕ Determinar las constantes de disociación ( $K_D$ ) de las Curvas Concentración- Respuesta a noradrenalina en ausencia y presencia de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y piperidínicos (LQM335) mediante el método de la doble recíproca
- ⊕ Determinar si los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y piperidínicos (LQM335) presentan antagonismo competitivo o no competitivo mediante la  $K_D$

## 4. HIPÓTESIS

Si los compuestos morfolínicos(LQM301, LQM307, LQM312), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y piperidínicos (LQM335) han demostrado tener un efecto hipotensor y antihipertensivo entonces se espera que estos compuestos disminuyan la vasoconstricción provocada por la noradrenalina en aorta de rata hipertensa espontánea.

## 5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 5.1. Material

Material de laboratorio:

- ✦ Piseta
- ✦ Caja petri
- ✦ Viales ámbar
- ✦ Hilo ceda 4/0
- ✦ Estuche de disección
- ✦ Micropipetas de 100 y 1000 $\mu$ L
- ✦ Jeringas de insulina 1 mL
- ✦ Canastilla para animales

Equipo

- ✦ Computadora integrada con el software ACQ 381 KNOWELEDGE versión 8.1
- ✦ Baño PolyScience® 801 (0-150°C)
- ✦ Termómetro Widder®,(-20 a +110°C)
- ✦ Balanza analítica (Sartorius®, BL60S 0.1mg-60g)
- ✦ Balanza granataria para animales (OHAUS® 0.1-2610g)

Soluciones y Reactivos

- ✦ Solución de Krebs (2.0 L)
- ✦ Carbógeno (PAXAIR: 95% O<sub>2</sub> Y 5% CO<sub>2</sub>)
- ✦ Pentobarbital sódico de uso veterinario(0.063g/ml)
- ✦ Ácido clorhídrico HCl 0.01N
- ✦ Noradrenalina

Material biológico

- ✦ 15 ratas, hipertensa espontanea macho joven con un peso entre 200-400g  
(CINVESTAV-IPN Sede sur)

Compuestos a evaluar:

- ✦ Morfolínicos: LQM301, LQM307, LQM312
- ✦ Tiomorfolínicos: LQM318, LQM319, LQM324, LQM328
- ✦ Piperidínicos: LQM335

## 5.2. Metodología

### 5.2.1. Preparación de la solución Krebs

Se pesó cada uno de los reactivos que se muestran en la tabla 5 correspondientes a dos litros, se disolvió cada reactivo en un vaso de precipitados, por separado, con una cantidad de agua destilada suficiente, una vez disuelta la sal se agregó la solución a un matraz aforado de 2 L al cual previamente se le había adicionado agua destilada y se encontraba en agitación, el cloruro de calcio se agrega al final ya que de no hacerlo de esta manera pudieran precipitarse los demás reactivos.

Tabla 5. Sales y cantidades de cada una de estas para la preparación de uno y dos litros de la solución Krebs

REACTIVO	1 LITRO	2 LITROS
NaCl	6.9 g	13.8 g
Dextrosa	2.1 g	4.2 g
NaHCO <sub>3</sub>	2.1 g	4.2 g
KCl	0.35 g	0.7 g
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0.29 g	0.58 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.16 g	0.32 g
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.37 g	0.74 g
Ca-Na-EDTA	0.01 g	0.02 g

### 5.2.2. Obtención de la aorta de rata

Se anestesió a la rata con pentobarbital sódico con una dosis de 45mg/Kg vía intraperitoneal. Se colocó sobre la tabla de disección se procedió a realizar una incisión en el tórax de la rata para dejar expuestos y visibles los órganos internos correspondientes a la cavidad abdominal y torácica, se retiraron las costillas dejando expuestos los órganos, de igual manera se retiró el corazón y pulmones para tener mayor visibilidad de la aorta. Se extrajo la aorta, dividiendo la parte torácica de la abdominal, se colocándola en una caja petri con solución Krebs que se

deberá de encontrar a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  y con oxigenación para mantener el tejido en condiciones fisiológicas, de igual manera suministrar carbógeno a la aorta para que se mantenga oxigenado el tejido. Se limpio la aorta del exceso de grasa y tejido conjuntivo que la recubren, una vez limpias las fracciones se dividieron en segmentos de 3 mm aproximadamente.

### 5.2.3. Montaje de la aorta en el equipo

Se sujetó un extremo del hilo de seda (4/0) en 6 ganchos de acero inoxidable con orificio pequeño, el otro extremo del hilo se sujeto al tensor, se tomaron los segmentos de aorta con un gancho de acero inoxidable con orificio grande para sujetar el anillo de aorta el cual se introdujo por el lado contrario el gancho que se encuentra atado al hilo de seda. Se introdujo la aorta a la cámara de tejido aislado y se sujeta el gancho de orificio grande en el brazo de la cámara con solución Krebs, oxígeno y temperatura ( $36\text{-}38^{\circ}\text{C}$ ).

### 5.2.4. Curva concentración-Respuesta Gradual a Noradrenalina en ausencia de los compuestos LQM300s

Se peso 6.6mg de NA la cual era disuelta con solución de Krebs hasta llegar a un volumen de 2 mL (concentración  $10^{-2}\text{M}$ ), de esta solución se hicieron diluciones obteniendo las siguientes concentraciones ( $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$  y  $10^{-11}\text{M}$ ).A la preparación se le aplica una tensión de 3g la cual se deja por una hora con intervalos de 15 minutos para lavar la preparación, al terminar este tiempo de estabilización se procede a realizar la Curva Concentración-Respuesta a NA iniciando con la adición de 0.1 mL a la cámara de la concentración de  $10^{-11}$  M una vez que se observa el efecto por esta concentración se procede adicionar 0.1 mL de NA  $10^{-10}$  M. De esta misma manera se realizó para todas las concentraciones ( $10^{-11}$  hasta  $10^{-5}$ ).

### 5.2.5. Curva concentración-Respuesta Gradual a Noradrenalina en presencia de los compuestos LQM300s

Se pesó cada compuesto para poder obtener una concentración de  $10^{-5}$  M. Todos los compuestos evaluados fueron disueltos con la cantidad mínima necesaria de HCl (0.01N) y se llevó a un volumen total de 1mL con solución de Krebs. Se realizaron tres lavados cada 15 minutos a cada una de las cámaras de tejidos aislados con la finalidad de eliminar la NA presente en los tejidos, se baja la tensión a 0g e inmediatamente después se sube la tensión a 3g, nuevamente se realizan 2 lavados cada 15 minutos una vez terminados se adicionan a cada cámara 0.1mL del compuesto a evaluar y se incuba durante 30 minutos sin realizar lavados. Se realiza una segunda curva de NA como se indicó anteriormente (se realiza la curva en presencia de los compuestos LQM300s). Una vez concluida dichas curvas se procede a realizar las curvas concentración-respuesta.

## 6. RESULTADOS

Una vez que se ha determinado que estos compuestos LQM300s muestran efecto relajante y disminución de la presión en una curva es importante saber sobre qué sistema está llevando a cabo este efecto, el sistema  $\alpha$ -adrenérgico el cual ha mostrado una importante participación en la HTA. Por lo que los resultados que se muestran a continuación nos dan la información de si los compuestos actúan o no sobre este sistema.

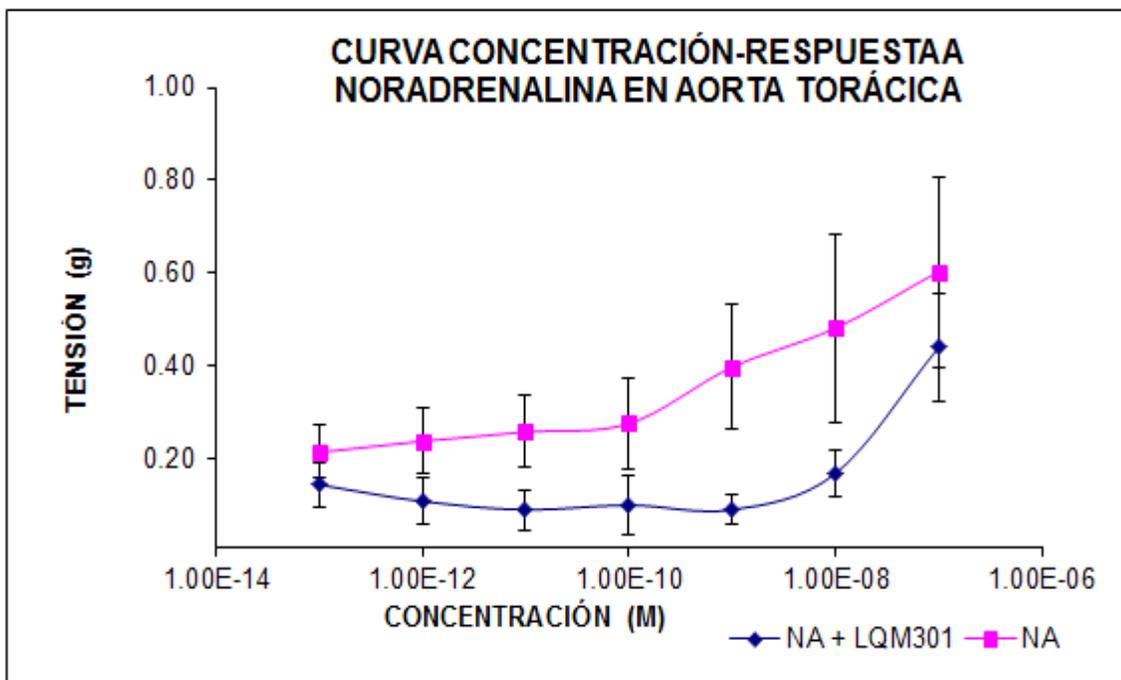
Las curvas concentración-respuesta a NA en ausencia y presencia de los compuestos se realizaron con la finalidad de determinar que compuesto, Morfolínico (LQM301, LQM307, LQM312), Tiomorfolínico (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y Piperidínico (LQM335) presentan efecto sobre la contracción de aorta torácica y abdominal generado por la interacción de la NA con el receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico.

Al evaluar los compuestos Morfolínicos LQM301, LQM307 y LQM312 se observa que el compuesto LQM307 inhibe la respuesta contráctil de la NA sobre la aorta torácica y abdominal seguido por el compuesto LQM312 y LQM301, como se observa en las gráficas A1-A6.

Al evaluar los compuestos Tiomorfolínicos LQM318, LQM319, LQM324 y LQM328, como se observa en las gráficas A7-A14, los compuestos LQM318, LQM319 y LQM324, sólo en la porción abdominal, muestran una disminución en la respuesta contráctil a NA. Por el contrario el compuesto LQM328 y LQM324, en la porción torácica, no se observa una disminución significativa del efecto contráctil ejercido sobre la aorta.

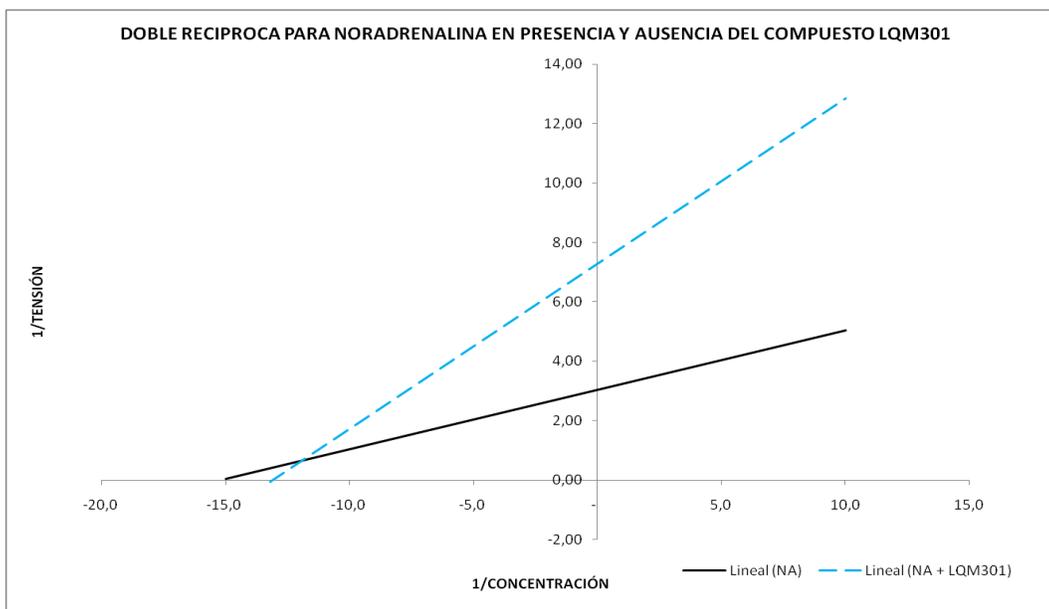
Sólo se llevó a cabo la evaluación de un compuesto piperidínico, LQM335, el cual presenta una disminución en la respuesta contráctil de la NA sobre la aorta, este efecto fue semejante tanto en aorta torácica como en aorta abdominal, lo cual se puede observar en las gráficas A15 y A16.

A los resultados se les realizó un análisis estadístico (ANOVA) con el cual se puede establecer que efectivamente existe una diferencia significativa en la disminución de la tensión de los compuestos LQM301, LQM307, LQM312, LQM318, LQM319, LQM324 porción abdominal solamente y LQM335, a los cuales para conocer el tipo de antagonismo que llevan a cabo se empleo el método de doble recíproca, lo cual se puede observar en las gráficas B1-B13. Por otro lado para los compuestos LQM328 y el compuesto LQM324 (en la porción torácica) el análisis estadístico (ANOVA) corrobora que estos compuestos no disminuyen de manera significativa la contracción provocada por NA por lo cual no se lleva a cabo la vasorrelajación por esta vía.



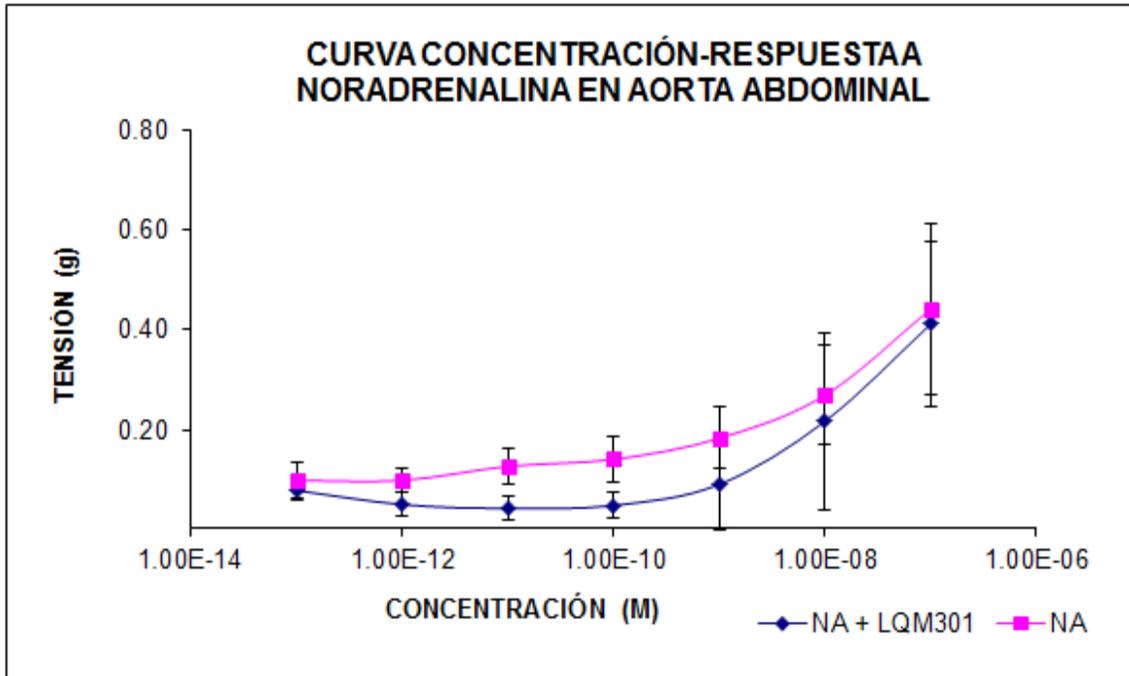
Gráfica A 1. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM301 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



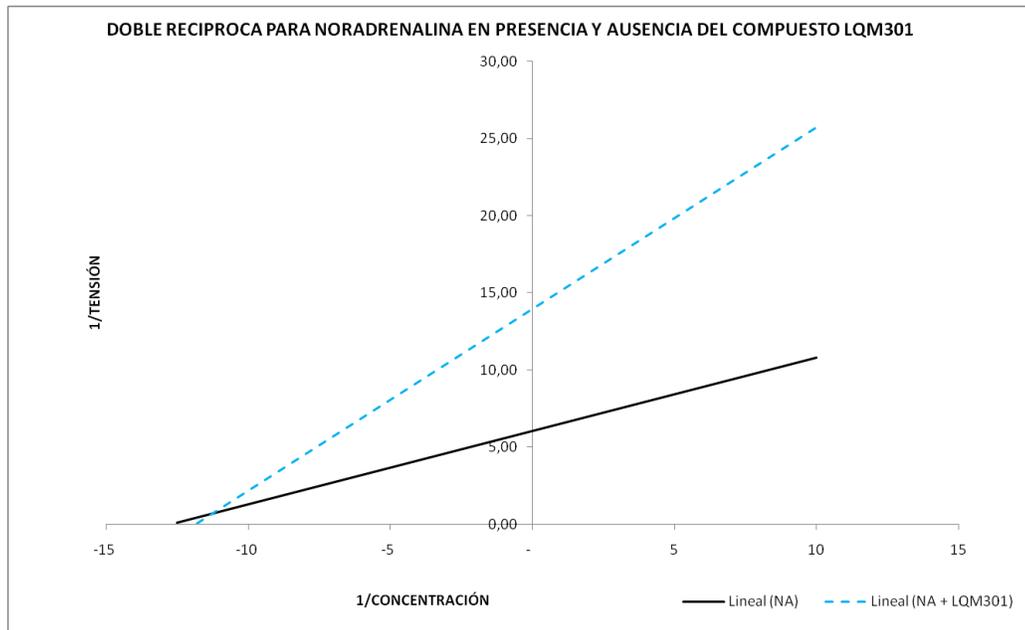
Gráfica B 1. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM301.

