



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LOS COMPUESTOS MORFOLÍNICOS(LQM301, LQM302, LQM304, LQM307, LQM309, LQM312, LQM313 Y LQM314), TIOMORFOLÍNICOS (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328 Y LQM343) Y PIPERIDÍNICOS(LQM335, LQM336Y LQM345) EN AORTA DE RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA EN PRESENCIA DE CaCl_2 COMO AGENTE VASOCONSTRICTOR”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A N:
DANIELA NOEMÍ LÓPEZ PACHECO
MÓNICA PALMA ANGUIANO

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.

FACULTAD DE ESTUDIOS
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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 morfolinicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM307, LQM309, LQM312, LQM313 y LQM314), tiomorfolinicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328 y LQM343) y piperidinicos (LQM335, LQM336 y LQM345) en aorta de rata hipertensa espontánea en presencia de CaCl₂ como agente vasoconstrictor

Que presenta la pasante: Daniela Noemí López Pacheco

Con número de cuenta: 303269144 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 19 de septiembre de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz	
SECRETARIO	Q. Arcadia Hernández Beltrán	
1er SUPLENTE	M.C. Tais Nopal Guerrero	
2do SUPLENTE	Q.F.I. María Guadalupe Koizumi Castro	

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



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

U. N. A. M.
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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 morfólinicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM307, LQM309, LQM312, LQM313 y LQM314), tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328 y LQM343) y piperidínicos (LQM335, LQM336 y LQM345) en aorta de rata hipertensa espontánea en presencia de CaCl₂ como agente vasoconstrictor

Que presenta la pasante: Mónica Palma Anguiano

Con número de cuenta: 304023857 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 19 de septiembre de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz	
SECRETARIO	Q. Arcadia Hernández Beltrán	
1er SUPLENTE	M.C. Tais Nopal Guerrero	
2do SUPLENTE	Q.F.I. María Guadalupe Koizumi Castro	

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

Agradecimientos Mónica

A mis padres

Por haberme brindado todo el apoyo, tanto moral, económico y sentimental que me permitió terminar con mis estudios de licenciatura satisfactoriamente. Les agradezco por escucharme, darme consejos y dedicarme su valiosa atención en todo momento. Me enorgullece ser parte de las personas que logran sus objetivos gracias al amor que le brindan sus seres queridos, lo que los impulsa a dar más de sí mismos, con la confianza de que siempre van a tener el apoyo en sus fallas y en sus aciertos, me llena de satisfacción y agradecimiento el que siempre estén presentes para mí en todo aspecto sabiendo que soy una persona amada y capaz de valorar la ayuda que he recibido durante toda mi vida. Les agradezco que me dejaran vivir estos años de mi licenciatura con libertad de tomar mis propias decisiones que me han permitido tener experiencia y confianza en mí como persona y profesionista. Los quiero mucho y cada día se los demuestro con cariño y hechos que avalan el apoyo y el amor que me brindan día a día. ¡Gracias Mamá y Papá!

A mis hermanos

Daniel: te agradezco mucho que me salvaras en diversas ocasiones enviándome tareas por correo que fueron importantes en su momento, el que dedicaras unos minutos de tu valioso tiempo me ayudó de manera importante con mis obligaciones en esta carrera. Quiero decirte que estas lleno de cualidades y que quisiera tener algunas como tu admirable perseverancia. Aprecio el que me escuches cada vez que lo necesito, en muchas situaciones eres mi cómplice y en gran parte la persona que soy es gracias a ti. Sabes que te quiero mucho y que siempre estaré presente para ti. ¡Gracias Pony!

David: te admiro por poseer una enorme nobleza dentro de ti, te agradezco por interesarte en mis preocupaciones y siempre estar para mí cada que lo necesito. Yo te quiero mucho a mi manera y pretendo que seas una persona exitosa, te agradezco por todo el apoyo y el amor que me has brindado siempre. Eres parte de mi inspiración y créeme que en ocasiones quisiera ser como tu. ¡Gracias Dave!

A mis Abuelitos

Les agradezco toda la herencia que recibí de ustedes pues ha sido crucial y necesaria para todas las tareas y asignaciones que he tenido que enfrentar durante mi vida.

Abuelito Tomás y Abuelita Toña: de ustedes he recibido parte de mi carácter que me ayudó a desenvolverme dentro de esta etapa de mi vida, la paciencia de mi abuelita y la habilidad de razonamiento de mi abuelito, tal vez no heredé el sentido comerciante pero si cuento con su cariño y amor. Abuelita te agradezco por cuidarme y ayudarme desde el cielo brindándome esa fortaleza necesaria para enfrentar cada día. Abuelito te agradezco que siempre me llenes de bendiciones para tener un buen camino, con la protección de Dios. ¡Gracias Abuelitos!

Pa'Felix y Ma'Camen: de ustedes adquirí la otra parte de mi carácter que fue parte de la fuerza necesaria para desarrollar esta etapa de mi vida. La nobleza la obtuve de ambos, la valentía vino de ti Pa'Felix para enfrentar cada reto así como la solidaridad y paz que me proporcionas desde el cielo. Ma'Camen la firmeza de mantenerme siempre de pie ante las adversidades como el espíritu libre que vive en mí son gracias a ti. Les agradezco todo el amor que siempre me demuestran así como todas sus oraciones por el bienestar de toda la familia. ¡Gracias Ma'Camen y Pa'Felix!

A mis Tíos

Por brindarme la ayuda que estuvo a su alcance a lo largo de mi vida escolar apoyándome con las situaciones que se me presentaban al paso del tiempo dándome consejos.

Tía Rosario, te agradezco el que siempre me dieras la oportunidad de ocupar tu hogar como centro de estudio, permitiéndome desarrollar mis actividades escolares en grupo que frecuentemente se presentaron. Te agradezco el que me brindaras tu amor y que siempre confiaras en mí, fortaleciendo mis capacidades y aptitudes. Tío Toño, muchas gracias por tus consejos que fueron oportunos y me han permitido conducirme adecuadamente durante esta experiencia. Tío Ricardo, te agradezco la confianza que has depositado en mí y todo lo que me has dado durante toda mi vida, gracias a ti he podido salir adelante culminando así mi licenciatura.

Tía Luz, te agradezco tus consejos, tu atención y sobre todo las pláticas en las que me dices las fortalezas que tengo, las habilidades con las que cuento y que soy capaz de desenvolverme a pesar de las adversidades, tu guía me ha servido de mucho permitiéndome alcanzar mi meta, finalizar mi licenciatura. Tía Bety, cada que te veo puedo sentir el amor que siempre me has demostrado, fortaleciendo de esta manera mi autoestima y la confianza en mis valores, gracias por escucharme y aconsejarme durante esta experiencia. Siempre me han brindado apoyo, sobre todo su cariño y sé que valen más que cualquier otro regalo.

Tía Toña, has sido testigo de toda mi vida escolar te agradezco por ayudarme cada vez que mis padres estuvieron ausentes, con mis tareas, maquetas, trabajos en equipo, entre otros, siempre me apoyaste y te hiciste presente. Tía Lore, gracias por acompañarme a la escuela permitiéndome llegar muchas veces a tiempo, por facilitarme material para desarrollar mis tareas, tenerme paciencia y brindarme tu cariño. Tía Joss, te agradezco el tiempo que hemos compartido juntas, tu cariño, presencia y consejos.

A mis Primos

Arturo, siempre has sido mi fortaleza, mi hermano mayor, aquel que me escucha, me da consejos, me guía y me mantuvo con la mirada en el objetivo... culminar mi licenciatura. Sabes que siempre serás una persona muy importante en mi vida. Te agradezco toda la ayuda que me has dado así como cada momento que pasaste explicándome mis tareas, principalmente las de cálculo diferencial e integral, en esta y otras materias siempre estuviste para mí. Gracias Arthur por todo el cariño que siempre me has dado.

Gaby, te agradezco todo el tiempo que me has dedicado así como todo el apoyo que me brindaste al abrirme las puertas de tu hogar como centro de estudio para desarrollar trabajos en equipo,

siempre tengo presente todo el cariño que me brindas día a día y quiero que sepas que siempre estaré agradecida por todo lo que has hecho por mí. Omar, te considero como un hermano y te quiero dar las gracias por estar presente y apoyarme cada que lo necesito.

Nina y Susy, les agradezco por estar presentes en cada etapa de mi vida y en esta licenciatura fueron un importante apoyo, gracias por el cariño y el aprecio que siempre me han tenido.

A la Dra. Luisa

Le agradezco por la confianza que tuvo en mí desde el principio al invitarme a ser parte de sus proyectos de investigación que me permitieron sacar adelante mi servicio social así como culminar de manera satisfactoria mis estudios de licenciatura por medio de esta tesis. Gracias por el cariño que nos brindó como alumnas y en su momento tesistas siempre impulsándonos a buscar un mejor futuro, cumplir con nuestras metas y motivándonos a llegar lo más lejos posible en nuestra vida profesional.

A Daniela

Te agradezco el tiempo que has pasado conmigo como amiga, compañera y coautora de esta tesis. Aprecio de manera importante el apoyo que me has brindado a lo largo de esta licenciatura, tu confianza para elaborar este proyecto y tu amistad. Hemos pasado por diversas experiencias que me han llevado a tenerte un cariño especial por lo que estoy orgullosa de compartir contigo este trabajo que nos permitió culminar con esta licenciatura. ¡Gracias Dany!

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.

Agradecimientos Daniela

Al término de esta etapa de mi vida, quiero expresar un profundo agradecimiento a quienes con su ayuda, apoyo y comprensión me alentaron a lograr esta hermosa realidad.

A mis padres Luis y Lourdes

Sabiendo que jamás encontraré la forma de agradecer la manera en que me tendieron su mano en las derrotas y victorias de mi vida, por su constante apoyo y confianza, solo espero comprendan que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos e inspirados en ustedes pues han sido un gran modelo a seguir por toda su valentía, generosidad, honradez, responsabilidad, carácter (entre muchas otras cosas) que siempre me mostraron. Gracias por todo lo que me han dado en la vida siempre sin esperar nada a cambio más que mi felicidad. Con amor.

A mis hermanas

Porque han sido grandes compañeras de vida, gracias a cada una por las cualidades maravillosas que siempre mostraron: Ana por su gran sabiduría que manifiesta frente a todo y todos (pues tus palabras y pensamientos siempre me hicieron crecer, gracias) y por siempre estar al pendiente de nosotras; Ruth la enorme generosidad que la caracteriza, porque es una de las personas que siempre está dispuesta a ayudarme, además de la amistad que compartimos (como hablar durante horas en la noche de cualquier cosa aunque nuestros padres nos manden callar jajaja) y por ser mi confidente en todo (muchas gracias); y Mariana por su gran fortaleza que ha mostrado ante todo, por no dejarse vencer y por cuidarme cuando enfermo (hasta en la madrugada cuando me levanta un dolor de estómago, gracias). Pero lo más importante gracias por hacerme saber que pase lo que pase siempre estaremos juntas. Su compañía me hizo la persona que ahora soy. Con mucho cariño.

A mis sobrinas

Anita y Zurie: Gracias por ser una nueva luz en mi vida y por toda la alegría que trajeron, nunca pensé que podría sentir algo tan grande y especial por unas personas tan pequeñitas. Quiero que sepan que su tía Daniela siempre estará ahí para ustedes (excepto para cambiar pañal jajaja).

A mi gran amor Juan

Porque en ti he encontrado todo lo que necesito para ser feliz, a tu lado he pasado los mejores momentos de mi vida. Desde que te conocí me di cuenta de la gran persona que eres y me siento muy contenta por formar parte de ti, tú has sido una de mis más grandes inspiraciones, teniéndote a mi lado me siento capaz de lograr lo que sea porque sé que tengo tu apoyo incondicional. Gracias por escucharme, por hacerme reír cuando más lo necesito, por cuidarme, por preocuparte por mí, por todo tu apoyo a lo largo de la carrera, pero sobre todo gracias por todo el amor que siempre me has dado. Quiero que sepas que mi más grande sueño es estar siempre contigo y compartir muchas más cosas. Siempre que pienso en ti una sonrisa se dibuja en mi cara, te amo muchísimo hoy y siempre.

A mis amigos

Las siete maravillas: Porque hemos recorrido un largo camino juntos, buscando los mismos objetivos y apoyándonos, gracias por estar conmigo todos estos años, por todos los momentos maravillosos que hemos vivido y por seguir conservando intacta nuestra amistad.

Chicas (Jessica, Nabil, Diana, Súper Angie, Itzel, Areli) no saben todos los momentos tan gratos que me llevo, gracias por dejarme compartir con ustedes esta carrera tan agotadora, por todo su apoyo pero lo más importante muchísimas gracias por su amistad y por todas las cosas tan locas que vivimos (fiestas, reuniones, “sesiones de estudio”, congresos y viajes), de verdad son las mejores amigas.

Chicos (Obeso, Ángel, Darío y Vilchitos) gracias por hacerme compañía a lo largo de la carrera, por haber reído juntos y por la confianza que tuvimos. En ustedes también encontré a unos buenos compañeros y amigos.

A nuestra asesora de tesis Dra. Luisa

No se por donde empezar a agradecerle todo lo que ha hecho por mi, por tenerme la confianza tanto laboral como personal, por haberme dado la oportunidad de aprender de usted, por enseñarme a creer en mi y en todo lo que puedo llegar a lograr, por brindarme su apoyo incondicional, por motivarme a crecer como profesional y sobre todo por dejarme acercarme a usted y encontrar a una persona muy valiosa llena de cualidades y virtudes, espero de todo corazón conservar su amistad por mucho tiempo. Por todo esto y mucho más mil gracias.

A Mony

Monis eres una de mis más grandes amigas y me da mucho gusto haber sido tu compañera de trabajo. Muchas gracias por haber confiado en mi para realizar contigo una de las metas más grandes que tenemos, quiero que sepas que eres una gran persona a la que aprecio muchísimo, que siempre estaré ahí cuando más lo necesites y que me gustaría conservar nuestra amistad. Gracias por haberme abierto las puertas de tu casa y llegar a conocer a tu familia la cual también tengo en gran estima. Deseo de todo corazón que todo lo que te propongas hacer en esta vida se cumpla y que siempre seas feliz. Te quiero mucho.

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 General

Índice de Tablas	9
Índice de Gráficas	13
Índice de Figuras.....	15
Abreviaturas	16
1. Introducción	17
2. Sistema Circulatorio (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12)	18
2.1 Regulación de la función circulatoria.....	19
2.1.1 Mecanismos reguladores generales y locales.....	20
2.2 Anatomía.....	21
2.2.1 Corazón	21
2.2.2 Vasos sanguíneos	22
2.2.3 Arterias.....	23
1.2.3.1 Arteria Aorta.....	24
2.3 Fisiología.....	25
2.3.1 Corazón	25
1.3.1.1 Miocardio contráctil	25
1.3.1.2 Pericardio	25
1.3.1.3 Endocardio	26
2.3.2 Arteria Aorta.....	27
2.4 Presión Arterial.....	28
2.4.1 Factores que rigen la presión arterial	29
2.4.2 Regulación de la presión arterial	31
2.4.2.1 Sistema barorreceptor.....	31
2.4.2.2 Sistema quimiorreceptor	31
3. Hipertensión Arterial (11) (15) (16).....	35
3.1 Definición	35
3.2 Clasificación.....	35
3.3 Etiología.....	36
3.4 Epidemiología.....	36

4. Tratamiento de la Hipertensión Arterial (17) (18) (19) (20) (21).....	38
4.1 Tratamiento No Farmacológico	38
4.1.1 Reducción de peso	39
4.1.2 Reducción del consumo de sal	40
4.1.3 Reducción del consumo excesivo de alcohol.....	40
4.1.4 Otras modificaciones dietéticas	41
4.1.5 Aumento de la actividad física.....	41
4.1.6 Abandono de tabaco	41
4.2 Tratamiento Farmacológico	42
4.2.1 Diuréticos	44
4.2.2 Derivados Nitrados.....	45
3.2.2.1 Nitratos.....	45
3.2.2.2 Nitroprusiato	46
4.2.3 Inhibidores de la ECA.....	46
4.2.4 Antagonistas de los receptores AT1	47
4.2.5 Antagonistas de los adrenorreceptores β	48
4.2.6 Bloqueadores de canales de Calcio	49
3.2.6.1 Estructura de los canales L	49
3.2.6.2 Mecanismo de acción	50
3.2.6.3 Efectos directos sobre el corazón	51
5. Desarrollo de medicamentos (23) (24)	52
6. Compuestos LQM	54
6.1 Síntesis General de los compuestos LQM300's	56
7. Objetivo General	57
7.1 Objetivos Particulares	57
8. Hipótesis	57
9. Desarrollo Experimental	58
9.1 Material y métodos	58
9.1.1 Preparación de la solución Krebs.....	58
9.1.2 Obtención y montaje de la aorta torácica y abdominal de rata SHR	59
9.1.3 Curvas dosis-respuesta gradual de CaCl_2	59
9.1.4 Análisis de datos.....	60

10. Resultados	61
11. Análisis de Resultados	77
12. Conclusiones	83
Referencias	84
Anexo.....	87
Tablas referentes a las gráficas de los resultados.....	87
Análisis de Varianza.....	98

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de los niveles de presión arterial general.	35
Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial según la JNC-VII y la OMS.....	36
Tabla 3. Cambios en el estilo de vida que reducen la PA y la enfermedad cardiovascular	38
Tabla 4. Cambios en el estilo de vida y efecto sobre la presión arterial	38
Tabla 5. Nombres IUPAC y estructuras de los compuestos LQM300's.	54
Tabla 6. Componentes de la solución Krebs y cantidad necesaria para preparar uno o dos litros respectivamente.	59
Tabla 7. Compuestos LQM300's y su efecto sobre el sistema cardiovascular.	78
Tabla 8. Efecto de cada compuesto LQM300's sobre cada porción de la arteria aorta	81
Tabla 9. Contracción (g) de aorta en porción abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM301.	87
Tabla 10. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM301.	87
Tabla 11. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM302.	88
Tabla 12. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM302.	88
Tabla 13. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM304.	88
Tabla 14. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM304.	89
Tabla 15. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM307.	89
Tabla 16. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM307.	89
Tabla 17. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM309.	90
Tabla 18. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM309.	90
Tabla 19. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM312.	90
Tabla 20. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM312.	91
Tabla 21. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM313.	91
Tabla 22. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM313.	91
Tabla 23. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM314.	92
Tabla 24. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM314.	92