Se muestra un antagonismo de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



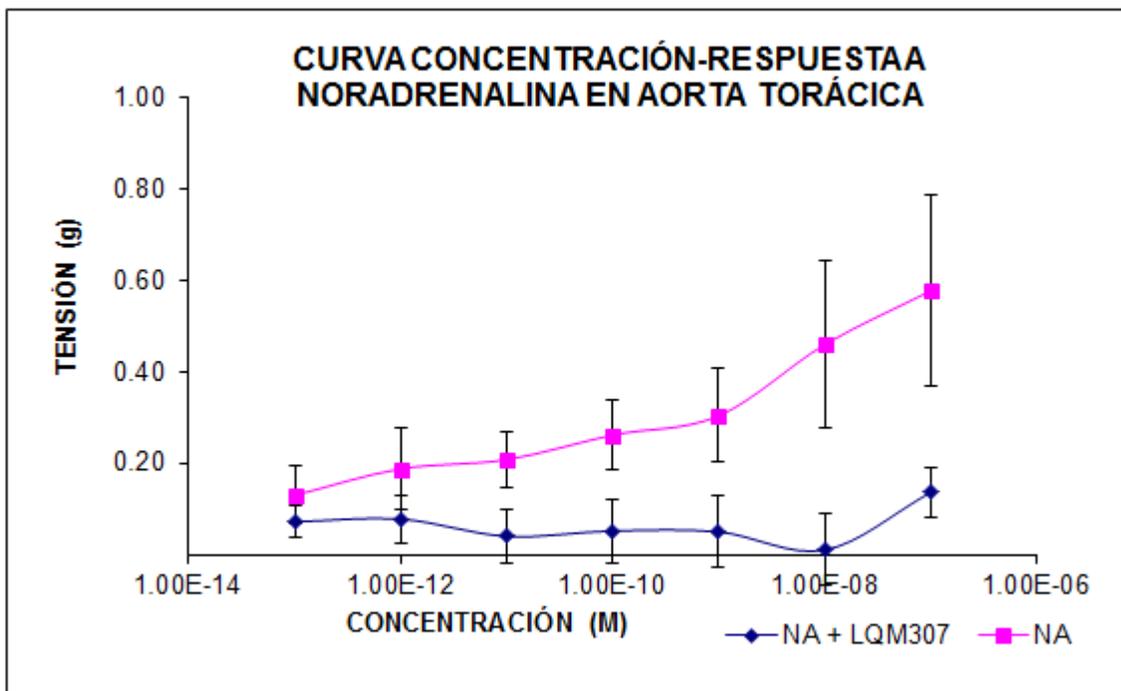
Gráfica A 2. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM301 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



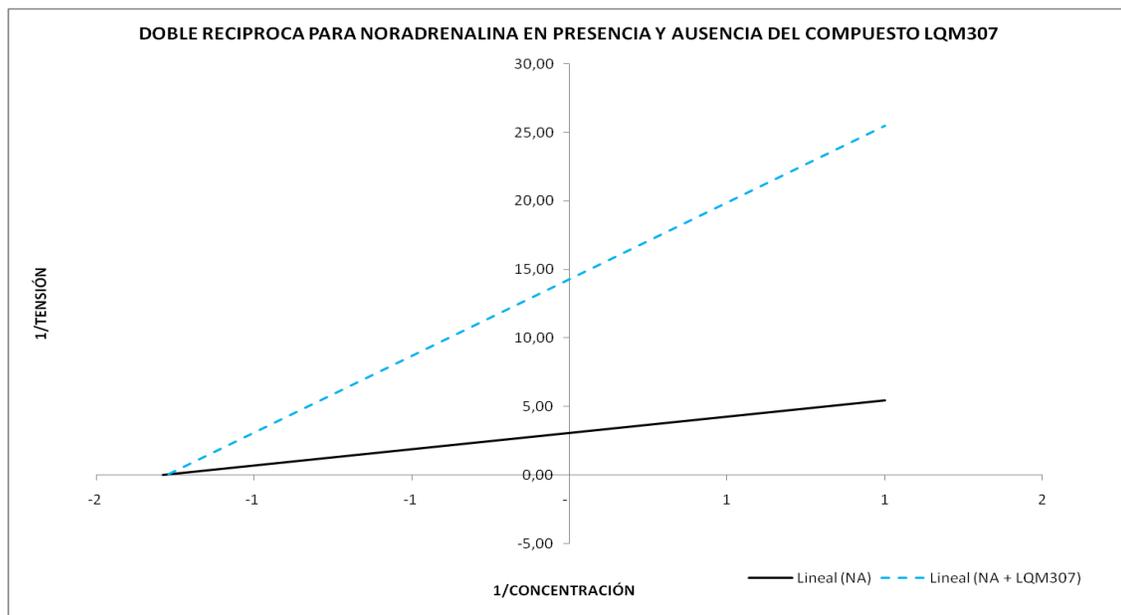
Gráfica B 2. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM301.

En este caso el efecto se ve reducido, por lo cual observamos un antagonismo de tipo no competitivo.



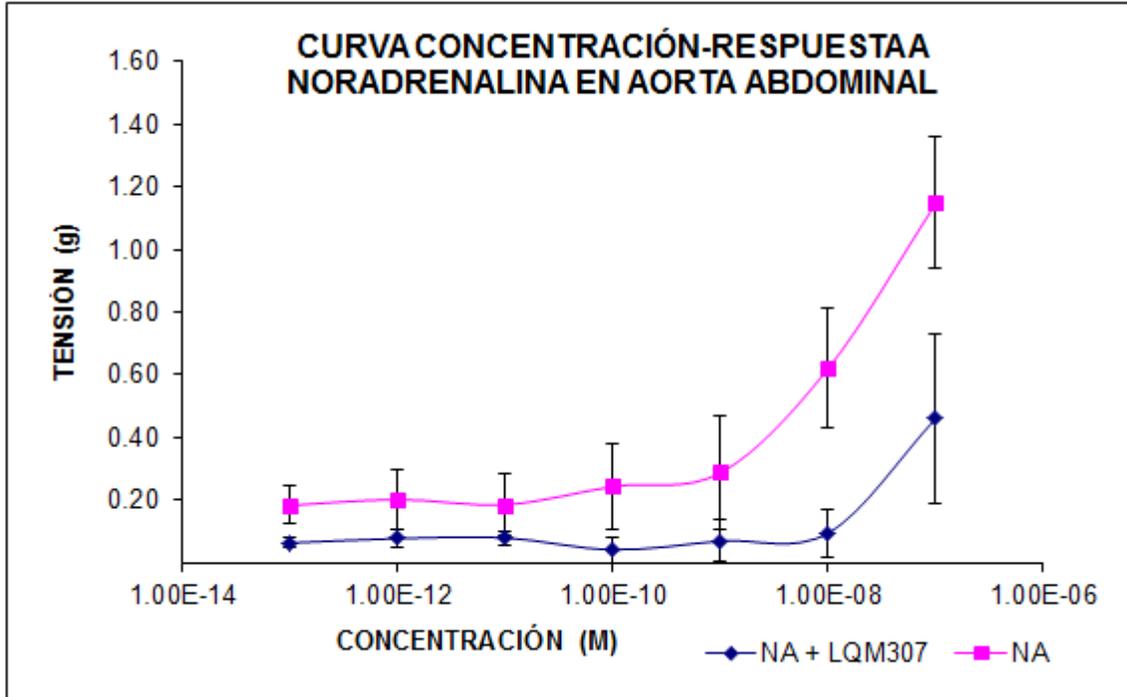
Gráfica A 3. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM307 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



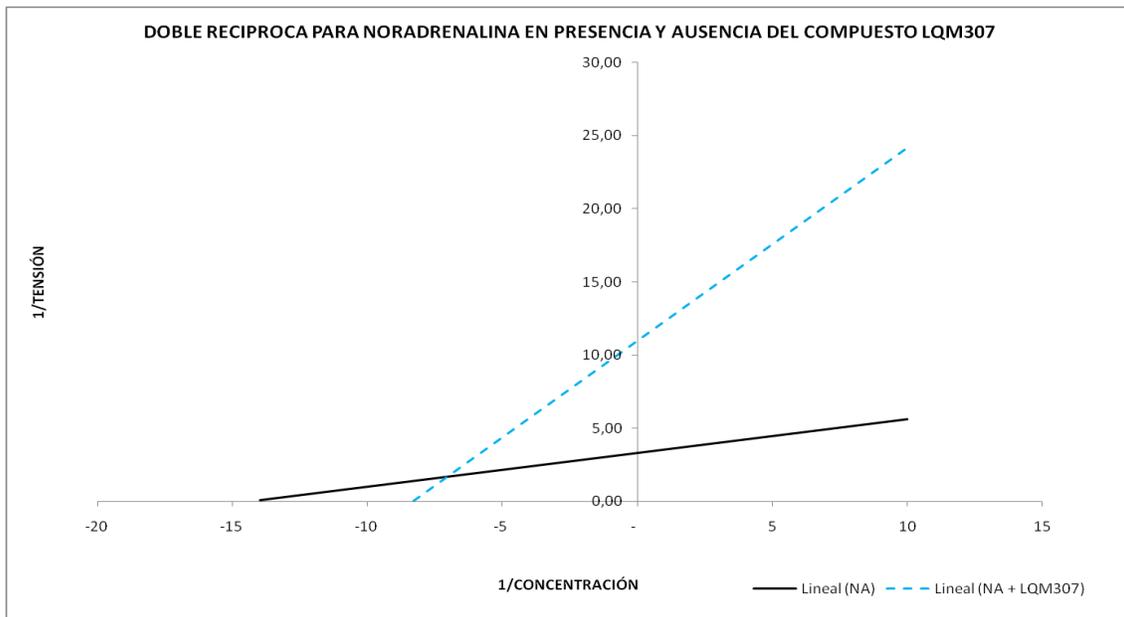
Gráfica B 3. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM307.

Se muestra un antagonismo de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



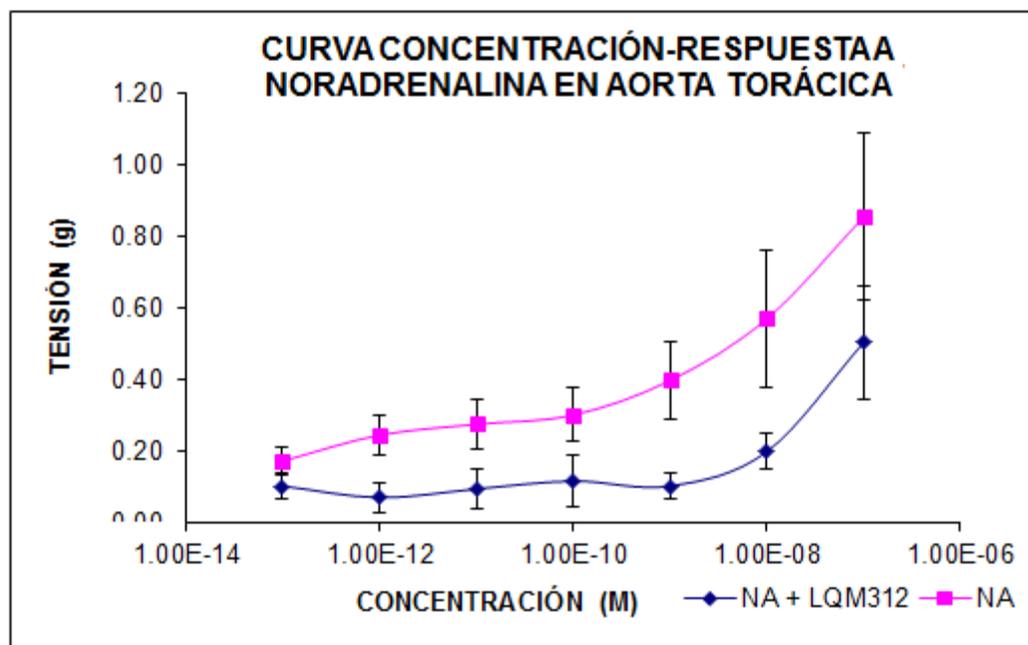
Gráfica A 4. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM307 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



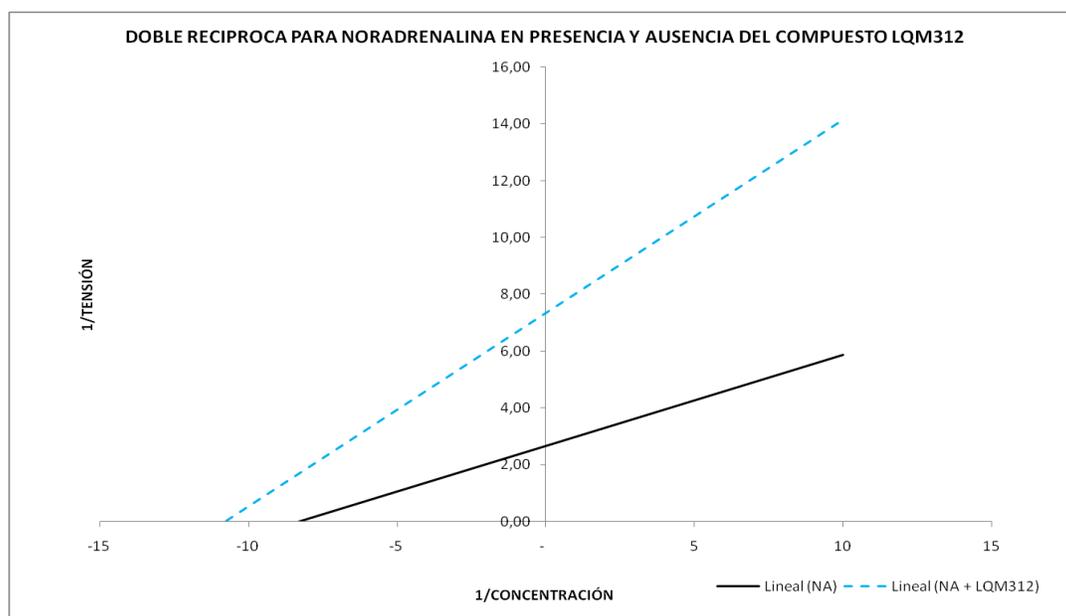
Gráfica B 4. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM307.

En este caso el efecto se ve reducido, por lo cual observamos un antagonismo de tipo no competitivo.