Tabla 25. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM318.	92
Tabla 26. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM318.	93
Tabla 27. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM319.	93
Tabla 28. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM319.	93
Tabla 29. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM324.	94
Tabla 30. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM324.	94
Tabla 31. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM328.	94
Tabla 32. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM328.	95
Tabla 33. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM335.	95
Tabla 34. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM335.	95
Tabla 35. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM336.	96
Tabla 36. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM336.	96
Tabla 37. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM343.	96
Tabla 38. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM343.	97
Tabla 39. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM345.	97
Tabla 40. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM345.	97
Tabla 41. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM301.	98
Tabla 42. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM301.	98
Tabla 43. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM301.	99
Tabla 44. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM301.	99
Tabla 45. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM302.	99
Tabla 46. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM302.	100
Tabla 47. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM302.	100
Tabla 48. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM302.	100

Tabla 49. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM304.....	101
Tabla 50. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM304...101	
Tabla 51. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM304.....	101
Tabla 52. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM304.....	102
Tabla 53. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM307.....	102
Tabla 54. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM307...102	
Tabla 55. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM307.....	103
Tabla 56. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM307.....	103
Tabla 57. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM309.....	103
Tabla 58. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM309...104	
Tabla 59. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM309.....	104
Tabla 60. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM309.....	104
Tabla 61. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM312.....	105
Tabla 62. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM312...105	
Tabla 63. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM312.....	105
Tabla 64. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM312.....	106
Tabla 65. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM313.....	106
Tabla 66. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM313...106	
Tabla 67. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM313.....	107
Tabla 68. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM313.....	107
Tabla 69. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM314.....	107
Tabla 70. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM314...108	
Tabla 71. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM314.....	108
Tabla 72. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM314.....	108
Tabla 73. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM318.....	109
Tabla 74. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM318...109	
Tabla 75. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM318.....	109
Tabla 76. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM318.....	110
Tabla 77. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM319.....	110

Tabla 78. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM319...	110
Tabla 79. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM319.....	111
Tabla 80. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM319.....	111
Tabla 81. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM324.....	111
Tabla 82. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM324...	112
Tabla 83. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM324.....	112
Tabla 84. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM324.....	112
Tabla 85. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM328.....	113
Tabla 86. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM328...	113
Tabla 87. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM328.....	113
Tabla 88. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM328.....	114
Tabla 89. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM335.....	114
Tabla 90. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM335...	114
Tabla 91. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM335.....	115
Tabla 92. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM335.....	115
Tabla 93. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM336.....	115
Tabla 94. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM336...	116
Tabla 95. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM336.....	116
Tabla 96. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM336.....	116
Tabla 97. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM343.....	117
Tabla 98. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM343...	117
Tabla 99. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM343.....	117
Tabla 100. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM343.....	118
Tabla 101. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM345.....	118
Tabla 102. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM345.	118
Tabla 103. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM345.....	119
Tabla 104. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM345.....	119

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Curva concentración-respuesta del compuesto LQM301 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	61
Gráfica 2. Curva concentración respuesta del compuesto LQM301 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	61
Gráfica 3. Curva concentración respuesta del compuesto LQM302 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	62
Gráfica 4. Curva concentración respuesta del compuesto LQM302 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).	62
Gráfica 5. Curva concentración respuesta del compuesto LQM304 morfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	63
Gráfica 6. Curva concentración respuesta del compuesto LQM304 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	63
Gráfica 7. Curva concentración respuesta del compuesto LQM307 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	64
Gráfica 8. Curva concentración respuesta del compuesto LQM307 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	64
Gráfica 9. Curva concentración respuesta del compuesto LQM309 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	65
Gráfica 10. Curva concentración respuesta del compuesto LQM309 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	65
Gráfica 11. Curva concentración respuesta del compuesto LQM312 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	66
Gráfica 12. Curva concentración respuesta del compuesto LQM312 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	66
Gráfica 13. Curva concentración respuesta del compuesto LQM313 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	67
Gráfica 14. Curva concentración respuesta del compuesto LQM313 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	67
Gráfica 15. Curva concentración respuesta del compuesto LQM314 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	68
Gráfica 16. Curva concentración respuesta del compuesto LQM314 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	68
Gráfica 17. Curva concentración respuesta del compuesto LQM318 tiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	69
Gráfica 18. Curva concentración respuesta del compuesto LQM318 tiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	69
Gráfica 19. Curva concentración respuesta del compuesto LQM319 ditiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	70
Gráfica 20. Curva concentración respuesta del compuesto LQM319 ditiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	70
Gráfica 21. Curva concentración respuesta del compuesto LQM324 tiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	71

Gráfica 22. Curva concentración respuesta del compuesto LQM324 tiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	71
Gráfica 23. Curva concentración respuesta del compuesto LQM328 tiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	72
Gráfica 24. Curva concentración respuesta del compuesto LQM328 tiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	72
Gráfica 25. Curva concentración respuesta del compuesto LQM335 dipiperidínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	73
Gráfica 26. Curva concentración respuesta del compuesto LQM335 dipiperidínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	73
Gráfica 27. Curva concentración respuesta del compuesto LQM336 piperidínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	74
Gráfica 28. Curva concentración respuesta del compuesto LQM336 piperidínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).	74
Gráfica 29. Curva concentración respuesta del compuesto LQM343 ditiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	75
Gráfica 30. Curva concentración respuesta del compuesto LQM343 ditiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	75
Gráfica 31. Curva concentración respuesta del compuesto LQM345 dipiperidínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).....	76
Gráfica 32. Curva concentración respuesta del compuesto LQM345 dipiperidínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).....	76

Índice de Figuras

Figura1. Sistema circulatorio ⁽¹³⁾	18
Figura2. Regulación de la función circulatoria.....	20
Figura3. Anatomía del corazón. ⁽¹⁾	22
Figura 4. Modelo circulatorio de los mamíferos. ⁽⁴⁾	23
Figura 5. Arteria aorta y las capas que la conforman.	24
Figura 6. Corazón. Capas de tejido que lo conforman.	25
Figura7. Sección sagital del pericardio. ⁽⁷⁾	26
Figura 8. Endocardio ⁽⁸⁾	27
Figura 9. Estructuras de arterias y venas. ⁽¹⁴⁾	28
Figura10. Vías de transporte iónico en el corazón concentradas sobre los movimientos del Ca^{2+} durante el ciclo cardiaco.	34
Figura 11. Tratamiento no farmacológico.	39
Figura 12. Mecanismo general de los grupos farmacológicos utilizados en la hipertensión arterial. ⁽¹⁸⁾	43
Figura 13. Sistemas de transporte tubular y sitios de acción de los diuréticos. ⁽²²⁾	44
Figura 14. Mecanismo de acción de los nitratos. ⁽¹⁹⁾	45
Figura 15. Mecanismo de acción del nitroprusiato en la célula de músculo liso.	46
Figura16. Efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). ⁽²⁰⁾	47
Figura17. A. Mecanismo de contracción y debido a las catecolaminas y B. Mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores β adrenérgicos.....	48
Figura18. Representación esquemática de la subunidad alfa 1 de los canales de Ca^{2+} tipo L cardiacos. ⁽²¹⁾	50
Figura 19. Fases del desarrollo de nuevos medicamentos.	52
Figura20. Vía de señalización de la contracción ejercida por el ión Ca^{2+}	80

Abreviaturas

ARA 2	Angiotensinas de la Angiotensina II
AT	Angiotensina
ATP	Trifosfato de adenosina
Ca ²⁺	Ion Calcio
CaCl ₂	Cloruro de Calcio
DASH	Dietary Approach to Stop Hipertensión” (Enfoques Dietéticos Para Reducir la Hipertensión)
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECEA	Enfermedad Crónica Esencial del Adulto
ECV	Enfermedad Cerebrovascular
FC	Frecuencia Cardiaca
GC	Gasto Cardiaco
GMPC	Guanosin Monofosfato cíclico
FESC	Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
HTA	Hipertensión Arterial
HTAS	Hipertensión Arterial Sistémica
IECA	Inhibidores del enzima convertidora de la Angiotensina
IMC	Índice de Masa Corporal
JNC-VI	Comité Nacional Conjunto sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA
LQM	Laboratorio de Química Medicinal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PDE	Fosfodiesterasa
RS	Retículo Sarcoplásmico
RPT	Resistencias Periféricas Totales
t-PA	Activador tisular plasminógeno
SHR	Rata Hipertensa Espontánea
SNC	Sistema Nervioso Central
XIP	Péptido del inhibidor del intercambiador

1. Introducción

La hipertensión arterial constituye uno de los grandes retos de la medicina moderna en muy diferentes aspectos. Es un proceso que afecta eminentemente a las sociedades desarrolladas y es extraordinariamente prevalente por lo que casi uno de cada cuatro ciudadanos de nuestro entorno presenta cifras elevadas de presión arterial.

Es una de las enfermedades más estudiadas en el mundo ya que a veces nos percatamos de su existencia cuando es demasiado tarde.

Esta enfermedad se relaciona con múltiples factores de índole económica, social, cultural, ambiental y étnica; la prevalencia se ha mantenido en aumento asociada a patrones dietéticos, disminución de la actividad física y otros aspectos conductuales en su relación con los hábitos tóxicos.

Estudios recientes han mostrado que existe un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la población Mexicana, dentro de las cuales se sabe que la Hipertensión Arterial es la que mayormente afecta a dicha población ya sea como causa propia de morbilidad o como antecedente para otras patologías más graves (muchas de ellas fatales) lo cual nos obliga a prestar un interés especial a la hipertensión.