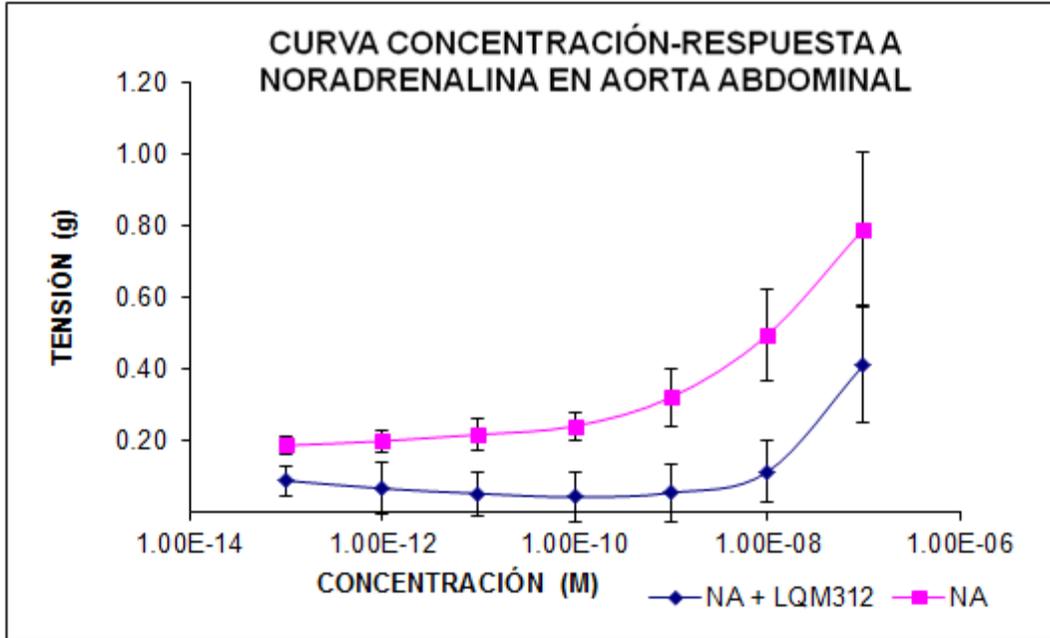
Gráfica A 5. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM312 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una  $n=5$ , comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



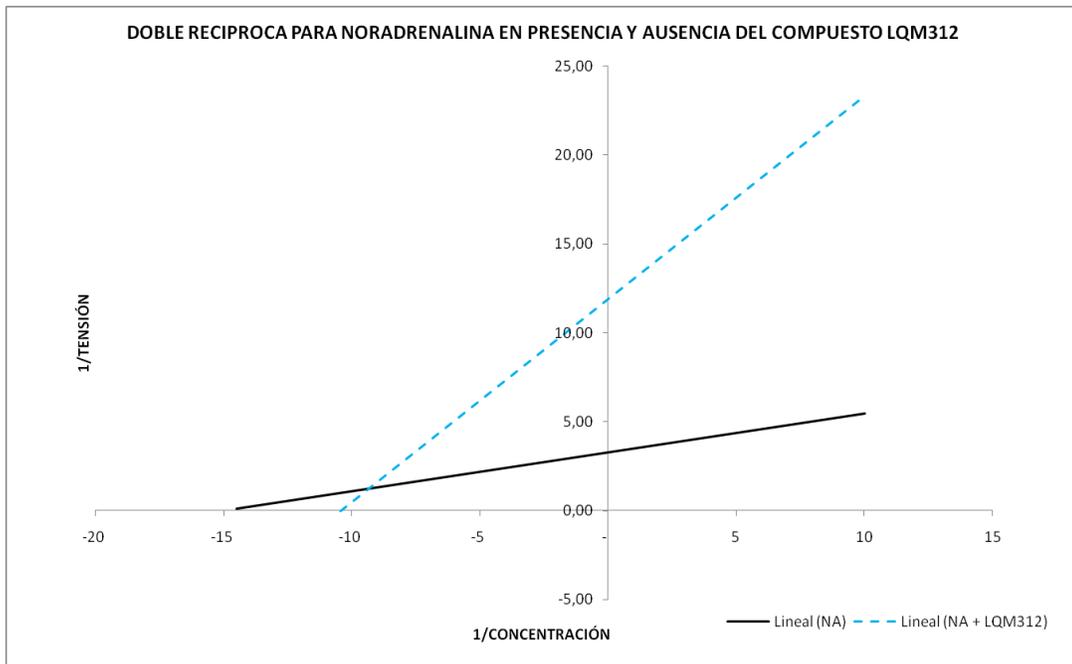
Gráfica B 5. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM312.

Se muestra un antagonismo de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



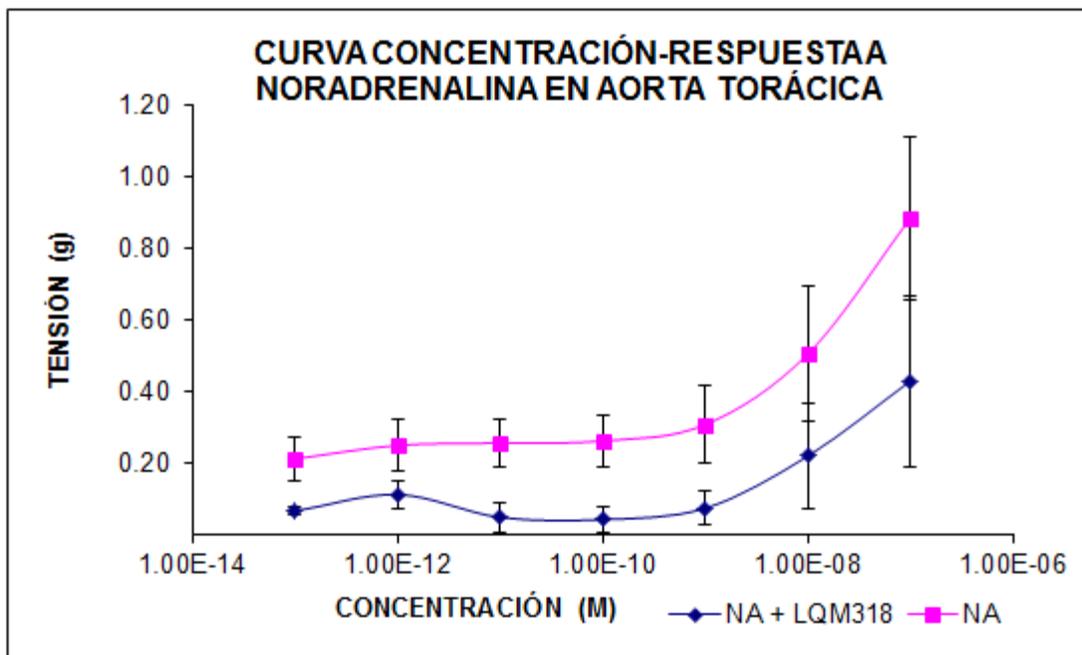
Gráfica A 6. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM312 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



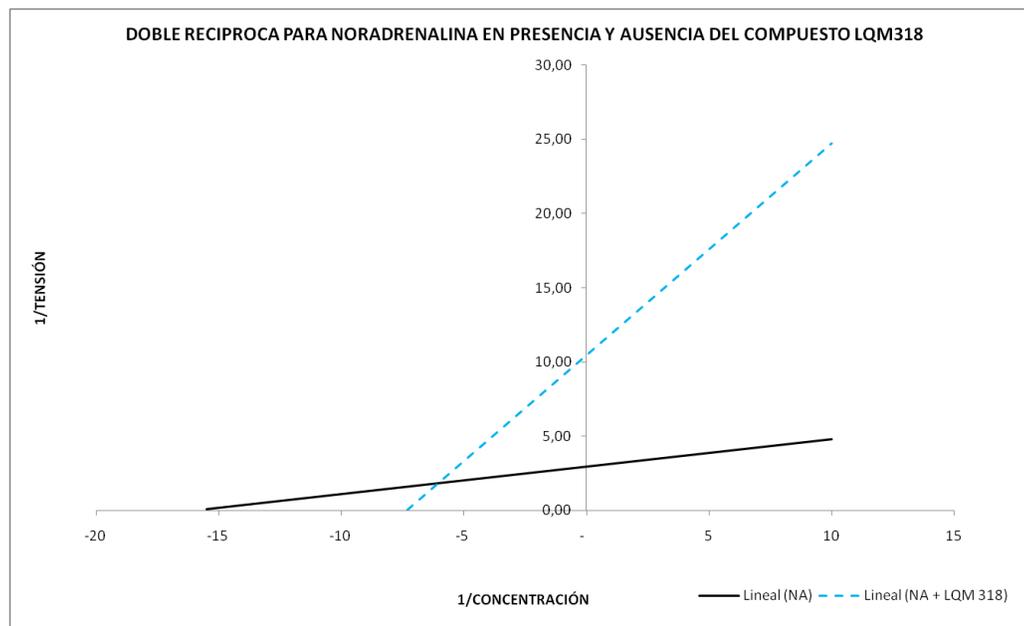
Gráfica B 6. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM312.

Se muestra un antagonismo de tipo no competitivo ya que la KD es semejante y el efecto máximo se redujo.



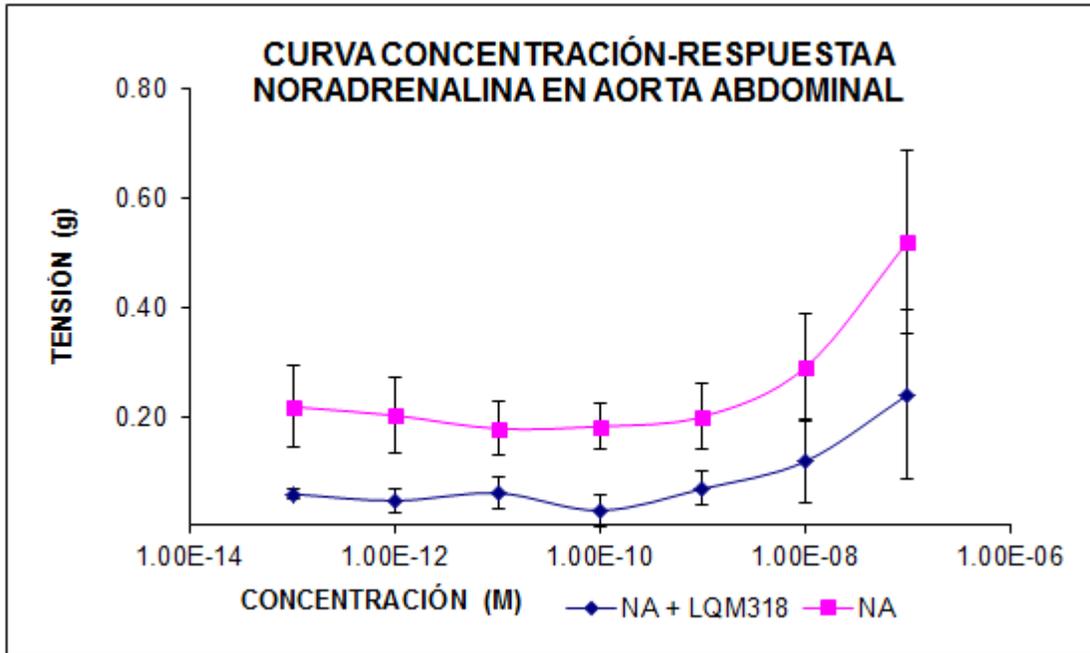
Gráfica A 7. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM318 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



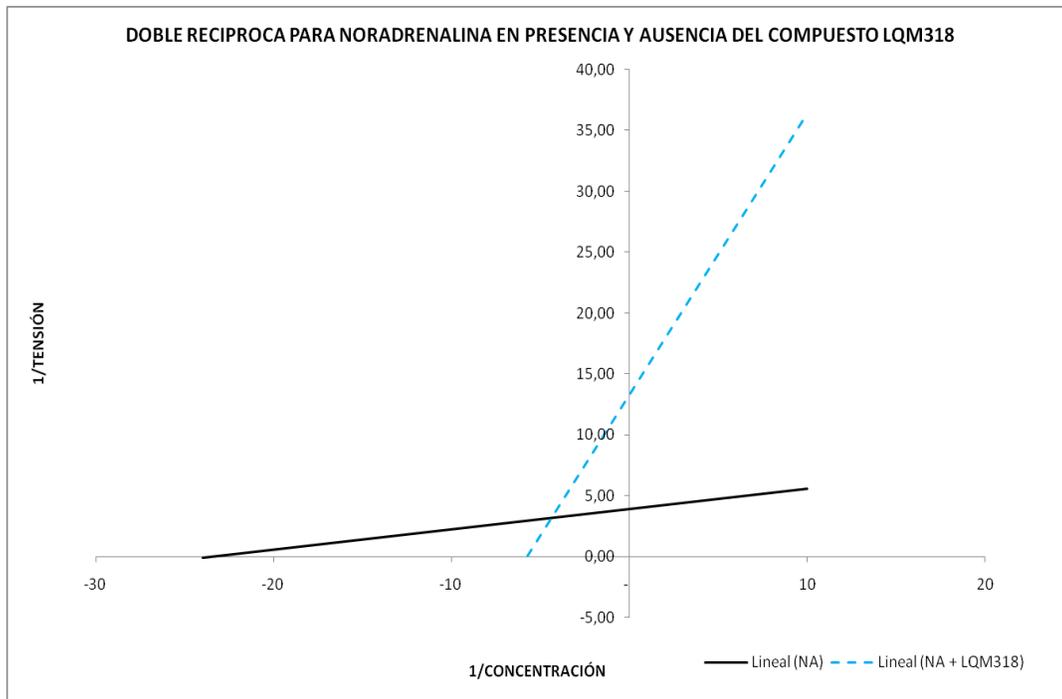
Gráfica B 7. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM318.

Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



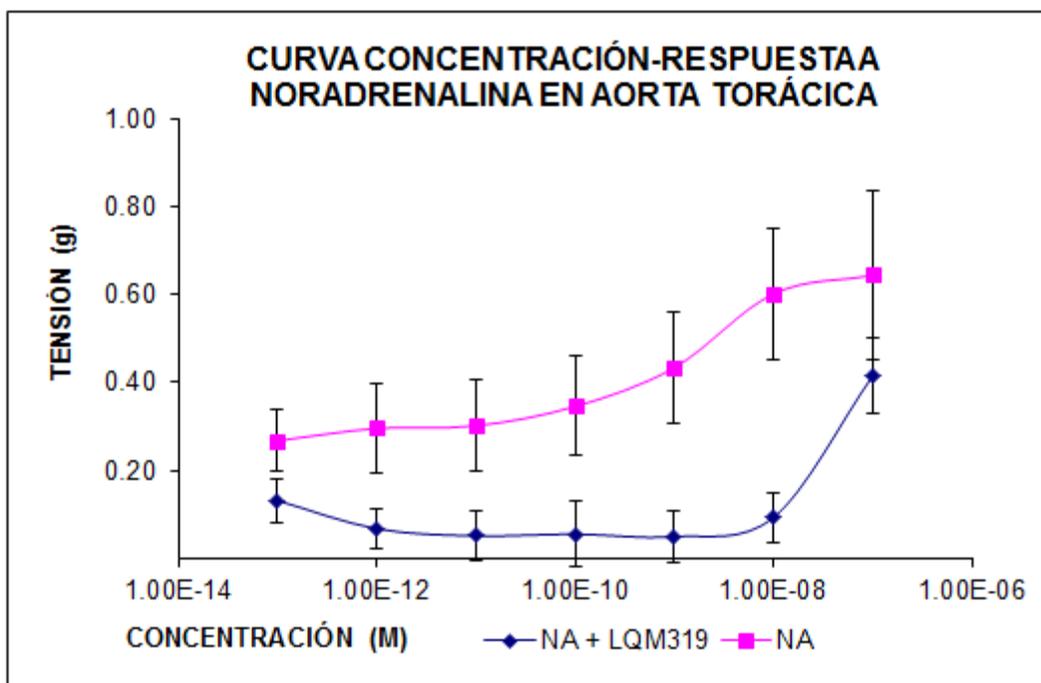
Gráfica A 8. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM318 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



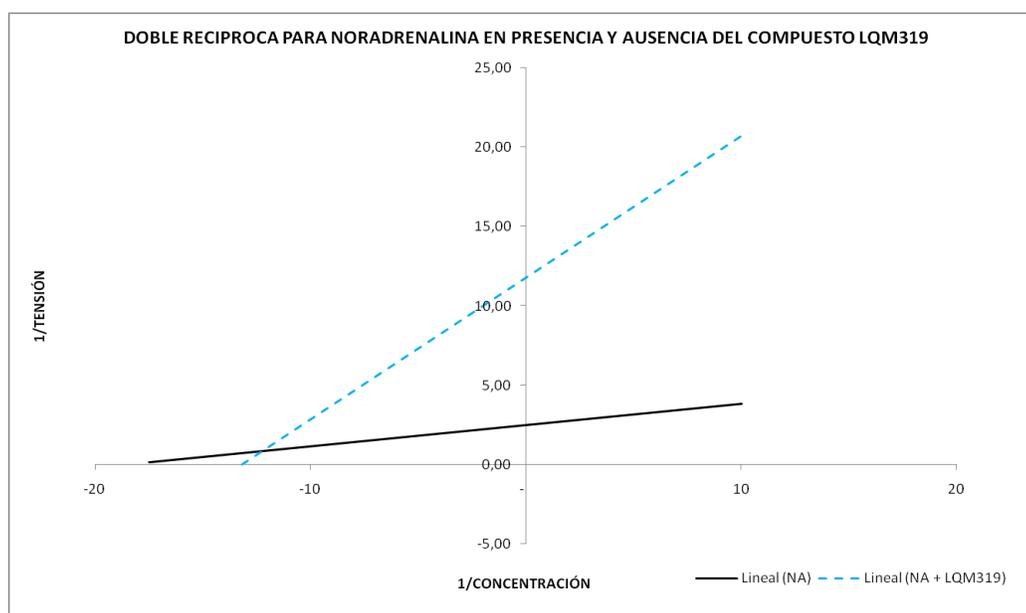
Gráfica B 8. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM318.

Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



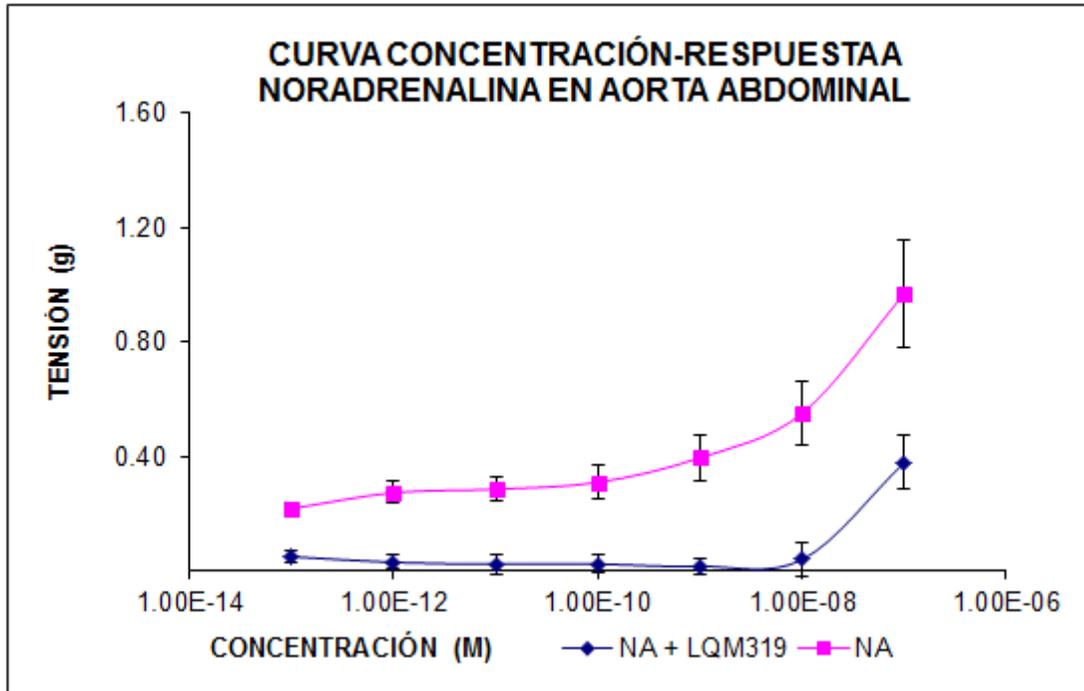
Gráfica A 9. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM319 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



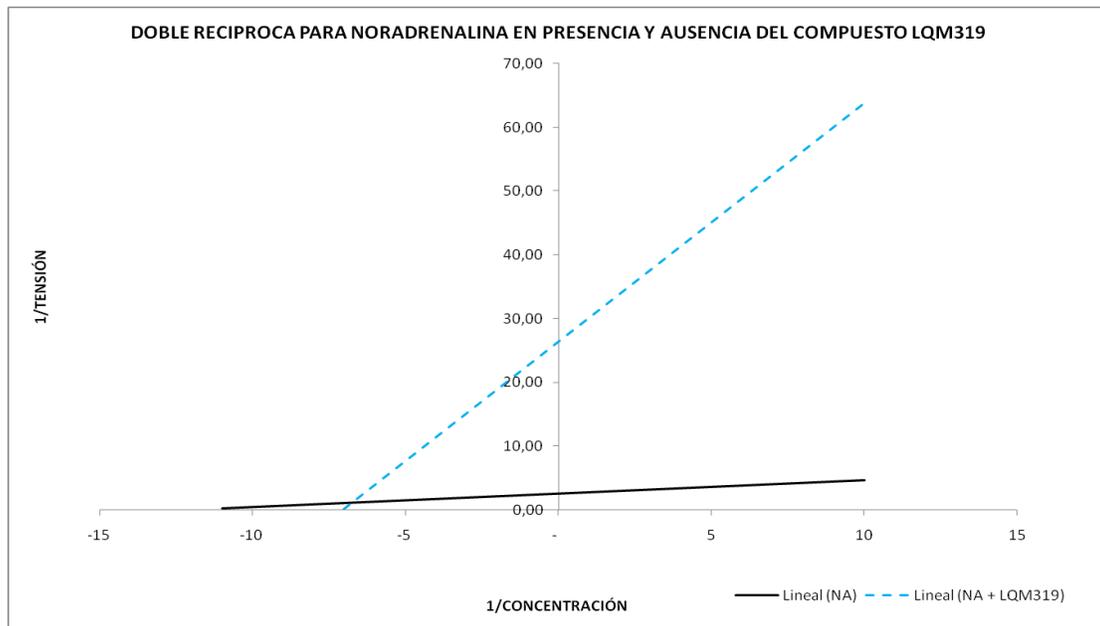
Gráfica B 9. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM319.

Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



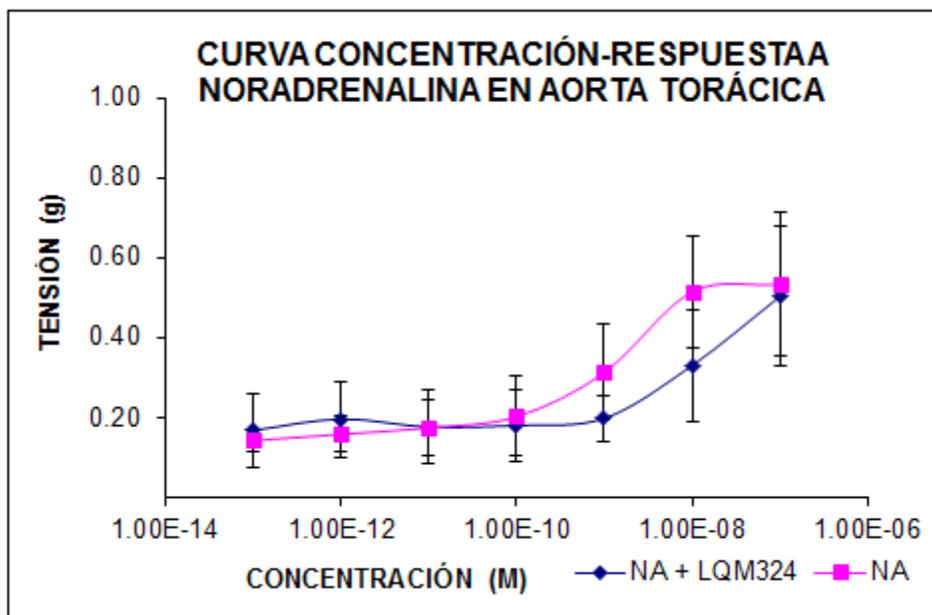
Gráfica A 10. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM319 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



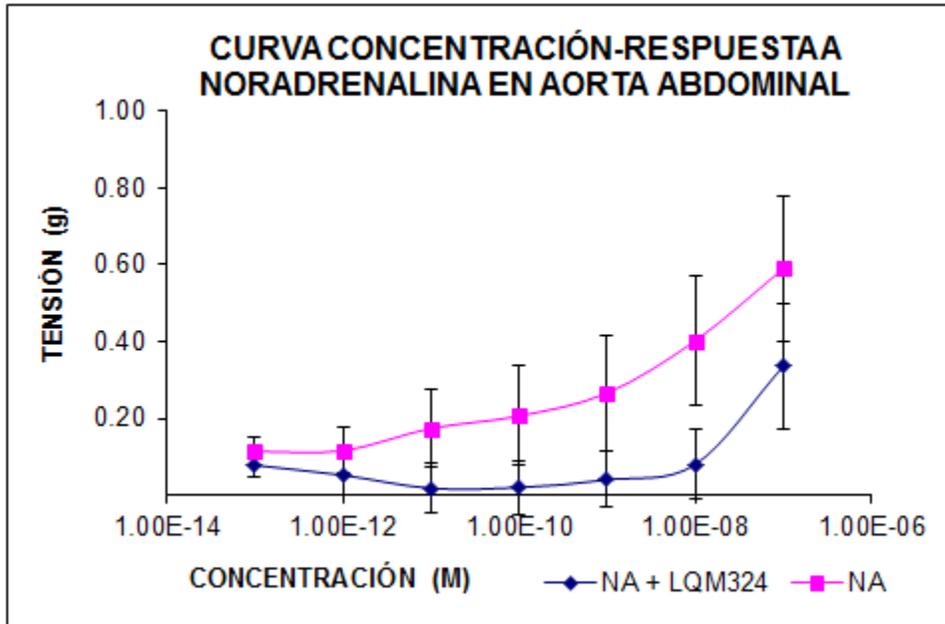
Gráfica B 10. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM319.

Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



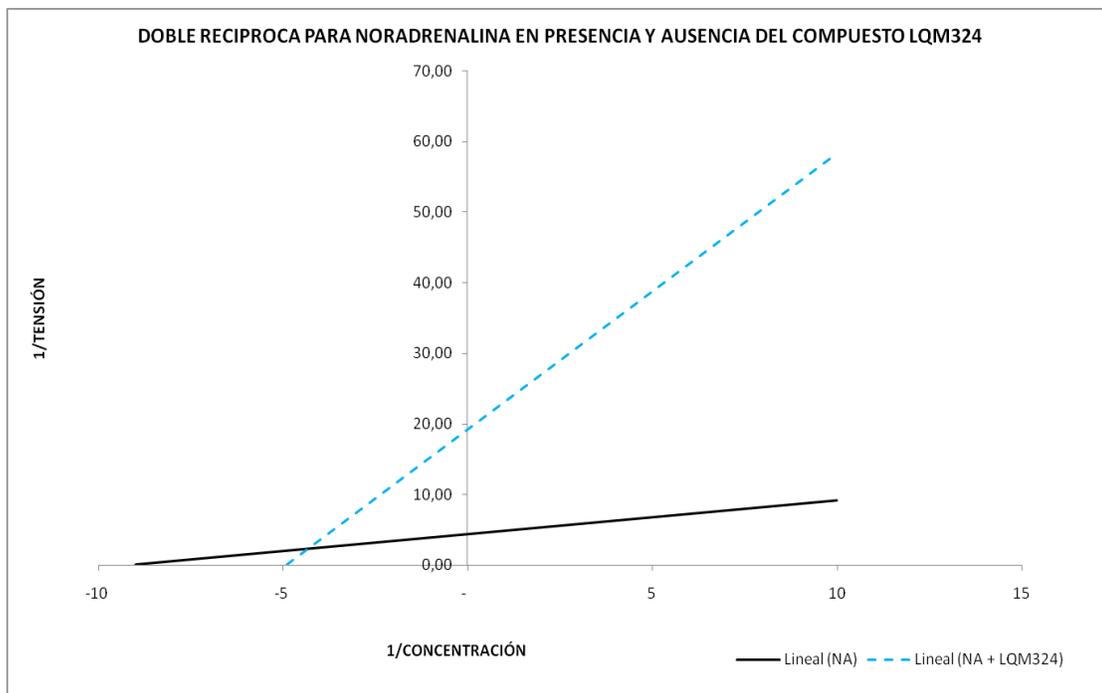
Gráfica A 11. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM324 (línea azul).

Los resultados no fueron significativos y corresponden al valor promedio con una  $n=5$ , comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher. Se puede observar que no hay disminución de la tensión.



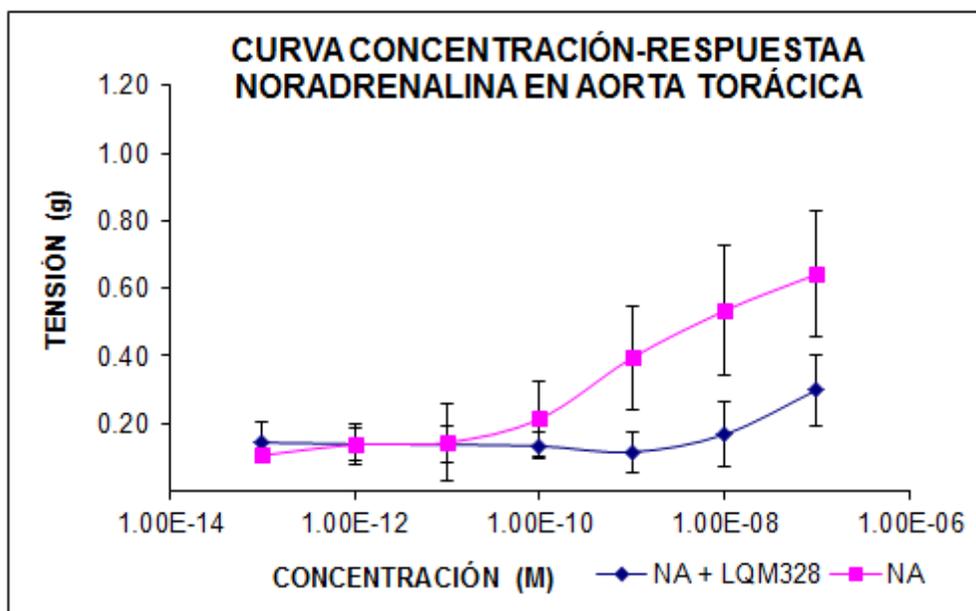
**Gráfica A 12.** Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM324 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



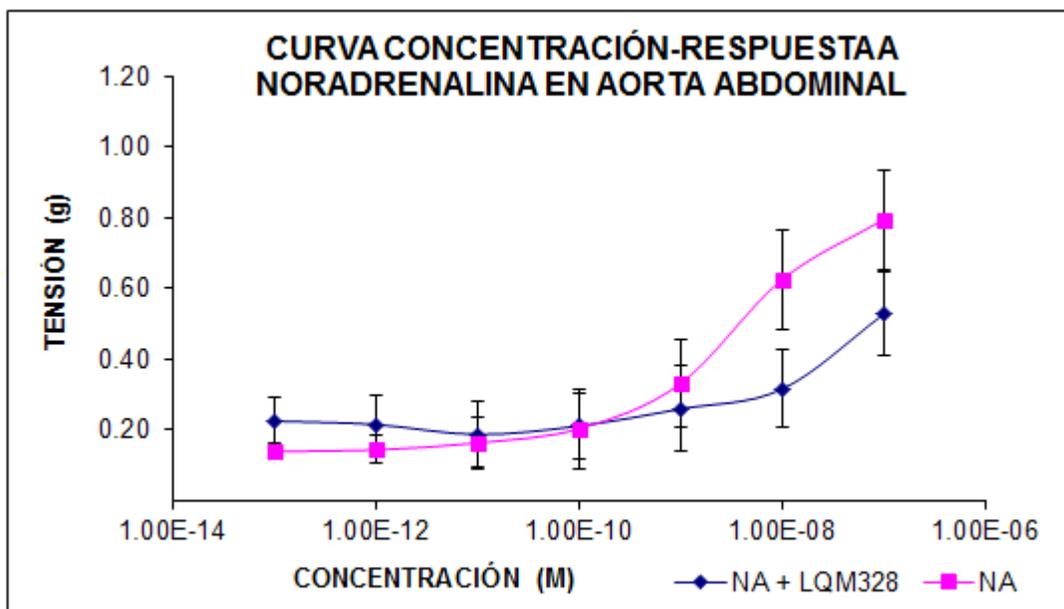
**Gráfica B 11.** Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM324.

Se muestra un antagonismo parcial de tipo no competitivo ya que la  $K_D$  es semejante y el efecto máximo se redujo.



Gráfica A 13. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM328 (línea azul).