Para poder confrontar de manera directa y eficaz este grave problema de salud pública, se requiere de la realización de trabajos de investigación con el fin de desarrollar nuevos y mejores medicamentos con menores reacciones adversas cuyo efecto terapéutico sea mayor. Por este motivo se investigan los compuestos LQM300's que presentan efectos sobre el sistema cardiovascular.

Como se sabe, para el desarrollo de un medicamento se deben llevar a cabo diversas etapas dentro de las cuales está la identificación del mecanismo de acción por medio del cual lleva a cabo su efecto terapéutico. Es por esto que se realizó el estudio experimental del mecanismo de acción que siguen los compuestos LQM300's determinando si estos utilizan los canales de calcio para llevar a cabo su efecto vasodilatador.

Para efectuar el estudio se utilizó aorta de rata hipertensa espontánea que fue sometida a un modelo *in vitro*, éste transmite una señal analítica que nos permite analizarla por medio de un software llamado ACQ 381 Knowledge, obteniendo datos sobre el nivel de contracción de aorta en gramos como respuesta a la adición de CaCl_2 al medio. Al analizar estos datos se construyeron las curvas concentración-respuesta a calcio en presencia y ausencia de los compuestos comparando niveles de contracción en ambas porciones de aorta (torácica y abdominal), finalmente por medio del análisis estadístico ANOVA se comprobó la validez de los resultados encontrando que algunos de los compuestos LQM300's si llevan a cabo un efecto vasodilatador a través de los canales de calcio dependientes de voltaje de las células musculares lisas de la aorta.

2. Sistema Circulatorio⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

El sistema circulatorio o cardiovascular puede contemplarse como un sistema de transporte que utiliza el organismo que consta de varias calles y carreteras de una sola dirección. El sistema circulatorio, además del corazón, comprende un sistema arterial y venoso (Figura 1) integrado que realiza funciones específicas para que todo el cuerpo pueda funcionar. El sistema circulatorio transporta el oxígeno, los nutrientes a los distintos órganos y tejidos así como elimina el dióxido de carbono y otros productos de desecho procedentes de ellos.

También controla la temperatura corporal, ayudando a conservar o disipar el calor del cuerpo mediante la regulación del flujo de sangre cerca de la superficie corporal. Ciertas células del sistema circulatorio intervienen además en la defensa del cuerpo o inmunidad.

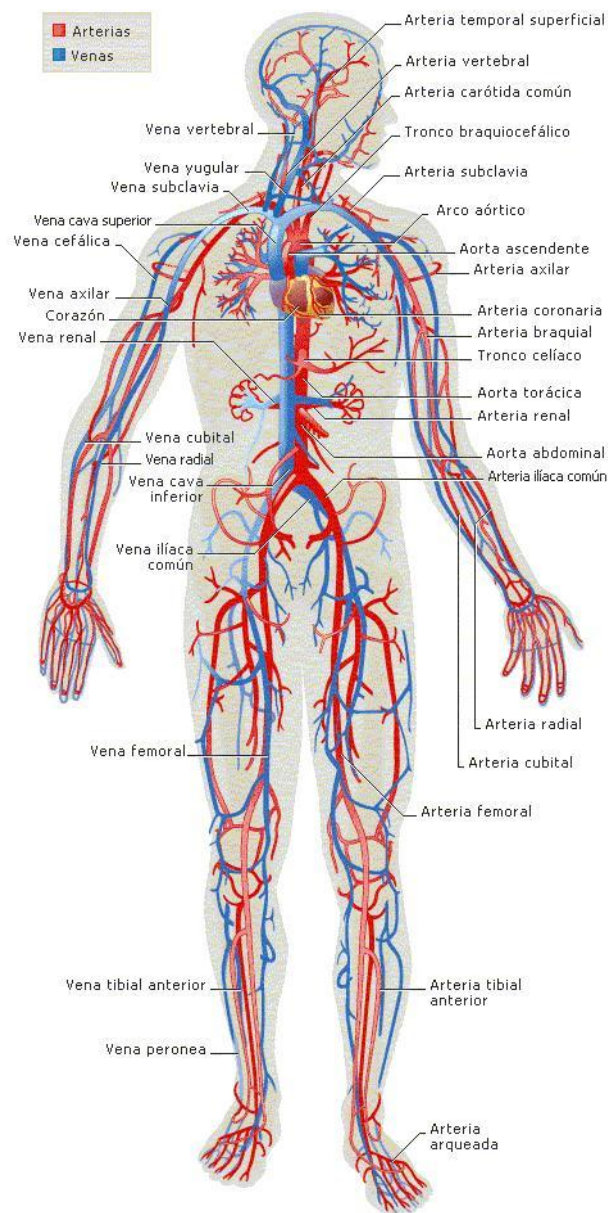


Figura1. Sistema circulatorio ⁽¹³⁾

Los procesos vitales en un animal necesitan que el alimento junto con el oxígeno estén continuamente disponibles para el metabolismo en todas las partes de su cuerpo y que los productos de desecho sean eliminados rápidamente. La necesidad de un aparato circulatorio está ligada a la renovación del medio líquido extracelular para que las células del organismo puedan efectuar de forma satisfactoria sus intercambios materiales.

El sistema circulatorio sirve el transporte interno de gases respiratorios, nutrientes, productos de desecho, hormonas, anticuerpos y otros materiales. Se precisa una circulación de los líquidos del organismo que posibilite que todas las células tengan acceso al oxígeno y nutrientes a la velocidad adecuada de sus necesidades que además puedan actuar de modo coordinado en respuesta a las hormonas que viajan en el torrente sanguíneo.

Existen dos tipos básicos de sistema circulatorio en el reino animal:

- ✿ Sistema abierto: Donde la sangre pasa parte del tiempo en los vasos y otra parte en una cavidad modificada del cuerpo denominada hemocele.
- ✿ Sistema cerrado: Donde la sangre pasa todo el tiempo circulando dentro del mismo.

2.1 Regulación de la función circulatoria

El correcto funcionamiento del sistema cardiovascular tiene como objetivo final llevar sustancias nutritivas y oxígeno a las distintas partes del organismo además de retirar las de desecho. Se regula mediante mecanismos homeostáticos de retroalimentación que miden continuamente una serie de variables y producen las oportunas respuestas para mantener sus valores dentro de ciertos límites. Estos mecanismos de ajuste de la dinámica circulatoria (la función cardíaca y la vascular) tienen como misión asegurar una adecuada función capilar.

La suma de flujos sanguíneos de todos los tejidos es el retorno venoso que corresponde con el gasto cardíaco (GC). Éste debe poder modificarse según las necesidades del organismo que dependen de la actividad metabólica; es decir, el flujo sanguíneo capilar debe variar para adaptarse a las necesidades funcionales de cada momento. Para que los flujos sean los adecuados, se necesita una correcta presión de perfusión del sistema (presión arterial). El valor de la presión arterial depende del volumen de sangre en el campo arterial (volumen tensinógeno) y del calibre arteriolar (resistencia periférica). Es necesario un volumen de sangre adecuado para mantener un GC correcto que acompañado de una presión arterial media (PAM) constante, permite el correcto mantenimiento de perfusión tisular ante modificaciones regionales del flujo. Normalmente el volumen de sangre tiende a mantenerse constante dentro de ciertos límites aunque puede modificarse el flujo de sangre circulante al variar el tono muscular en el campo venoso. Las modificaciones del volumen sanguíneo se relacionan paralelamente con las de la presión arterial (Figura 2).

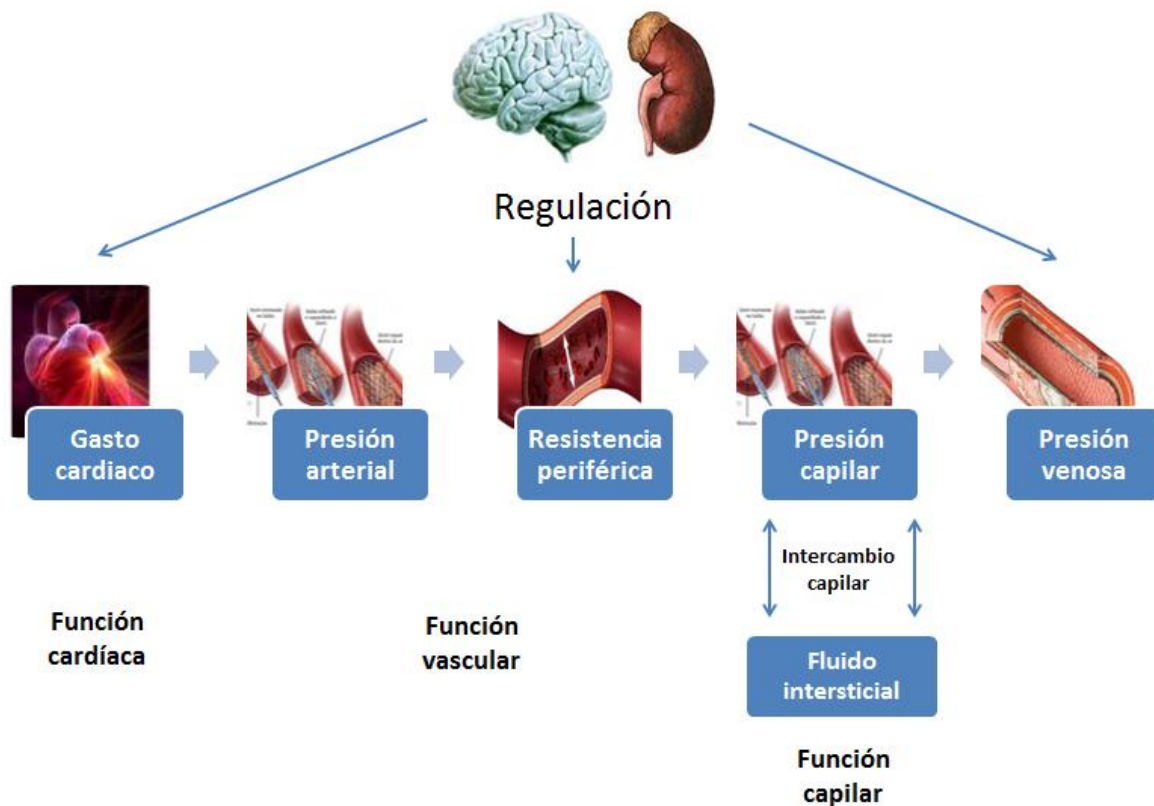


Figura2. Regulación de la función circulatoria

2.1.1 Mecanismos reguladores generales y locales

Los mecanismos reguladores del sistema cardiovascular son de dos tipos: generales y locales. La regulación general incluye la inervación del sistema nervioso que es extraordinariamente rápida que puede afectar a territorios muy amplios aunque menos eficaz a largo plazo, por otra parte el sistema endócrino apoya los mecanismos anteriores. Lógicamente ambos tipos de mecanismos de control no se contraponen, sino que se complementan y actúan de modo sinérgico.

El control nervioso se ejerce por medio del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático). El volumen de sangre y la presión arterial se monitorizan mediante diversos tipos de receptores (barorreceptores, receptores de volumen) localizados en el corazón y las arterias. Éstos envían impulsos hacia el sistema nervioso central, donde son integrados en el bulbo raquídeo, desde donde controla la actividad de los nervios simpáticos y parasimpáticos para la regulación del GC y la RPT y mantener la PA.

Los efectores del sistema cardiovascular o elementos susceptibles de modificación son el músculo cardíaco (tanto el miocardio de trabajo como las fibras del sistema excitador y conductor) y las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos. Los mecanismos generales actúan sobre la función cardíaca y el calibre vascular. De los que derivan acciones directas sobre el gasto cardíaco, presión arterial, distribución diferencial de la sangre a los diversos territorios y volumen sanguíneo.

Los mecanismos de regulación local tienden a conseguir que el riego sanguíneo sea el adecuado para el territorio capilar del que se trate, con independencia de las fluctuaciones de la presión

arterial. Se producen al margen de influencias nerviosas y endocrinas que determinan la capacidad de autorregulación del órgano del que se trate; son de gran importancia aunque pueden ser excesivamente lentos.

2.2 Anatomía

2.2.1 Corazón

El corazón es algo más que un músculo, es el motor del sistema circulatorio y está constituido por dos lados: el derecho y el izquierdo. Entre ambos lados hay una estructura en forma de pared denominada tabique, cada lado del corazón presenta una aurícula y un ventrículo separados por una válvula unidireccional, es decir, una válvula que sólo permite el flujo de la sangre en una dirección (Figura 3).

La aurícula derecha recibe sangre sin oxígeno procedente de las venas del cuerpo y la bombea hacia el ventrículo derecho. Desde el ventrículo derecho, la sangre carente de oxígeno es bombeada hasta los pulmones para "reoxigenarse". Tras captar el oxígeno en los pulmones la sangre vuelve a la aurícula derecha del corazón por las venas pulmonares. La aurícula izquierda bombea la sangre (ahora rica en oxígeno) hasta el ventrículo izquierdo que a su vez, la bombea hacia el resto del cuerpo para que pueda transportar hasta allí el oxígeno y los nutrientes.

La válvula unidireccional que separa las aurículas y los ventrículos impide el reflujo de la sangre facilitando el flujo sanguíneo unidireccional a través del corazón.

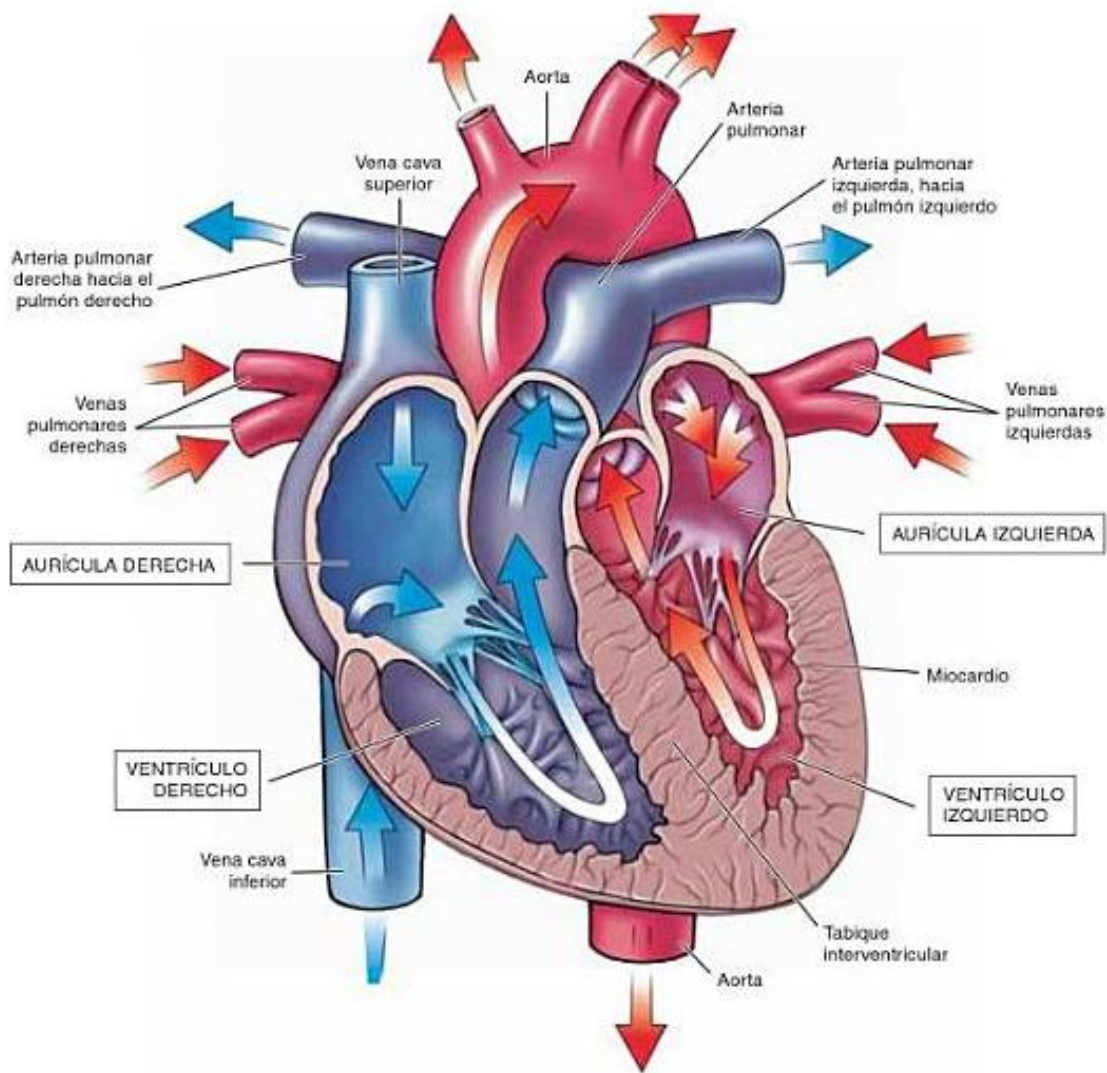


Figura3. Anatomía del corazón.(1)

2.2.2 Vasos sanguíneos

Además del corazón, el sistema circulatorio está constituido por diversos vasos sanguíneos denominados arterias y venas que forman una red conectada con el corazón. Cada una de estas arterias y venas recorre un camino específico y desempeña una función concreta en el aprovisionamiento del cuerpo (Figura 4). La sangre que corre en su interior es rica en oxígeno y también lleva nutrientes a los diversos órganos del cuerpo. Las arterias presentan una disminución progresiva de calibre hasta que se convierten en arteriolas a su vez, las arteriolas también se hacen cada vez más pequeñas hasta convertirse en capilares que aparecen entremezclados con todos los tejidos del cuerpo, lo que permite el intercambio de oxígeno por dióxido de carbono.