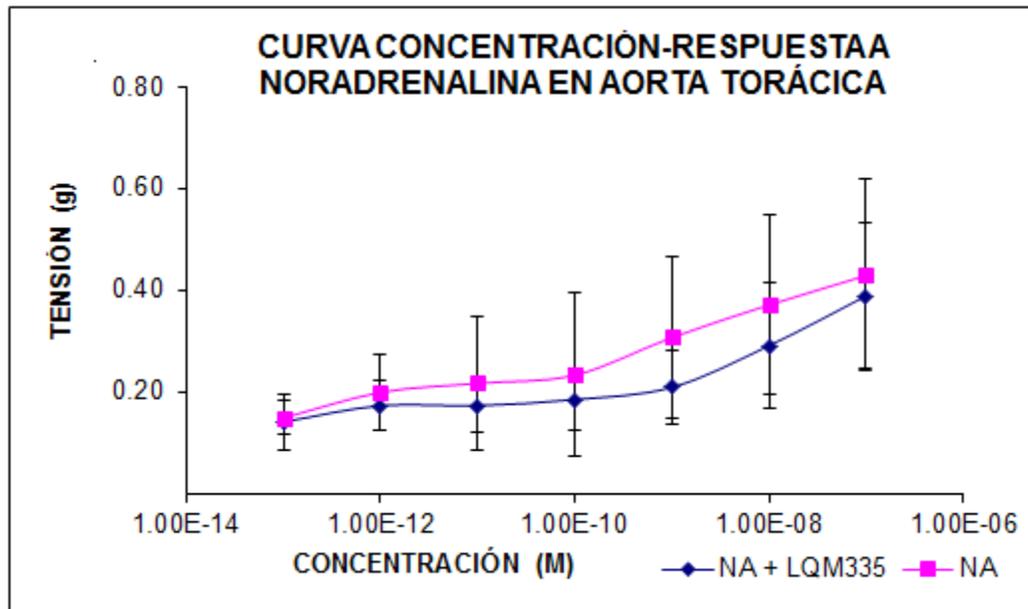
Los resultados no fueron significativos y corresponden al valor promedio con una  $n=5$ , comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher. Se puede observar que no hay disminución de la tensión.



Gráfica A 14. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM328 (línea azul).

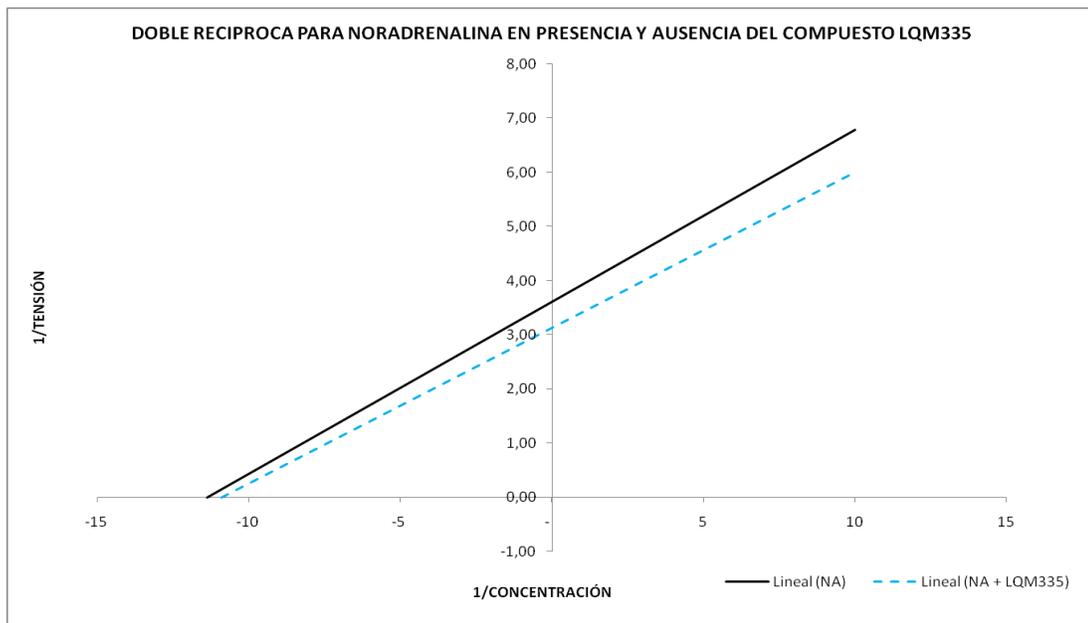
Los resultados no fueron significativos y corresponden al valor promedio con una  $n=5$ , comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher. Se puede observar que no hay disminución de la tensión.

LQM 335



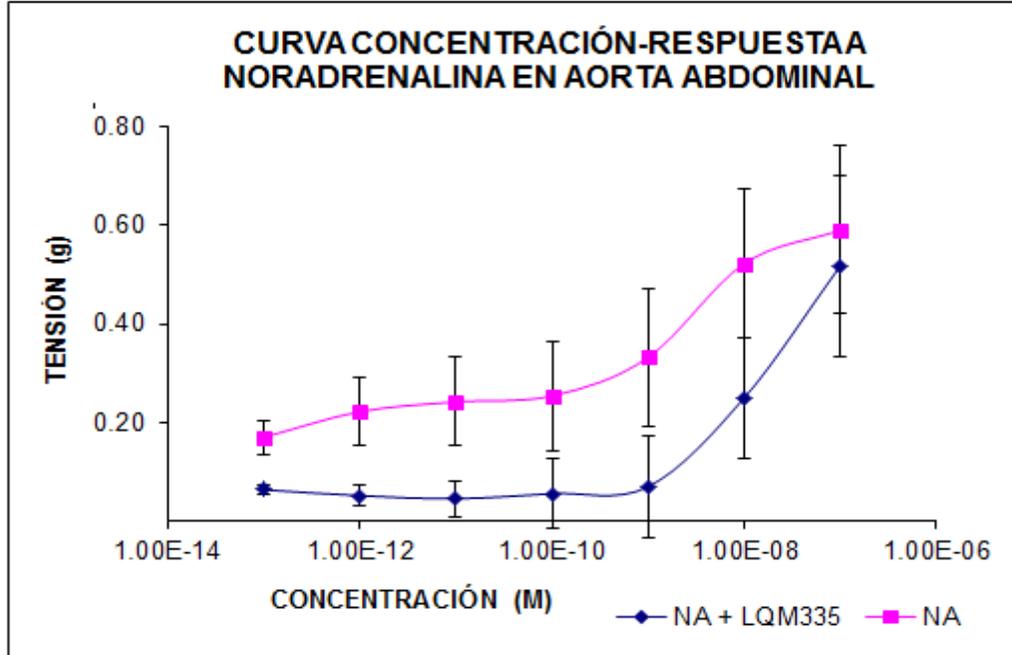
Gráfica A 15. Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM335 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una  $n=5$ , comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



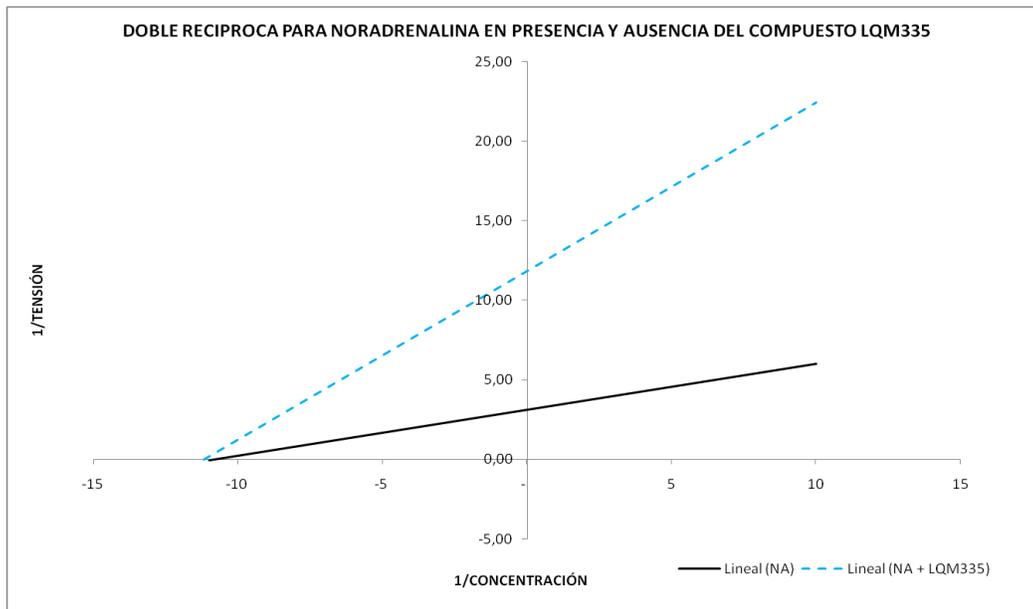
Gráfica B 12. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM335.

En este caso el efecto se ve reducido, por lo cual observamos un antagonismo de tipo no competitivo.



Gráfica A 16. Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia (línea rosa) y en presencia del LQM335 (línea azul).

Los resultados fueron significativos y corresponden al valor promedio con una n=5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de un factor con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.



Gráfica B 13. Gráfica doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR en ausencia y presencia del compuesto LQM335.

En este caso el efecto se ve reducido, por lo cual observamos un antagonismo de tipo no competitivo.

Los compuestos LQM301, LQM307, LQM312, LQM318, LQM319, LQM324 (porción abdominal) y LQM335 presentan un efecto antagonístico de tipo no competitivo, sólo que no se logra ver en las gráficas de doble recíproca la intersección en el eje de las abscisas, pero se infiere el antagonismo debido a que el valor de la  $K_D$  es muy aproximado y el efecto máximo se ve disminuido en presencia de los compuestos. Los compuestos LQM328 y LQM324 (porción abdominal) no ejercen una disminución en el efecto contráctil provocado por la NA por lo cual no se graficaron con el método de doble recíproca.

**Tabla 6. Efecto máximo de los compuestos LQM tanto en aorta torácica como abdominal**

Compuesto	%E <sub>max</sub> aorta torácica	%E <sub>max</sub> aorta abdominal
NA	100	100
LMQ301	59.93	93.15
LQM307	23.52	40.24
LQM312	59.01	52.02
LQM318	48.53	46.15
LQM319	64.59	39.17
LQM324	----	56.94
LQM335	90.69	87.79

**Tabla 7. Muestra el valor de la  $K_D$  tanto en aorta torácica como en aorta abdominal de cada compuesto LQM en comparación con la NA**

Compuestos	Aorta torácica		Aorta Abdominal	
	NA $K_D$ ( $10^{-14}$ M)	Compuesto $K_D$ ( $10^{-14}$ M)	NA $K_D$ ( $10^{-14}$ M)	Compuesto $K_D$ ( $10^{-14}$ M)
LQM 301	8.59	8.23	8.24	7.17
LQM 307	6.50	6.99	6.02	6.09
LQM 312	9.11	9.52	8.09	8.38
LQM 318	6.75	6.56	5.10	5.15
LQM 319	7.04	7.64	7.79	7.15
LQM 324	-----	-----	0.11	0.20
LQM 335	8.31	8.60	8.60	8.44

En la tabla 7 se muestran los valores de las constantes de disociación ( $K_D$ ), de todos los compuestos LQM300s mencionados, muestran un antagonismo de tipo no competitivo lo cual se comprueba al ver los valores de la  $K_D$  ya que son muy aproximados entre sí en presencia y en ausencia de la NA ya que no hay un cambio en la orden de magnitud, en el caso de los valores más alejados es debido a que las constantes de disociación son experimentales, obteniéndose de las gráficas dobles recíprocas que surgen a partir de las curvas concentración-respuesta.

## 7. ANALISIS DE RESULTADOS

El crecimiento desmesurado en la prevalencia de las ECV crónicas esenciales del adulto han incrementado en países en vías de desarrollo como México, este es el caso de la HTA de la cual el porcentaje ha ido incrementado año tras año además de que se presenta a edades más tempranas, además la mayoría de las personas que tienen este padecimiento lo desconocen, esto hace que el sector salud aumente su interés en la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, porque una vez que se padece la enfermedad es necesario contar con el tratamiento adecuado para cada paciente lo cual nos lleva a la necesidad de desarrollar medicamentos más efectivos con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>(1)(2)(36)</sup>.

De esta necesidad se origina un grupo de investigadores en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, basada en los estudios realizados en China en los años 70's sobre la Changrolina con lo que se logra sintetizar por medio de asistencia computacional los compuestos LQM300's, los cuales presentan un efecto antihipertensivo. Apoyando dicha investigación la Dra. Luisa Martínez Aguilar, responsable del Laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en la misma institución, desarrolló un método para evaluar la actividad biológica de estos compuestos<sup>(13)(15)</sup>.

Se han realizado varios estudios para evaluar la actividad biológica y se ha encontrado que los compuestos LQM300's presentan diversos efectos sobre el sistema cardiovascular como disminución de la FC y PA (PAS, PAD, PAM), también presentan efecto antihipertensivo, y una disminución de la contracción provocada por la Fenilefrina tanto en la aurícula como en la aorta<sup>(13)(14)</sup>.

Esto trajo como consecuencia continuar los estudios farmacodinámicos con los cuales pudimos determinar si el mecanismo de acción de estos compuestos es sobre el sistema  $\alpha$ -adrenérgico. En este caso se planteó demostrar que el efecto de los compuestos LQM300s pudieran antagonizar el efecto de las catecolaminas como la NA (sistema nervioso simpático  $\alpha_1$ -adrenérgico). Fue importante considerar que este agente vasoconstrictor tiene receptores

en el músculo liso de la aorta lo que permitió determinar la disminución de la vasoconstricción causada por este neurotransmisor en presencia de los compuestos morfólinicos, tiomorfolínicos y piperidínicos<sup>(30)(34)</sup>.

Existen muchos receptores en las células de un organismo, un tipo de receptores son los adrenérgicos de los cuales tenemos dos tipos  $\alpha$  y  $\beta$ . Los receptores  $\beta$  cuentan con tres principales subtipos los cuales difieren entre sí por su afinidad por las catecolaminas. Los receptores  $\beta_1$  responden con la misma intensidad al estímulo de la NA y de la A. Los receptores  $\beta_2$  son más sensibles a la A que a la NA. Es interesante descartar que los receptores  $\beta_2$  no están inervados (ninguna neurona simpática termina cerca de ellos), lo que limita su exposición a la NA. Los receptores  $\beta_3$  que se encuentran sobre todo en el tejido adiposo, están inervados y son más sensibles a la NA que a la A. Los receptores  $\alpha$  (el tipo más común de receptor adrenérgico) responden energicamente a la NA y sólo un poco a la A<sup>(50)(51)(25)</sup>.

Todos los receptores adrenérgicos son receptores asociados a proteínas G y no a canales iónicos. Esto significa que la respuesta de la célula efectora demora más en comenzar y suele ser más prolongada<sup>(25)</sup>.

En todos los receptores adrenérgicos, la actividad del segundo mensajero dentro de la célula efectora puede persistir por un tiempo más prolongado que el que suele asociarse con la acción rápida del sistema nervioso. Los efectos metabólicos prolongados de algunas vías autónomas son el resultado de la modificación de proteínas ya existentes o de la síntesis de proteínas nuevas<sup>(25)(27)</sup>.

La NA es un potente vasopresor con acción predominante sobre los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (agonista), que pueden producir una vasoconstricción arterial y venosa intensa, aunque también actúa sobre los receptores  $\beta$ -cardíacos<sup>(27)</sup>.

Aunque se han realizado estudios con Fenilefrina es importante la realización de estos estudios con NA debido a que esta se encuentra de manera endógena en el cuerpo y es una de las formas por las cuales se puede ver alterada la PA, por lo cual es importante su empleo,

de igual manera las concentraciones a las cuales se trabajo al ser muy pequeñas se asemejan a las que tendría o liberaría un organismo, pero si por alguna razón se ven alteradas las concentraciones de esta catecolamina la PA se elevaría y se mantendría en niveles altos, teniendo consecuencias para la salud del paciente, por esta razón fue importante la realización de este estudio<sup>(13) (14)(50)</sup>.

Tomando en cuenta lo anterior en este trabajo se realizó una curva concentración-respuesta empleando NA como vasoconstrictor con la finalidad de obtener un parámetro control del nivel de contracción de la aorta para así evidenciar el efecto vasodilatador mediante la disminución de la contracción producida por los compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos.