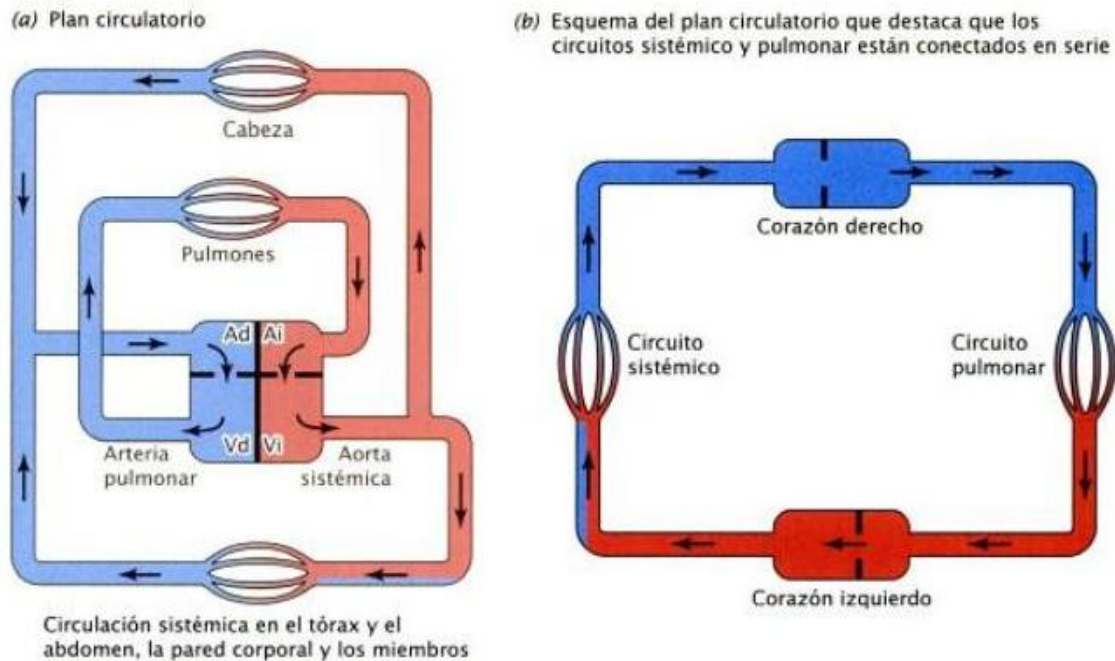


Figura 4. Modelo circulatorio de los mamíferos.⁽⁴⁾

Ad, aurícula derecha del corazón; Ai, aurícula izquierda; Vd, ventrículo derecho; Vi, ventrículo izquierdo. ⁽⁴⁾

- a) Modelo circulatorio como se observa en forma geométrica en el cuerpo.
- b) El mismo plan, vuelto a ilustrar en forma esquemática para destacar la disposición de los circuitos pulmonar y sistémico en serie uno con el otro. Las proporciones roja y azul conducen sangre relativamente oxigenada y desoxigenada, respectivamente.

2.2.3 Arterias

Los vasos sanguíneos de los distintos sectores del sistema vascular sistémico poseen características anatómicas y funcionales diferentes. Un aspecto importante que debemos mencionar en principio es que en los vertebrados todos los vasos – y las cámaras del corazón – están cubiertos del lado interno por un epitelio simple (o sea, una sola capa de células epiteliales). Las células del endotelio son las que hacen el contacto verdadero con la sangre y desarrollan muchas funciones. Algunas células endoteliales secretan sustancias hacia la sangre que afectan la contracción y la relajación del músculo liso vascular o contribuyen con el control de la coagulación.

Las arterias grandes tienen paredes gruesas con gran cantidad de músculo liso, tejido conectivo elástico y colágeno. Por lo tanto, estos vasos están equipados para transportar la sangre con presión elevada desde el corazón hacia las partes periféricas del sistema circulatorio. La elasticidad de las arterias grandes les permite desarrollar dos funciones hidrodinámicas importantes: 1) la amortiguación de las oscilaciones de la presión y 2) el mantenimiento de un reservorio de presión entre las sístoles. Si el corazón impulsara sangre dentro de tubos rígidos no elásticos, la presión en las arterias grandes oscilaría bastante hacia arriba y abajo con cada contracción y relajación del corazón. Sin embargo, las arterias son elásticas y se estiran cuando reciben la sangre bombeada por el corazón. Las arterias disminuyen de tamaño a medida que se ramifican hacia la periferia del sistema circulatorio.

En el circuito sistémico las arterias transportan la sangre a lo largo de distancias relativamente largas con escasa pérdida de presión; estos vasos desarrollan funciones de amortiguación de la presión y de reservorio de presión debido a su elasticidad. Dentro de los lechos microcirculatorios sistémicos el control espacial y temporal delicado del flujo sanguíneo depende de la contracción y la relajación de los músculos lisos en las paredes de las arteriolas (controles vasomotores). Los capilares son los sitios principales de intercambio entre la sangre y los tejidos sistémicos porque sus paredes están compuestas de una sola capa de células endoteliales y su distribución es densa en todo el organismo.

1.2.3.1 Arteria Aorta

La aorta es la principal arteria del organismo (Figura 5) encargada de distribuir la sangre desde el corazón hacia los tejidos, ésta nace en el ventrículo izquierdo se dirige hacia arriba a la izquierda para descender a lo largo de la columna vertebral, atravesar el músculo diafragma y alcanzar la región abdominal para dividirse a nivel de la cuarta vértebra lumbar en las ramas terminales llamadas arterias ilíacas primitivas derecha e izquierda. La aorta recibe diferentes nombres según por donde pasa.

La porción ascendente es corta y se sigue inmediatamente con el arco de la aorta (cayado aórtico) que describe una curva y se sitúa a la izquierda de los cuerpos vertebrales. Del arco aórtico se originan el tronco braquiocefálico, las arterias clava y carótida común izquierdas que se encargan de la irrigación de los miembros superiores, cuello y cabeza. Después de describir el arco, a nivel de t4, empieza la porción descendente de la aorta, en la que diferenciamos una porción torácica (por encima del diafragma) y una porción abdominal (por debajo del diafragma).

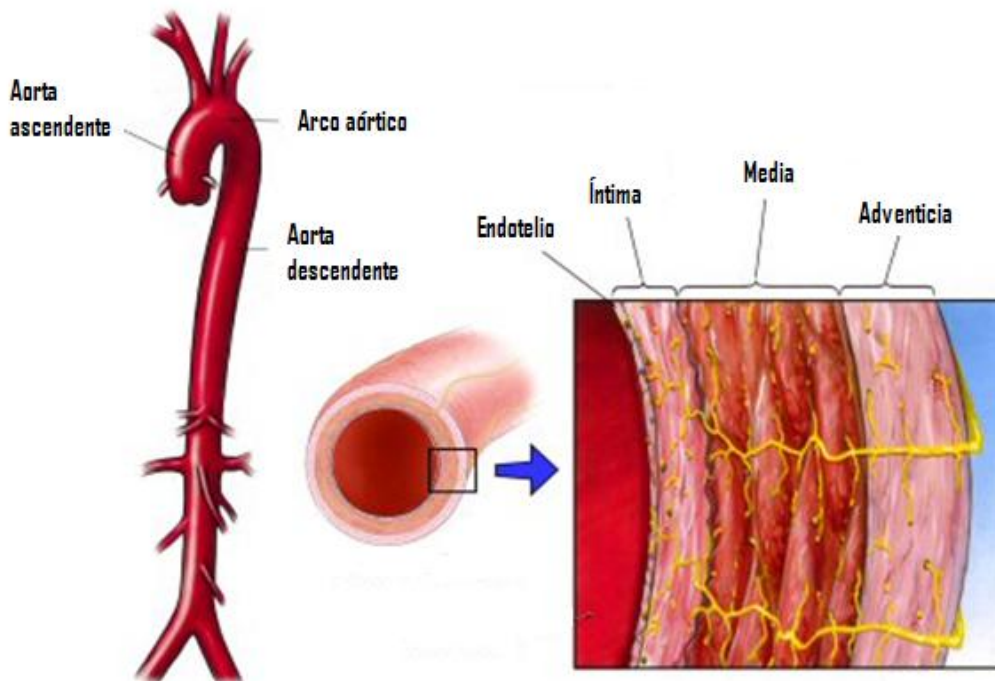


Figura5. Arteria aorta y las capas que la conforman.

2.3 Fisiología

2.3.1 Corazón

Las capas de tejido que conforman el corazón (endocardio, miocardio y pericardio) se ilustran en la figura 6:

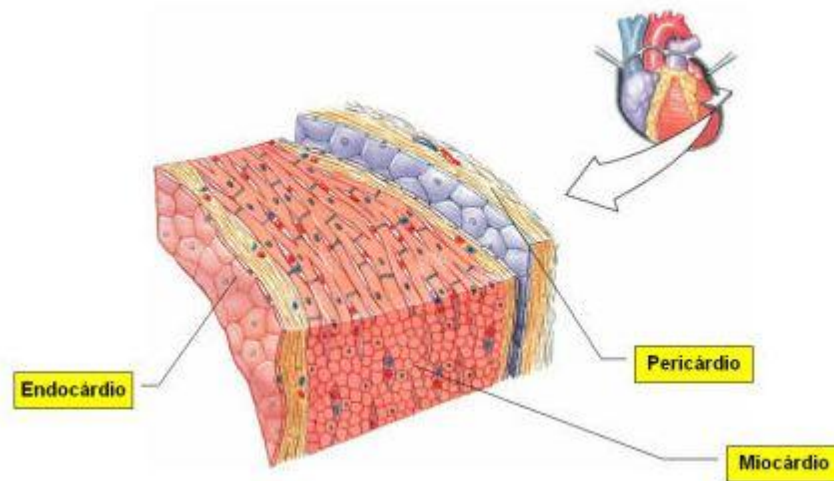


Figura6. Corazón. Capas de tejido que lo conforman.

1.3.1.1 Miocardio contráctil

Las fibras del miocardio son estriadas longitudinal y transversalmente que están limitadas por la membrana celular o sarcolema. El microscopio electrónico muestra la existencia de membranas o discos intercalares, de manera que estructuralmente el miocardio no puede considerarse como un sincicio (célula con muchos núcleos), aunque desde el punto de vista funcional sí lo sea, pues la resistencia eléctrica de los discos intercalares es muy baja y el impulso se propaga de una fibra a otra sin ningún impedimento.