Por otro lado se planteó que si existía disminución de la contracción de la aorta por parte de los compuestos era necesario conocer mediante el análisis de la doble reciproca que tipo de antagonismo se presentaba por lo que al realizar estas curvas se determinó que los compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos antagonizaron de manera no competitiva al receptor  $\alpha_1$ -adrenergico. Cabe mencionar que al determinar la constante de afinidad ( $K_D$ ) y el efecto máximo se aseguró lo que se mencionó anteriormente.

El antagonismo no competitivo es cuando el antagonista se une a un lugar relacionado con el receptor, bloqueando solo una parte de este lo que impide que se una el agonista por lo cual se observa una disminución progresiva del  $E_{max}$  y el aumento de la concentración del agonista no consigue revertir el efecto del antagonista <sup>(64) (65)</sup>. Este tipo de antagonismo lo presentaron los compuestos LQM301, LQM307, LQM312, LQM318, LQM319 y LQM335 en ambas porciones de la aorta, por otro lado el compuesto LQM324 lo presenta también pero solo en la porción abdominal, ya que se observa una disminución en la respuesta y al analizar las gráficas realizadas con el método de doble reciproca se obtuvo que la  $K_D$  no varía en cuanto al orden de magnitud, esto muestra que los compuestos mencionados se unen a otro sitio que no es donde se lleva a cabo la unión de la NA en los receptores  $\alpha_1$ , pero está impidiendo que este vasoconstrictor se una a su receptor y lleve a cabo su efecto. Los compuestos LQM328, en

ambas porciones de la aorta, y LQM324, en la porción torácica, mostraron un efecto vasoconstrictor, por ello no se llevó a cabo el método de doble recíproca.

Debido a que el antagonismo que presentan los compuestos LQM300's es de tipo no competitivo en presencia de NA, se deduce que dichos compuestos no se unen de manera específica a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, por lo tanto no se lleva a cabo el mecanismo de contracción muscular y no se va a disminuir la presión en los vasos sanguíneos, por lo que es posible que la vía de señalización se lleve a cabo por alguna otra vía.

Tomando en cuenta esto se sugiere continuar con los estudios necesarios para conocer si estos compuestos actúan sobre otro sistema que regule la presión arterial como es el caso del SRAA considerando la posibilidad de utilizar como agente vasoconstrictor la angiotensina II o angiotensina I y así dilucidar si los compuestos presentan efecto vasodilatador y si es así estos actuarían sobre el sistema sugerido.

La NA es una catecolamina y agonista de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, este agonista presenta en su estructura diversos grupos funcionales como benceno, alcohol y una amina, comparando esta estructura con los compuestos LQM300s se observa cierta semejanza, es decir, éstos también presentan un benceno y alcohol en su estructura pero no la amina y al no presentar más semejanzas con la NA no se puede asegurar que los compuestos LQM300s se unan a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos de la misma manera que lo hace la NA como agonista por lo cual es evidente que el efecto antagónico que presentaron estos compuestos sea de tipo no competitivo ya que sólo se unen a una parte del receptor y no a todo debido a que no cuentan con la estructura necesaria para hacerlo de forma que se presente un antagonismo de tipo competitivo, de igual manera comparando con un fármaco utilizado para la HTA y que actúa uniéndose a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos se observan semejanzas en la estructura pero es evidente que a los compuestos LQM300s les hace falta algo en su estructura para que puedan unirse a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos como lo hacen los fármacos que se encuentran en el mercado antagonizando de manera competitiva a estos receptores.

Como ya se ha mencionado anteriormente la NA es un vasoconstrictor por lo que en las gráficas se observa que la tensión aumenta conforme aumenta la concentración de NA. En presencia de los compuestos LQM301, LQM307, LQM312, LQM318, LQM319, LQM324 porción abdominal solamente y LQM335 hay una disminución en la tensión de manera significativa, aunque el más eficaz fue el LQM307. Por otra parte los compuestos LQM328 y el compuesto LQM324 (en la porción torácica) no disminuyen la vasoconstricción provocada por NA.

## 8. CONCLUSIONES

Se determinó la actividad vasodilatadora de 3 compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), 3 compuestos tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324) y un compuesto piperidínico (LQM335) mediante su estudio en un modelo *in vitro* en aorta abdominal y torácica de rata SHR utilizando como agente vasoconstrictor a la NA.

Se aprendió a usar el equipo de obtención de datos utilizando el software ACQ381 KNOWLEDGE versión 8.1 mediante un modelo *in vitro* en aorta abdominal y torácica de rata hipertensa espontánea con lo que se registraron las curvas Concentración-Respuesta a la NA en ausencia y presencia de los compuestos LQM300s.

Se realizaron experimentalmente las Curvas Concentración-Respuesta a NA en ausencia y presencia de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y piperidínicos (LQM335) sobre la contracción de la aorta abdominal y torácica de rata SHR.

Se determinó que los compuestos LQM300s actuaron como antagonistas no competitivos de los receptores alfa 1 adrenérgicos mediante la  $K_D$  de las curvas Concentración-Respuesta a NA en ausencia y presencia de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324) y piperidínicos (LQM335) mediante el método de la doble recíproca.

El compuesto morfolínico LQM307 mostró una mayor eficacia en la disminución de la contracción.

Se sugiere que los compuestos LQM300's que mostraron un antagonismo no competitivo a los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos sean probados con el vasoconstrictor angiotensina II y así poder determinar si estos compuestos actúan directamente sobre el sistema renina angiotensina aldosterona.

## 9. REFERENCIAS

1. **Terra Networks México.** Hipertensión arterial se extenderá. *Terra Networks México*. [En línea] 10 de Abril de 2007. [Citado el: 8 de Enero de 2011.]  
<http://www.terra.com.mx/mujer/articulo/151723/Hipertension+arterial+se+extendera.html>.
2. Programa de diabeticos e hipertensos . *Club de pacientes diabéticos e hipertensos con estilo de vida activo*. [En línea] 9 de Diciembre de 2005. [Citado el: 8 de Enero de 2011.]  
<http://www.ensayos/Programa-De-Diabeticos-E-Hipertensos/524579.html>.
3. **Williams, G. H.** Hypertensive vascular disease. [aut. libro] Braunwald Isselbacher. *Principles of internal medicine*. 15. New York : McGraw-Hill, 2011, pág. CD ROM.
4. **Botey A., Reyert L.** Hipertensión arterial. [aut. libro] Rozman Farreras. *Medicina interna*. 14. Barcelona : Elsevier, 2000, Vol. I, págs. 667-674.
5. *Tratado de cardiología*. **Vargas, Barron Jesús.** México : s.n., 2006, Sociedad mexicana de cardiología, págs. 257-262.
6. **Dvorkin, Mario A. y Cardinali, Daniel P.** *Bases fisiologicas de la practica médica*. 13. Madrid : Medica panamericana, 2003. págs. 693-695.
7. *La hipertensión en México*. **Ugalde, Alberto.** 31, México : s.n., Mayo-Junio de 2009, Plenilunia: Salud plena para la mujer.
8. *Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000*. **Monroy, O. Velázquez y et, al.** 72, México : s.n., 2002, Archivos de cardiología de México, Vol. 1, págs. 71-84.
9. **Opie, H. Leonel.** *Fármacos en cardiología*. 5. México : McGraw-Hill, 2002. págs. 231-235.
10. **Lorenzo Velázquez, Benigno y Lorenzo Fernández, Pedro.** *Velázquez: Farmacología básica y clínica*. 18. Madrid : Panamericana, 2008. págs. 61, 64-71.
11. **Vidrio, Horacio y Rojas, José.** *Principios de farmacología general*. México : Consejo Nacional de Fomento Educativo, 1987. págs. 65-78, 98.
12. **Velasco, Alfonso.** *Compendio de Farmacología*. Madrid : Santos, 2001. págs. 90-200.
13. **Briones Beltran, Cesar.** *Determinación de la actividad hipotensora de los compuestos morfólinicos (LQM 302, LQM 312), tiomorfolínicos (LQM 324, LQM 337) y piperidínicos (LQM 335, LQM 336, LQM 344, LQM 345) en rat wistar anestesiada*. FES Cuautitlán : s.n., 2009. pág. 31.
14. **Sanchez Dorantes, Alejandra y Mena García, Yanerit.** *Determinación del efecto vasodilatador de los compuestos morfólinicos (LQM301, LQM302, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341,*

- LQM353), tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM343) y piperidínicos (LQM345) en aorta de rata hipertensa espontánea. FES Cuautitlán : s.n., 2010. pág. 10.
15. **Montes Madrigal, Gualberto.** *Síntesis de derivados tiomorfolínicos LQM 317, 318, 319, 320, 321 y 326 con actividad antihipertensiva.* FES Cuautitlán : s.n., 2005. págs. 1-2.
16. **Joan, Albanell.** *Farmacodinámica en el desarrollo de fármacos.* Barcelona : Servicio de oncología médica, 2002. págs. 56-58.
17. **Gilman, Goodman &.** *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 9. México : McGraw-Hill interamericana, 1996. Vol. 1.
18. **Mazariegos, J. J.** *Vías de señalización de los receptores alfa 1 y beta adrenergicos, muscarínicos y de dopamina.* México : UNAM, 2001.
19. **Katzung, Bertram.** *Farmacología básica y clínica.* 9. México : Manual moderno, 2005. pág. 13.
20. **Florez, Jesús.** *Farmacología humana.* 3. Barcelona : Masson, 2001. pág. 7.
21. **Goth, Andres.** *Farmacología Médica. Principios y conceptos.* 11. Barcelona : Doyma, 1999. págs. 8-9.
22. **Dawson, James.** *Lo esencial en farmacología.* 2. Madrid : Elsevier, 2001. págs. 9-10.
23. **Goldstein, Avram.** *Farmacología.* México : Limusa, 1999. págs. 99-101, 130-131.
24. **Mycek, Mary J., Harvey, Richard A.** *Farmacología.* segunda. D.F. : McGraw-Hill Interamericana, 2004. págs. 23-25, 68-72.
25. **Leyton C., Virya.** *Farmacología de los fármacos alfa-adrenergicos.* [En línea] 1997. [Citado el: 20 de Abril de 2011.]  
[http://www.scare.org.co/rca/archivos/articulos/1997/vol\\_1/HTML/Farmacologia%20de%20las%20drogas.html](http://www.scare.org.co/rca/archivos/articulos/1997/vol_1/HTML/Farmacologia%20de%20las%20drogas.html).
26. *Molecular biology of alfa-adrenergic receptors: implications for receptor classification for structure-function relationships.* **Lomasney, V. W.** 1095, 1991, *Biochim. Biophys.* págs. 127-139.
27. *Receptores de fármacos.* **Palomino, Manuel.** 1, Perú : s.n., 1999, *Dermatol.* Vol. 9, págs. 35-44.
28. *Subtypes of alfa 1 and alfa 2 adrenergic receptor.* **Bylund, D. B.** 6, 1992, *The feseb journal*, págs. 832-839.
29. *alfa 1 adrenoceptors: Subtypes, signaling, and roles in health and disease.* **García-Sainz, V.** 30, 1999, *Archives of medical research*, págs. 449-458.
30. **F. Tresguerres, Jesús A., Villanúa Bernués, Ma. Ángeles y López-Calderón, Asunción.** *Anatomía y fisiología del cuerpo humano.* México : McGraw Hill, 2009. págs. 112-125.

31. **Publvisor.** Revista publvisor. *Revista publvisor*. [En línea] Junio de 2009. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://revistapublvisor.blogspot.com/2009/06/el-maravilloso-aparato-circulatorio.html>.
32. Fisiología viva. [En línea] Febrero de 2009. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://fisiologiaviva.blogspot.com/2009/02/vasos-sanguineos-arterias-venas-y.html>.
33. Englishman's Blog. [En línea] 5 de Mayo de 2008. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://englishmaninnewyork.blogspot.com/2008/05/bodies-exhibition-en-chile-y-la.html>.
34. **Tortora, Gerard J. y Reynolds Grabowski, Sandra.** *Principios de Anatomía y Fisiología*. Novena edición. México : Oxford University Press, 2002. págs. 643-648, 677-682.
35. **Zamorano, José Luis.** El mundo. [En línea] 2008. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] [http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2008/01/anatomia\\_corazon/localizacion\\_anatomica/01.html](http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2008/01/anatomia_corazon/localizacion_anatomica/01.html).
36. **Rodrigo.** Ojo clínico. [En línea] 2009. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] [http://ojoclinico.cl/ver\\_foto.php?file=176](http://ojoclinico.cl/ver_foto.php?file=176).
37. **ciencias, Blog educativo de.** Biología y geología. [En línea] 15 de Marzo de 2011. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://matragut.wordpress.com/page/4/>.
38. **Guyton, A.** *Fisiología humana*. México D.F. : Interamericana, 1984. págs. 118-120.
39. **Caudillo S., Ricardo.** El sistema circulatorio. [En línea] 7 de Mayo de 1998. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://ricardi.webcindario.com/biologia/cuehuma.htm>.
40. Salud siglo XXI. [En línea] Noviembre de 2010. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://elmercaderdelasalud.blogspot.com/2010/11/resumen-de-los-11-sistemas-del-cuerpo.html>.
41. **Gutiérrez, Gilberto.** *Principios de anatomía, fisiología e higiene: educación para la salud*. México : Limusa, 2004. pág. 192.
42. Helping our hospitals take the best care of you. [En línea] 5 de Diciembre de 2008. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://www.lifespan.org/adam/spanishhealthillustratedencyclopedia/6/18073.html>.
43. **Mikati, Issam.** Medline plus. [En línea] 5 de Mayo de 2010. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/18073.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/18073.htm).
44. **Weinrauch, Larry A.** University of maryland medical center. [En línea] 19 de Mayo de 2008. [Citado el: 5 de Abril de 2011.] [http://www.umm.edu/esp\\_imagepages/19194.htm](http://www.umm.edu/esp_imagepages/19194.htm).
45. **Latarjet, Michael y Ruiz Liard, Alfredo.** *Anatomía humana*. Cuarta edición. Buenos Aires : Medica Panamericana, 2008. págs. 979-988. Vol. II.
46. *Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. expertos, Grupo Latinoamericano de.* 2009, Revista Chilena de cardiología , Vol. 29.

47. **Saldaña, Jesús.** *La hipertensión arterial*. México D.F. : Duana, 1993. págs. 13-23.
48. **Abella Alemán, José.** *Dicen que soy hipertenso*. Madrid : Aran, 2003. págs. 9-11.
49. **Haya, Carlos.** *Tensión arterial. Etiología y método de medición*. Madrid : Formación continuada de la dirección de enfermería del complejo hospitalario, 2003. págs. 15-27.
50. **Martín Cuenca, Eugenio.** *Fundamentos de Fisiología*. Madrid : Thomson, 2006. págs. 577-588.
51. **Silverthom, Dee Unglaub.** *Fisiología humana: un enfoque hacia los mecanismos reguladores*. Cuarta edición. Buenos Aires : Medica panameicana, 2009. pág. 531.
52. **García Villalón, Ángel Luis.** Páginas de docencia de fisiología. [En línea] 2007. [Citado el: 4 de Abril de 2011.] [http://www.uam.es/personal\\_pdi/medicina/algvilla/t\\_presion/barorreceptor.html](http://www.uam.es/personal_pdi/medicina/algvilla/t_presion/barorreceptor.html).
53. [En línea] [Citado el: 4 de Abril de 2011.]  
<http://163.178.103.176/Temad4Resp/DeptoDeFisioRespi/ATPGermannRespi/a9/Germann519b.jpg>.
54. Wikipedia. [En línea] 30 de Noviembre de 2010. [Citado el: 5 de Abril de 2011.]  
[http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema\\_renina\\_angiotensina\\_aldosterona#Referencias](http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_renina_angiotensina_aldosterona#Referencias).
55. **Netter, Frank Henry, y otros, y otros.** *Medicina interna*. Barcelona : Masson, 2005. pág. 134.
56. WHO Expert Committee. [En línea] 16 de Febrero de 1998. [Citado el: 22 de Diciembre de 2010.]  
<http://www.who.ch/pll/dsa/trs/trs862/en/trs862e.html>.
57. **Molina Díaz, Rafael.** *Hipertensión arterial en Medicina de Familia*. Granada : Fundación Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria, 1997.
58. *The treatment of hypertension*. **Chalmers, J.** 1, 1996, Br J Clin Pharmacol, Vol. 42, págs. 29-35.
59. **Suárez García, S y Iglesias Heredero, A.** elsevier. [En línea] 2002. [Citado el: 5 de Abril de 2011.]  
<http://www.elsevier.es/en/node/2022037>.
60. **Hartman, I.** Catedra de Farmacología. [En línea] 2009 de Abril de 28. [Citado el: 7 de Abril de 2011.] [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas2do/farmacologia\\_hta1.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas2do/farmacologia_hta1.pdf).
61. **Lavilla Royo, Francisco Javier.** Hipertensión arterial: descripción y clasificación. *Clínica Universidad de Navarra*. [En línea] 21 de Octubre de 2009. [Citado el: 7 de Abril de 2011.]  
<http://www.cun.es/areadesalud/enfermedades/sistema-nefro-urinario/hipertension-arterial-descripcion-y-clasificacion/>.
62. **Guadalajara Boo, José F.** Programa de actualización continua para cardiología. [En línea] [Citado el: 5 de Abril de 2011.] <http://www.drscope.com/cardiologia/pac/index.html>.
63. Slideshare. [En línea] 2009. [Citado el: 5 de Abril de 2011.]  
<http://www.slideshare.net/rocartoom7/antihipertensivos-1>.