La ultraestructura del miocardio, tal como lo revela el microscopio electrónico corresponde a las siguientes formaciones:

- Miofibrillas
- Sistema tubular transversal o túbulos T
- Retículo sarcoplásmico
- Membrana celular o sarcolema de estructura común con las otras membranas celulares
- Discos intercalares
- Mitocondrias

1.3.1.2 Pericardio

El pericardio es un saco fibroso que rodea al corazón y a la raíz de los grandes vasos. Tiene dos componentes, el pericardio fibroso y el pericardio seroso (Figura7).

El pericardio fibroso es una capa externa de tejido conjuntivo resistente que establece los límites del mediastino medio.

El pericardio seroso es fino y está formado por dos partes:

- La capa parietal que recubre la superficie interna de la lámina fibrosa.
- La capa visceral (epicardio) de pericardio seroso que se adhiere al corazón y forma su cubierta externa.

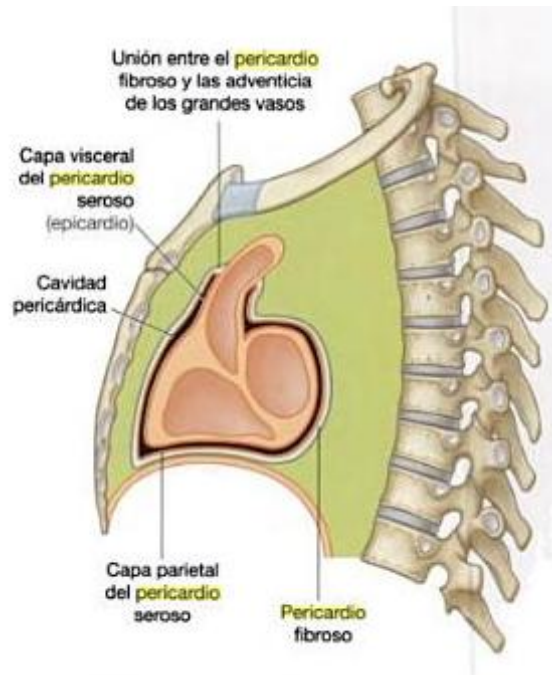


Figura7. Sección sagital del pericardio.⁽⁷⁾

1.3.1.3 Endocardio

El tapizado interno de las cuatro cámaras cardíacas se llama endocardio y está compuesto por tres capas:

- La capa en contacto directo con el miocardio (externa)
- La capa media
- La capa más interna

La capa más externa está compuesta por fibras de colágeno dispuestas irregularmente que se unen al colágeno que rodea las fibras musculares cardíacas adyacentes. Esta capa puede contener algunas fibras de Purkinje que forman parte del sistema de conducción de impulsos.

La capa media es la capa endocárdica más gruesa y está compuesta por unas fibras de colágeno organizadas regularmente que contienen un número variable de fibras elásticas, las cuales son compactas y se colocan en paralelo en la parte más profunda de la capa.

La capa interna está compuesta por células endoteliales planas que continúan con las células endoteliales que tapizan los vasos que entran y salen del corazón.

El endocardio es variable en cuanto a grosor, siendo más grueso en las aurículas y más delgado en los ventrículos, particularmente en el ventrículo izquierdo. El aumento del grosor se debe casi completamente a un engrosamiento de la capa media (Figura 8).

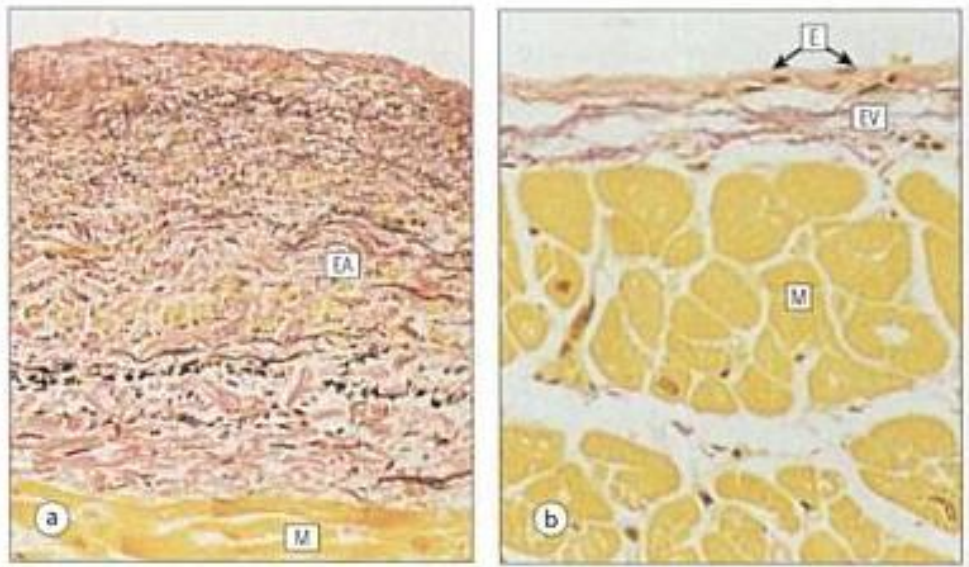


Figura8. Endocardio₍₈₎

La capa interna de células endoteliales € queda siempre en muy mal estado en le material post mórtem, como sucede en este ejemplo.

- Microfotografía del endocardio de la aurícula derecha (EA) teñido con la técnica de van Gieson para elastina (EVG). El colágeno se tiñe de rojo, las fibras elásticas de negro, las fibras musculares miocárdicas (M) de amarillo. La naturaleza de las fibras endocárdicas no se hace evidente un corte teñido con H-E de rutina. El endocardio auricular es muchomás grueso que el que cubre los ventrículos.
- Microfotografía del endocardio del ventrículo izquierdo (EV) teñido con EVG al mismo aumento. Es una capa mucho más delgada que la de la aurícula y contiene mucho menos tejido elástico; las fibras musculares (M) son grandes.

2.3.2 Arteria Aorta

Los vasos están constituidos de acuerdo a un principio estructural común para todo el sistema circulatorio. En su interior se encuentran revestidos por capas (Figura 9):

- ❁ **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 colágenas finas. Su función principal es el intercambio de sustancias, posibilita el pasaje de las células sanguíneas hacia el tejido circundante y favorece la velocidad del flujo de la sangre y de la linfa.
- ❁ **Túnica 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. Su función predominante es la contracción pulsátil de la pared del vaso y por lo tanto su hemodinámica.

- ✿ **Túnica Adventicia:** Es relativamente delgada y está compuesta por fibroblastos, fibras colágenas de trayecto principalmente longitudinal y una red laxa de fibras elásticas. Su función es la comunicación con el medio circundante, lleva un plexo de ramas nerviosas vegetativas.

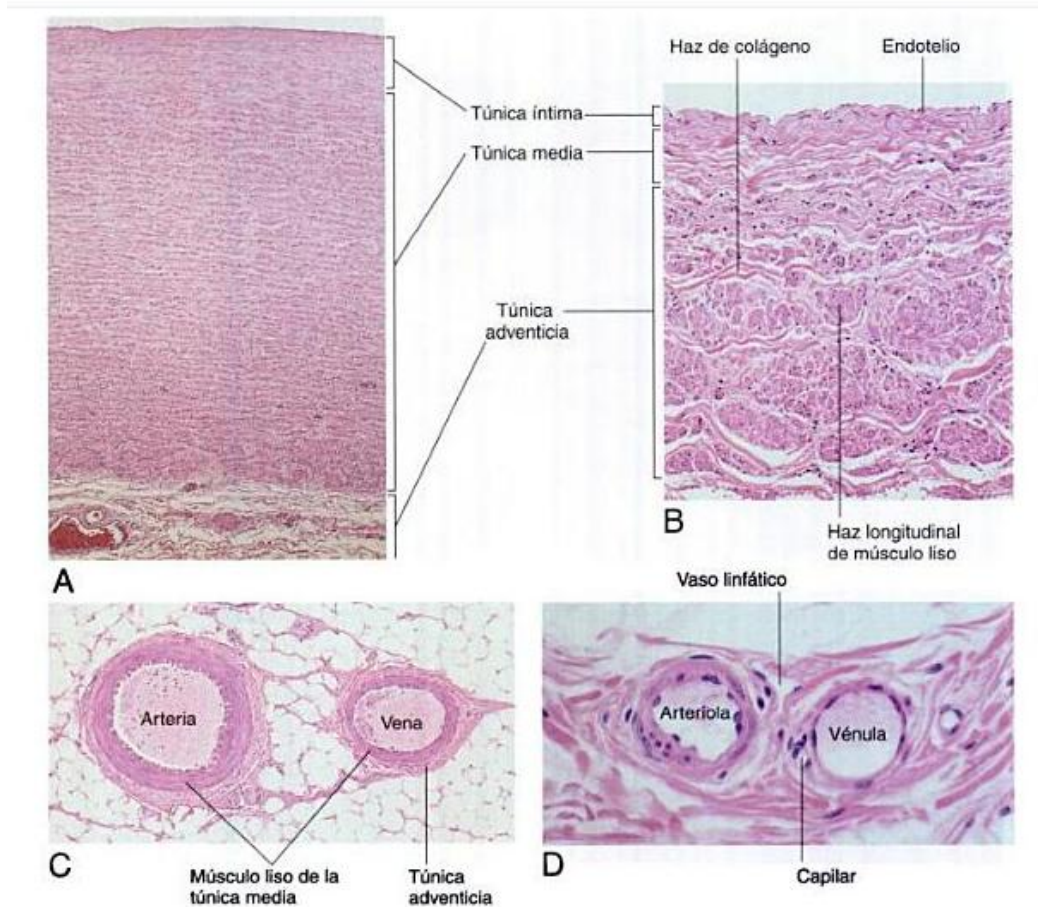


Figura9. Estructuras de arterias y venas.⁽¹⁴⁾

- a) Arteria elástica (aorta, bajo aumento)
- b) VCL (bajo aumento)
- c) Arteria y vena musculares (bajo aumento)
- d) Arteria y vénula (gran aumento)

2.4 Presión Arterial

Se denomina Presión Arterial a la fuerza que ejerce la sangre contra la pared de las arterias durante su circulación. La presión arterial oscila en la aorta y grandes arterias durante el ciclo cardíaco, alcanza un valor máximo durante la sístole ventricular, denominado presión arterial sistólica y un mínimo durante la diástole ventricular, conocido como presión arterial diastólica. La diferencia entre una y otra se denomina presión diferencial.