64. *Auditoria de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en atención primaria*. **Allan, K.** 7103, 1997, BMJ, Vol. 315, págs. 314-315.
65. *El control de la hipertensión: Una historia de la de éxito de la investigación*. **Dustan, Harriet P.** 17, 23 de Septiembre de 1996, Archivos de medicina interna, Vol. 156, págs. 1926-1934.
66. *Uso de antihipertensivos en España*. **Prieto, M.** 7, Madrid : s.n., 1998, Medicina clínica, Vol. 110, págs. 247-253.
67. *Hipertensión esencial*. **Hudson, S.** 260, 1998, Pharmacologia Journal, págs. 411-417.
68. *Tratamiento básico de la hipertensión arterial. Modificaciones en el estilo de vida y control de factores de riesgo*. **Pascual, J.** 103, 1994, Medicina clinica, Vol. 14, págs. 547-552.
69. **Albert Cabrera, Marco J.** Portales medicos. [En línea] 14 de Julio de 2008. [Citado el: Abril de 20 de 2011.]  
[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0806\\_farmacologia\\_terapeutica\\_antihipertensiva/diureticos\\_mecanismo\\_accion.jpg&imgrefurl=http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1170/2/La-farmacologia](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0806_farmacologia_terapeutica_antihipertensiva/diureticos_mecanismo_accion.jpg&imgrefurl=http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1170/2/La-farmacologia).
70. **Borroto Regalado, Roxana.** Libros de autores cubanos. [En línea] 2009. [Citado el: 20 de Abril de 2011.] <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-000-00---0enfermeria--00-0-0--0prompt-10---4-----0-1l--1-1l-50---20-about---00031-001-1-0utfZz-8-00&a=d&c=enfermeria&cl=CL1&d=HASH019d4f2a4cafe525d2a5ef46.6.1>.
71. **Gutierrez, Johan.** Farmacología Clínica y Terapéutica. [En línea] 2011. [Citado el: 20 de Abril de 2011.] <http://farmacoloco.blogspot.com/2011/06/antihipertensivos-y-cancer-el-uso-de.html>.
72. **Cruz Barrios, Maria y Furones Mourelle, Juan Antonio.** Libros de autores cubanos. *Fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial*. [En línea] 2009. [Citado el: 20 de Abril de 2011.] <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-000-00---0enfermeria--00-0-0enfermeria--0prompt-10---4-----0-0-0-1l-0-1-1l-50---20-about--4-00031-001-1-0utfZz-8-00--0-1l--11-es-50---20-home---00-3-1-00-0-0-11-1-0utfZz-8-00&a=d&c=enfermeria&cl=CL1&d=HASH019d4f2a>.
73. **Alvarez, Patricia.** Antianginosos. [En línea] 2007. [Citado el: 20 de Abril de 2011.]  
[http://prontus.uv.cl/pubocademica/pubprofesores/a/pubacunopatricia/site/ortic/20071022/osocfile/antianginosos\\_2007.pdf](http://prontus.uv.cl/pubocademica/pubprofesores/a/pubacunopatricia/site/ortic/20071022/osocfile/antianginosos_2007.pdf).

## ANEXOS

**Tabla 8. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM301**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.0960	0.0960	0.1240	0.1380	0.1800	0.2660	0.4380
	Desviación	0.0802	0.0568	0.0808	0.1035	0.1382	0.2197	0.3809
	Error	0.0360	0.0255	0.0362	0.0464	0.0620	0.0985	0.1708
NA+LQM301	Promedio	0.0760	0.0480	0.0400	0.0460	0.0880	0.2140	0.4080
	Desviación	0.0403	0.0511	0.0538	0.0589	0.2021	0.3950	0.3690
	Error	0.0181	0.0229	0.0241	0.0264	0.0906	0.1771	0.1654

**Tabla 9. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM301**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.2040	0.2280	0.2480	0.2660	0.3880	0.4720	0.5940
	Desviación	0.1275	0.1557	0.1725	0.2176	0.3016	0.4508	0.4582
	Error	0.0572	0.0698	0.0773	0.0976	0.1352	0.2021	0.2054
NA+LQM301	Promedio	0.0600	0.0240	0.0060	0.0160	0.0060	0.0840	0.3560
	Desviación	0.0663	0.0517	0.0391	0.0415	0.0502	0.1591	0.3253
	Error	0.0297	0.0232	0.0175	0.0186	0.0225	0.0713	0.1458

**Tabla 10. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM307**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1840	0.2020	0.1860	0.2440	0.2880	0.6220	1.1480
	Desviación	0.1372	0.2072	0.2193	0.3014	0.4043	0.6852	1.1384
	Error	0.0615	0.0929	0.0983	0.1351	0.1813	0.3072	0.5105
NA+LQM307	Promedio	0.0640	0.0780	0.0800	0.0420	0.0700	0.0960	0.4620
	Desviación	0.0336	0.0661	0.0509	0.0936	0.1461	0.1697	0.6016
	Error	0.0150	0.0296	0.0228	0.0419	0.0655	0.0761	0.2697

**Tabla 11. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM307**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1300	0.1880	0.2080	0.2620	0.3040	0.4600	0.5780
	Desviación	0.1408	0.1965	0.1382	0.1694	0.2293	0.4102	0.8344
	Error	0.0631	0.0881	0.0620	0.0759	0.1028	0.1839	0.3741
NA+LQM307	Promedio	0.0720	0.0780	0.0400	0.0520	0.0500	0.0100	0.1360
	Desviación	0.0785	0.1181	0.1337	0.1546	0.1737	0.1764	0.1217
	Error	0.0352	0.0530	0.0599	0.0693	0.0779	0.0791	0.0546

**Tabla 12. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM312**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1880	0.2000	0.2180	0.2420	0.3220	0.4960	0.7920
	Desviación	0.0567	0.0686	0.0976	0.0893	0.1794	0.2856	0.4701
	Error	0.0254	0.0307	0.0438	0.0400	0.0804	0.1281	0.2108
NA+LQM312	Promedio	0.0900	0.0680	0.0540	0.0440	0.0560	0.1140	0.4120
	Desviación	0.0914	0.1621	0.1352	0.1547	0.1759	0.1905	0.3552
	Error	0.0410	0.0727	0.0606	0.0694	0.0789	0.0854	0.1593

**Tabla 13. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM312**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1740	0.2460	0.2760	0.3020	0.3980	0.5700	0.8540
	Desviación	0.0862	0.1236	0.1494	0.1684	0.2357	0.4257	0.5211
	Error	0.0387	0.0554	0.0670	0.0755	0.1057	0.1909	0.2337
NA+LQM312	Promedio	0.1040	0.0720	0.0960	0.1180	0.1040	0.2000	0.5040
	Desviación	0.0746	0.0898	0.1184	0.1592	0.0853	0.1095	0.3516
	Error	0.0334	0.0402	0.0531	0.0714	0.0382	0.0491	0.1576

**Tabla 14. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM318**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.2180	0.2020	0.1780	0.1820	0.2000	0.2900	0.5200
	Desviación	0.1677	0.1551	0.1080	0.0939	0.1344	0.2214	0.3736
	Error	0.0752	0.0696	0.0484	0.0421	0.0602	0.0993	0.1675
NA+LQM318	Promedio	0.0580	0.0460	0.0600	0.0280	0.0680	0.1180	0.2400
	Desviación	0.0239	0.0498	0.0660	0.0646	0.0683	0.1728	0.3466
	Error	0.0107	0.0223	0.0296	0.0290	0.0306	0.0775	0.1554

**Tabla 15. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM318**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.2120	0.2500	0.2560	0.2620	0.3080	0.5060	0.8860
	Desviación	0.1401	0.1595	0.1450	0.1597	0.2383	0.4227	0.7998
	Error	0.0628	0.0715	0.0650	0.0716	0.1068	0.1896	0.3587
NA+LQM318	Promedio	0.0660	0.1120	0.0480	0.0420	0.0740	0.2200	0.4300
	Desviación	0.0207	0.0879	0.0936	0.0785	0.1043	0.3328	0.5353
	Error	0.0093	0.0394	0.0420	0.0352	0.0468	0.1492	0.2400

**Tabla 16. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM319**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.2180	0.2740	0.2860	0.3100	0.3960	0.5520	0.9700
	Desviación	0.0507	0.0853	0.0956	0.1304	0.1812	0.2529	0.4148
	Error	0.0227	0.0383	0.0428	0.0585	0.0813	0.1134	0.1860
NA+LQM319	Promedio	0.0500	0.0300	0.0240	0.0240	0.0160	0.0400	0.3800
	Desviación	0.0464	0.0543	0.0777	0.0730	0.0623	0.1283	0.2101
	Error	0.0208	0.0244	0.0348	0.0327	0.0279	0.0575	0.0942

**Tabla 17. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM319**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.2680	0.2960	0.3020	0.3460	0.4340	0.6020	0.6440
	Desviación	0.1574	0.2237	0.2302	0.2522	0.2823	0.3322	0.4314
	Error	0.0706	0.1003	0.1032	0.1131	0.1266	0.1490	0.1935
NA+LQM319	Promedio	0.1320	0.0680	0.0520	0.0560	0.0500	0.0940	0.4160
	Desviación	0.1092	0.1006	0.1248	0.1641	0.1294	0.1276	0.1877
	Error	0.0490	0.0451	0.0560	0.0736	0.0580	0.0572	0.0842

**Tabla 18. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM324**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1140	0.1160	0.1740	0.2060	0.2660	0.4020	0.5900
	Desviación	0.0780	0.1350	0.2907	0.3918	0.4568	0.4942	0.5055
	Error	0.0350	0.0605	0.1304	0.1757	0.2048	0.2216	0.2267
NA+LQM324	Promedio	0.0780	0.0520	0.0180	0.0200	0.0400	0.0800	0.3360
	Desviación	0.0719	0.1148	0.1424	0.1580	0.1632	0.1989	0.3679
	Error	0.0322	0.0515	0.0638	0.0708	0.0732	0.0892	0.1650

**Tabla 19. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM324**

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1440	0.1600	0.1760	0.2040	0.3140	0.5160	0.5340
	Desviación	0.0594	0.1012	0.3692	0.3143	0.2976	0.4873	0.6244
	Error	0.0266	0.0454	0.1655	0.1409	0.1335	0.2185	0.2800
NA+LQM324	Promedio	0.1700	0.1980	0.1780	0.1820	0.2000	0.3320	0.5040
	Desviación	0.2046	0.2123	0.2028	0.1995	0.1300	0.3108	0.3907
	Error	0.0917	0.0952	0.0909	0.0895	0.0583	0.1394	0.1752

Tabla 20. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM328

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1380	0.1420	0.1620	0.2020	0.3300	0.6240	0.7940
	Desviación	0.0277	0.0879	0.1630	0.2501	0.2740	0.4317	0.5386
	Error	0.0124	0.0394	0.0731	0.1122	0.1228	0.1936	0.2415
NA+LQM328	Promedio	0.2240	0.2140	0.1860	0.2100	0.2580	0.3140	0.5260
	Desviación	0.1458	0.1833	0.2119	0.2065	0.2721	0.2443	0.2659
	Error	0.0654	0.0822	0.0950	0.0926	0.1220	0.1095	0.1192

Tabla 21. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM328

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1060	0.1380	0.1440	0.2140	0.3940	0.5340	0.6420
	Desviación	0.0343	0.1040	0.2514	0.2520	0.3426	0.4315	0.4149
	Error	0.0154	0.0466	0.1127	0.1130	0.1536	0.1935	0.1860
NA+LQM328	Promedio	0.1440	0.1400	0.1380	0.1340	0.1160	0.1680	0.3000
	Desviación	0.1366	0.1354	0.1154	0.0870	0.1342	0.2147	0.2350
	Error	0.0612	0.0607	0.0517	0.0390	0.0602	0.0963	0.1054

Tabla 22. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta abdominal en ausencia y presencia del LQM335

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1700	0.2220	0.2420	0.2540	0.3320	0.5220	0.5900
	Desviación	0.0771	0.1519	0.3028	0.3806	0.4090	0.5166	0.5535
	Error	0.0346	0.0681	0.1358	0.1707	0.1834	0.2317	0.2482
NA+LQM335	Promedio	0.0640	0.0520	0.0460	0.0560	0.0700	0.2500	0.5180
	Desviación	0.0219	0.0492	0.0820	0.1595	0.2312	0.2746	0.4094
	Error	0.0098	0.0221	0.0368	0.0715	0.1037	0.1231	0.1836

Tabla 23. Valores obtenidos de la curva Dosis-Respuesta a Noradrenalina en aorta torácica en ausencia y presencia del LQM335

Concentración		1,00E-13	1,00E-12	1,00E-11	1,00E-10	1,00E-09	1,00E-08	1,00E-07
NA	Promedio	0.1500	0.2000	0.2180	0.2340	0.3080	0.3720	0.4300
	Desviación	0.0752	0.1658	0.2954	0.3589	0.3584	0.3919	0.4204
	Error	0.0337	0.0744	0.1325	0.1610	0.1607	0.1758	0.1885
NA+LQM335	Promedio	0.1420	0.1740	0.1740	0.1860	0.2100	0.2920	0.3900
	Desviación	0.1244	0.1064	0.1135	0.1326	0.1643	0.2722	0.3180
	Error	0.0558	0.0477	0.0509	0.0595	0.0737	0.1221	0.1426

## Anexo II. Análisis de varianza

Cuando se plantea cualquier tipo de estudio farmacológico, los métodos estadísticos nos permiten interpretar los datos obtenidos experimentalmente. En este apartado se muestran los análisis estadísticos de varianza (ANOVA), de los datos obtenidos para cada compuesto de la serie LQM300's, lo cual nos permitió tener una visión con respecto a la diferencia significativa en el estudio biológico llevado a cabo para determinar el efecto de la serie de compuestos morfolínicos (LQM301, LQM307, LQM312), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y piperidínicos (LQM335) mediante el modelo in vitro de tejidos aislados de aorta de rata SHR.

Para ello se plantean las siguientes hipótesis:

**H<sub>0</sub>:** El valor de las medias de las curvas control son iguales a las medias de las Curvas Concentración-Respuesta

**H<sub>1</sub>:** Un par de medias son diferentes

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

Si  $F_{exp} < F_{tablas}$  NO SE RECHAZA H<sub>0</sub>

Si  $F_{exp} > F_{tablas}$  SE RECHAZA H<sub>0</sub>

Tabla 24. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM301

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	0,92	0,13142857	0,01848095		
Fila 2	7	1,338	0,19114286	0,01535048		
Columna 1	2	0,172	0,086	0,0002		
Columna 2	2	0,144	0,072	0,001152		
Columna 3	2	0,164	0,082	0,003528		
Columna 4	2	0,184	0,092	0,004232		
Columna 5	2	0,268	0,134	0,004232		
Columna 6	2	0,48	0,24	0,001352		
Columna 7	2	0,846	0,423	0,00045		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F

<b>Filas</b>	0,01248029	1	0,01248029	28,0906752	0,00182971	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,20032286	6	0,03338714	75,14791	2,2204E-05	4,28386571
<b>Error</b>	0,00266571	6	0,00044429			
<b>Total</b>	0,21546886	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM301

Tabla 25. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM301

<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	0,552	0,07885714	0,01579448		
<b>Fila 2</b>	7	2,4	0,34285714	0,02152781		
<b>Columna 1</b>	2	0,264	0,132	0,010368		
<b>Columna 2</b>	2	0,252	0,126	0,020808		
<b>Columna 3</b>	2	0,254	0,127	0,029282		
<b>Columna 4</b>	2	0,282	0,141	0,03125		
<b>Columna 5</b>	2	0,394	0,197	0,072962		
<b>Columna 6</b>	2	0,556	0,278	0,075272		
<b>Columna 7</b>	2	0,95	0,475	0,028322		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>Filas</b>	0,243936	1	0,243936	60,1617889	0,00024145	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,19960571	6	0,03326762	8,20477287	0,01082346	4,28386571
<b>Error</b>	0,024328	6	0,00405467			
<b>Total</b>	0,46786971	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM301

Tabla 26. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM307

<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>	
<b>Fila 1</b>	7	7	0,892	0,12742857	
<b>Fila 2</b>	7	7	2,874	0,41057143	
<b>Columna 1</b>	2	2	0,248	0,124	
<b>Columna 2</b>	2	2	0,28	0,14	
<b>Columna 3</b>	2	2	0,266	0,133	

<b>Columna 4</b>	2	2	0,286	0,143		
<b>Columna 5</b>	2	2	0,358	0,179		
<b>Columna 6</b>	2	2	0,718	0,359		
<b>Columna 7</b>	2	2	1,61	0,805		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
<b>Filas</b>	0,28059457	1	0,28059457	10,6749869	0,01709273	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,751068	6	0,125178	4,7622928	0,03960445	4,28386571
<b>Error</b>	0,15771143	6	0,02628524			
<b>Total</b>	1,189374	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM307

Tabla 27. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM307

<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	0,438	0,06257143	0,00154362		
<b>Fila 2</b>	7	2,13	0,30428571	0,02568724		
<b>Columna 1</b>	2	0,202	0,101	0,001682		
<b>Columna 2</b>	2	0,266	0,133	0,00605		
<b>Columna 3</b>	2	0,248	0,124	0,014112		
<b>Columna 4</b>	2	0,314	0,157	0,02205		
<b>Columna 5</b>	2	0,354	0,177	0,032258		
<b>Columna 6</b>	2	0,47	0,235	0,10125		
<b>Columna 7</b>	2	0,714	0,357	0,097682		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
<b>Filas</b>	0,20449029	1	0,20449029	17,3803252	0,00588527	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,09279143	6	0,01546524	1,31444321	0,37418873	4,28386571
<b>Error</b>	0,07059371	6	0,01176562			
<b>Total</b>	0,36787543	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM307

Tabla 28. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM312

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	0,838	0,11971429	0,01718857		
Fila 2	7	2,458	0,35114286	0,04921448		
Columna 1	2	0,278	0,139	0,004802		
Columna 2	2	0,268	0,134	0,008712		
Columna 3	2	0,272	0,136	0,013448		
Columna 4	2	0,286	0,143	0,019602		
Columna 5	2	0,378	0,189	0,035378		
Columna 6	2	0,61	0,305	0,072962		
Columna 7	2	1,204	0,602	0,0722		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,18745714	1	0,18745714	28,3690294	0,00178449	5,98737758
Columnas	0,35877143	6	0,05979524	9,04917702	0,0084416	4,28386571
Error	0,03964686	6	0,00660781			
Total	0,58587543	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM312

Tabla 29. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM312

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	7	1,198	0,17114286		
Fila 2	7	7	2,82	0,40285714		
Columna 1	2	2	0,278	0,139		
Columna 2	2	2	0,318	0,159		
Columna 3	2	2	0,372	0,186		
Columna 4	2	2	0,42	0,21		
Columna 5	2	2	0,502	0,251		
Columna 6	2	2	0,77	0,385		
Columna 7	2	2	1,358	0,679		
Origen de las	Suma de cuadrados	Grados de	Promedio de los	F	Probabilidad	Valor crítico

variaciones		libertad	cuadrados			para F
Filas	0,18792029	1	0,18792029	31,5711131	0,00135719	5,98737758
Columnas	0,437964	6	0,072994	12,2631882	0,00381593	4,28386571
Error	0,03571371	6	0,00595229			
Total	0,661598	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM312

Tabla 30. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM318

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	0,618	0,08828571	0,0052419		
Fila 2	7	1,79	0,25571429	0,01498457		
Columna 1	2	0,276	0,138	0,0128		
Columna 2	2	0,248	0,124	0,012168		
Columna 3	2	0,238	0,119	0,006962		
Columna 4	2	0,21	0,105	0,011858		
Columna 5	2	0,268	0,134	0,008712		
Columna 6	2	0,408	0,204	0,014792		
Columna 7	2	0,76	0,38	0,0392		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,09811314	1	0,09811314	70,2576553	0,00015693	5,98737758
Columnas	0,11298	6	0,01883	13,4839392	0,00295967	4,28386571
Error	0,00837886	6	0,00139648			
Total	0,219472	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM318

Tabla 31. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM318

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	7	0,992	0,14171429	0,01986057
Fila 2	7	2,68	0,38285714	0,05857714
Columna 1	2	0,278	0,139	0,010658
Columna 2	2	0,362	0,181	0,009522

<b>Columna 3</b>	2	0,304	0,152	0,021632		
<b>Columna 4</b>	2	0,304	0,152	0,0242		
<b>Columna 5</b>	2	0,382	0,191	0,027378		
<b>Columna 6</b>	2	0,726	0,363	0,040898		
<b>Columna 7</b>	2	1,316	0,658	0,103968		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
<b>Filas</b>	0,20352457	1	0,20352457	35,1597236	0,0010261	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,43589486	6	0,07264914	12,5504442	0,00358742	4,28386571
<b>Error</b>	0,03473143	6	0,00578857			
<b>Total</b>	0,67415086	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM318

Tabla 32. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM319

<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	0,564	0,08057143	0,01756095		
<b>Fila 2</b>	7	3,006	0,42942857	0,06867562		
<b>Columna 1</b>	2	0,268	0,134	0,014112		
<b>Columna 2</b>	2	0,304	0,152	0,029768		
<b>Columna 3</b>	2	0,31	0,155	0,034322		
<b>Columna 4</b>	2	0,334	0,167	0,040898		
<b>Columna 5</b>	2	0,412	0,206	0,0722		
<b>Columna 6</b>	2	0,592	0,296	0,131072		
<b>Columna 7</b>	2	1,35	0,675	0,17405		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
<b>Filas</b>	0,42595457	1	0,42595457	36,268209	0,00094593	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,446952	6	0,074492	6,34267504	0,02038104	4,28386571
<b>Error</b>	0,07046743	6	0,01174457			
<b>Total</b>	0,943374	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM319

Tabla 33. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM319

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	0,868	0,124	0,01744133		
Fila 2	7	2,892	0,41314286	0,02350781		
Columna 1	2	0,4	0,2	0,009248		
Columna 2	2	0,364	0,182	0,025992		
Columna 3	2	0,354	0,177	0,03125		
Columna 4	2	0,402	0,201	0,04205		
Columna 5	2	0,484	0,242	0,073728		
Columna 6	2	0,696	0,348	0,129032		
Columna 7	2	1,06	0,53	0,025992		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,29261257	1	0,29261257	39,2949392	0,00076561	5,98737758
Columnas	0,20101543	6	0,03350257	4,49905997	0,04492567	4,28386571
Error	0,04467943	6	0,00744657			
<b>Total</b>	<b>0,53830743</b>	<b>13</b>				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM319

Tabla 34. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM324

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	0,624	0,08914286	0,01246381		
Fila 2	7	1,868	0,26685714	0,03018914		
Columna 1	2	0,192	0,096	0,000648		
Columna 2	2	0,168	0,084	0,002048		
Columna 3	2	0,192	0,096	0,012168		
Columna 4	2	0,226	0,113	0,017298		
Columna 5	2	0,306	0,153	0,025538		
Columna 6	2	0,482	0,241	0,051842		
Columna 7	2	0,926	0,463	0,032258		
Origen de las	Suma de cuadrados	Grados de	Promedio de los	F	Probabilidad	Valor crítico

variaciones		libertad	cuadrados			para F
Filas	0,11053829	1	0,11053829	21,2153981	0,00366876	5,98737758
Columnas	0,224656	6	0,03744267	7,18629816	0,01505117	4,28386571
Error	0,03126171	6	0,00521029			
<b>Total</b>	0,366456	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM324

Tabla 35. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM324

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	1,764	0,252	0,01543733		
Fila 2	7	2,048	0,29257143	0,02829162		
Columna 1	2	0,314	0,157	0,000338		
Columna 2	2	0,358	0,179	0,000722		
Columna 3	2	0,354	0,177	2E-06		
Columna 4	2	0,386	0,193	0,000242		
Columna 5	2	0,514	0,257	0,006498		
Columna 6	2	0,848	0,424	0,016928		
Columna 7	2	1,038	0,519	0,00045		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,00576114	1	0,00576114	1,7800665	0,23054473	5,98737758
Columnas	0,24295486	6	0,04049248	12,5112851	0,00361747	4,28386571
Error	0,01941886	6	0,00323648			
<b>Total</b>	0,26813486	13				

No se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM324

Tabla 36. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM328

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	7	1,932	0,276	0,013
Fila 2	7	2,392	0,341	0,069
Columna 1	2	0,362	0,181	0,003
Columna 2	2	0,356	0,178	0,002

<b>Columna 3</b>	2	0,348	0,174	0,0002		
<b>Columna 4</b>	2	0,412	0,206	3,2E-05		
<b>Columna 5</b>	2	0,588	0,294	0,002		
<b>Columna 6</b>	2	0,938	0,469	0,048		
<b>Columna 7</b>	2	1,32	0,66	0,035912		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
<b>Filas</b>	0,07607314	1	0,07607314	4,96286401	0,06747459	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,20681543	6	0,03446924	2,24870611	0,17357169	4,28386571
<b>Error</b>	0,09197086	6	0,01532848			
<b>Total</b>	0,37485943	13				

No se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM328

Tabla 37. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM328

<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	1,14	0,16285714	0,00389314		
<b>Fila 2</b>	7	2,172	0,31028571	0,04590457		
<b>Columna 1</b>	2	0,25	0,125	0,000722		
<b>Columna 2</b>	2	0,278	0,139	2E-06		
<b>Columna 3</b>	2	0,282	0,141	1,8E-05		
<b>Columna 4</b>	2	0,348	0,174	0,0032		
<b>Columna 5</b>	2	0,51	0,255	0,038642		
<b>Columna 6</b>	2	0,702	0,351	0,066978		
<b>Columna 7</b>	2	0,942	0,471	0,058482		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
<b>Filas</b>	0,07607314	1	0,07607314	4,96286401	0,06747459	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,20681543	6	0,03446924	2,24870611	0,17357169	4,28386571
<b>Error</b>	0,09197086	6	0,01532848			
<b>Total</b>	0,37485943	13				

No se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM328

Tabla 38. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal en presencia del compuesto LQM335

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	1,056	0,15085714	0,03141181		
Fila 2	7	2,332	0,33314286	0,02586381		
Columna 1	2	0,234	0,117	0,005618		
Columna 2	2	0,274	0,137	0,01445		
Columna 3	2	0,288	0,144	0,019208		
Columna 4	2	0,31	0,155	0,019602		
Columna 5	2	0,402	0,201	0,034322		
Columna 6	2	0,772	0,386	0,036992		
Columna 7	2	1,108	0,554	0,002592		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0,11629829	1	0,11629829	42,3269324	0,00062816	5,98737758
Columnas	0,327168	6	0,054528	19,8455459	0,00102606	4,28386571
Error	0,01648571	6	0,00274762			
Total	0,459952	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta abdominal empleando el compuesto LQM335

Tabla 39. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica en presencia del compuesto LQM335

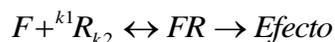
Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	1,568	0,224	0,00759067		
Fila 2	7	1,912	0,27314286	0,01011314		
Columna 1	2	0,292	0,146	3,2E-05		
Columna 2	2	0,374	0,187	0,000338		
Columna 3	2	0,392	0,196	0,000968		
Columna 4	2	0,42	0,21	0,001152		
Columna 5	2	0,518	0,259	0,004802		
Columna 6	2	0,664	0,332	0,0032		
Columna 7	2	0,82	0,41	0,0008		
Origen de las	Suma de cuadrados	Grados de	Promedio de los	F	Probabilidad	Valor crítico

<b>variaciones</b>		<b>libertad</b>	<b>cuadrados</b>			<b>para F</b>
<b>Filas</b>	0,00845257	1	0,00845257	17,8611391	0,00552301	5,98737758
<b>Columnas</b>	0,10338343	6	0,01723057	36,4099416	0,00018343	4,28386571
<b>Error</b>	0,00283943	6	0,00047324			
<b>Total</b>	0,11467543	13				

Se rechaza  $H_0$  para la contracción en aorta torácica empleando el compuesto LQM335

### Anexo III. Método de doble recíproca<sup>(19)(20)(21)(23)</sup>

Según la teoría Ocupacional, postulada por Clark dice que el efecto de un fármaco es proporcional a la acción de receptores que ocupa, presentándose el efecto máximo cuando se ocupan todos los receptores. Si se supone que un agonista se une a su receptor en forma irreversible, la ecuación que describe esta reacción sería:



En la que F representa al fármaco, R a los receptores y FR al complejo fármaco-receptor;  $k_1$  y  $k_2$  son las constantes que rigen respectivamente la asociación y la disociación de F y R. Esta reacción es semejante a la interacción de una enzima con su sustrato, en donde la magnitud del efecto correspondería a la formación del producto. Ordenando los elementos de acuerdo con la ecuación de Michaelis-Menten para enzimas y sustratos se tendría:

$$E = \frac{E_m (F)}{K_D + (F)}$$

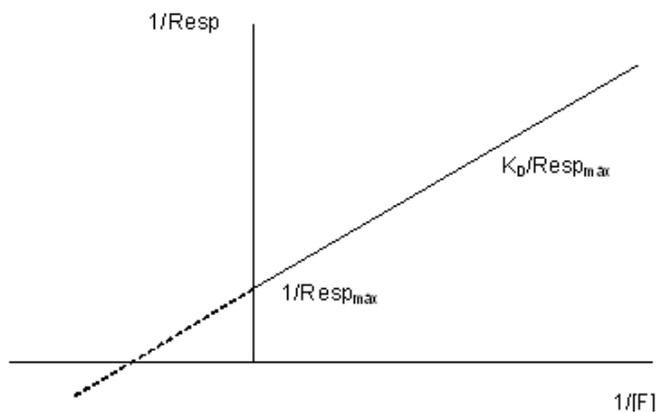
En donde (F) es la concentración del fármaco libre (no unido al receptor) y  $K_D$  (que corresponde a  $k_2$  y  $k_1$ ) es la constante de disociación del complejo fármaco-receptor. Por lo tanto si empleamos la expresión doble recíproca, la ecuación de Michaelis-Menten se transforma en una recta cuya ecuación es la siguiente:

$$\frac{1}{E} = \frac{K_d}{E_m} * \frac{1}{(F)} + \frac{1}{E_{\max}}$$

Que corresponde a la ecuación general de la línea recta:

$$y = mx + b$$

Y la representación gráfica es:



**Figura 22. Gráfica doble recíproca.**

Relación entre la concentración y el efecto cuando se grafican las recíprocas de la concentración y del efecto.

En la gráfica de doble recíproca se pueden calcular la eficacia de un fármaco ( $Resp_{m\acute{a}x}$ ) y su constante de disociación ( $K_D$ ). El punto en el que la recta interseca el eje de las ordenadas y que en la forma general de la línea recta es  $b$  corresponde a  $1/ Resp_{m\acute{a}x}$ , y la pendiente ( $m$ ) es igual a  $K_D / Resp_{m\acute{a}x}$

Por lo tanto podemos obtener los siguientes datos:

Para NA en ausencia del compuesto LQM300's

Calculada:

$$b = 2.6605 = \frac{1}{resp_{m\acute{a}x}}$$

$$resp_{m\acute{a}x} = 0.3758g$$

$$m = 3.00 \times 10^{-13} = \frac{K}{resp_{m\acute{a}x}}$$

$$K = 1.13 \times 10^{-13} M$$

Extrapolada:

$$x = -8.85 \times 10^{12}$$

$$K = -\frac{1}{K} = 1.13 \times 10^{-13}$$

Se realizó éste procedimiento para obtener las  $K_D$  (constantes de afinidad) de cada compuesto sobre la aorta torácica y abdominal de la rata SHR.

La grafica doble reciproca se ha empleado para analizar los antagonismos, ya sea de tipo competitivo (fármaco que tiene la capacidad de unirse al receptor, pero incapaz de producir una repuesta) donde se puede apreciar que el efecto máximo es el mismo pero su constante de afinidad es diferente. En el caso de ser un antagonismo del tipo no competitivo (estos fármacos pueden evitar la unión del agonista o impedir que este active al receptor), el efecto máximo se reduce y la  $K_D$  es igual.