2.4.1 Factores que rigen la presión arterial

La presión arterial depende esencialmente del gasto cardíaco y de la resistencia periférica.

- 1) **Gasto cardíaco o volumen minuto.** Está regido por:
 - a) **Fuerza de contracción.** Rige lógicamente el gasto cardíaco; si disminuye dicha fuerza, el corazón expulsa menos sangre a las arterias y la presión arterial desciende.
 - b) **Retorno venoso.** También es importante, pues si no llega sangre al corazón, éste no la puede enviar a las arterias y la presión arterial cae; en realidad en los sujetos normales, el retorno venoso determina sustancialmente el gasto cardíaco. Dicho retorno venoso depende esencialmente del volumen sanguíneo y del tono venomotor.
 - i) Volumen de sangre. Una hemorragia disminuye la presión arterial y una transfusión sanguínea la aumenta, por disminución o aumento del retorno venoso respectivamente.
 - ii) Tono venomotor. Debido a su gran distensibilidad, las venas constituyen los vasos de capacitancia pues son capaces de acumular una cantidad considerable de sangre; es así que una vasoconstricción reduce dicha capacitancia y desplaza sangre hacia el corazón con aumento del gasto cardíaco. Lo inverso sucede por disminución del tono venomotor y en casos patológicos, una dilatación capilar generalizada asimismo provoca estancamiento sanguíneo, con la consiguiente reducción del retorno venoso y caída de la presión arterial.
- 2) **Resistencia periférica.** Está dada esencialmente por el tono (contracción) de las arteriolas, que constituyen los vasos de resistencia al flujo sanguíneo; es así que un aumento de la resistencia periférica por vasoconstricción arteriolar, al reducir la velocidad de escurrimiento de la sangre, lleva a un volumen residual mayor al final de la diástole y por lo tanto a una presión diastólica más elevada, lo inverso ocurre cuando se produce vasodilatación arteriolar. El tono arteriolar está regido por dos factores, el centro vasomotor y la regulación periférica.
 - a) **Centro vasomotor.** Está situado en la formación reticular del bulbo, en el piso del cuarto ventrículo, desde donde parten fibras bulboespinales facilitadoras a los centros vasomotores simpáticos espinales que originan a su vez fibras vasoconstrictoras simpáticas adrenérgicas –efectos alfa–, que actúan sobre las arteriolas. Este centro vasomotor, con acción continua, tónica, está influido por una serie de factores: a) centros superiores (hipotálamo, corteza cerebral), b) centro respiratorio (variaciones respiratorias de la presión arterial); c) variaciones de la tensión de los gases respiratorios, como el dióxido de carbono (estimula dicho centro al principio, luego lo inhibe), debiendo señalarse que dichas variaciones de la tensión gaseosa actúan además y especialmente sobre los quimiorreceptores (cuerpos carotídeos y aórtico) cuyos nervios llegan al centro vasomotor; d) nervios del seno carotídeo y aórtico, que vienen de los barorreceptores o presorreceptores, con acción inhibitoria; e) otros nervios aferentes (dolor, temperatura), distinguiéndose los correspondientes al nervio trigémino.
 - i) Control hipotalámico. A ese nivel existen distintos centros cardiovasculares. Así, la estimulación del hipotálamo posterior produce hipertensión arterial y taquicardia, lo que es mediado por fibras facilitadoras al centro vasomotor; por otra parte, lesiones del hipotálamo anterior llevan también a los mismos fenómenos, que se atribuyen a la falta de impulsos al núcleo del fascículo solitario, que constituye un centro inhibitorio

del centro vasomotor. Debe señalarse que las fibras del hipotálamo al citado núcleo son adrenérgicas y actúan sobre receptores adrenérgicos alfa del núcleo del fascículo solitario.

- ii) Quimiorreceptores. Corresponden a los corpúsculos carotídeos y aórtico, que son estimulados por una disminución de la tensión de oxígeno o un aumento de la de dióxido de carbono en la sangre arterial, el impulso se transmite al centro vasomotor y al sistema simpático para producir vasoconstricción arteriolar y elevación de la presión arterial (efectos adrenérgicos alfa).
- iii) El reflejo barorreceptor. Constituye un control importante de la presión arterial; los barorreceptores o presorreceptores están situados en los senos carotídeos y cayado aórtico, cuyos nervios hacen su primera sinapsis en el núcleo del fascículo solitario situado en el bulbo y la segunda en el centro vasomotor para luego continuar con las vías bulboespinales. Se trata de neuronas inhibitorias y una elevación de la presión arterial, al producir la distensión de los barorreceptores, provoca impulsos que llegan al núcleo del fascículo solitario, que envía impulsos inhibidores al centro vasomotor y excitadores al núcleo del vago, también existe intervención del centro cardioestimulador del bulbo, que es inhibido; se inhibe así la acción del simpático sobre el corazón (disminución de la fuerza y frecuencia), las arteriolas (vasos de resistencia) –vasodilatación- y las venas (vasos de capacitancia) –disminución del tono venomotor-, así como estimulación de la acción del vago sobre el corazón –disminución de la frecuencia-, todo lo que lleva a un descenso de la presión arterial. Fenómenos opuestos ocurren cuando la presión arterial desciende y dan lugar a aumento de la misma.
- iv) Receptores Adrenérgicos α centrales. Se ha descrito la presencia de receptores adrenérgicos alfa centrales pero que dan lugar a acciones opuestas a los periféricos, a saber, hipotensión arterial. Es así que fármacos con efectos adrenérgicos alfa como la noradrenalina, adrenalina, dopamina, amfetamina son capaces de provocar un descenso de la presión arterial cuando se inyectan en los ventrículos cerebrales, se aplican o inyectan en el bulbo y propiamente en el núcleo del fascículo solitario, lo que se acompaña de una disminución de los impulsos eléctricos a nivel del esplácnico y nervios renales, lo que es responsable de la hipotensión arterial por vasodilatación; además dichos efectos pueden ser bloqueados por los bloqueantes adrenérgicos alfa; por lo tanto, dichos receptores adrenérgicos alfa centrales dan lugar a la inhibición del centro vasomotor y del simpático, con vasodilatación arteriolar.

Por otra parte, las citadas inyecciones de los fármacos simpaticomiméticos con efectos alfa antes mencionados, así como la estimulación eléctrica del núcleo del fascículo solitario da lugar a bradicardia, la que es inhibida por la atropina, y que se debe a estimulación del centro del vago a partir de vías desde el citado núcleo. Por otra parte, dicho núcleo es muy rico en noradrenalina liberada por nervios adrenérgicos que se originan en centros superiores, especialmente el hipotálamo; finalmente, el citado núcleo forma parte de la vía del reflejo barorreceptor.

- b) Regulación periférica.** La regulación arterial periférica directa es un mecanismo especialmente local que se denomina autorregulación. En dicho mecanismo intervienen distintos factores: a) vasodilatación: metabolitos, dióxido de carbono, descenso del pH,

déficit de oxígeno, histamina, potasio, temperatura; b) vasoconstrictores: catecolaminas, angiotensina, factores miógenos.

2.4.2 Regulación de la presión arterial

2.4.2.1 Sistema barorreceptor

Los barorreceptores son mecanorreceptores 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 a través del nervio glossofaríngeo y los del cayado aórtico por el nervio vago.

Funcionan como barorreceptores dado que en condiciones fisiológicas, la distensión de las paredes vasculares está directamente relacionada con el aumento de presión sanguínea. Los cambios de presión arterial producen mayor o menor estiramiento en ellos, lo que conduce a una modificación de su potencial de membrana, que aumenta o disminuye la probabilidad de que se genere un potencial de acción. Estos receptores codifican el estiramiento mediante una señal modulada en frecuencia y mantienen continuamente informado el valor de la presión arterial al centro de control cardiovascular. Son receptores de alta presión, que aumentan la frecuencia de potenciales de acción de forma lineal al aumento de la presión arterial cuando ésta se encuentra en un rango que va de 60 a 180 mmHg aproximadamente. Cuando la presión arterial es demasiado baja dejan de producir potenciales de acción, por debajo de 50 mmHg los aórticos y de 30 mmHg los carotídeos. Como la presión arterial es pulsátil, se obtiene una frecuencia máxima de impulsos aferentes en la zona ascendente de la curva de presión (respuesta dinámica), descendiendo con posterioridad en relación con el valor final (respuesta estática).

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 y otro proporcional al estiramiento instantáneo, informando así tanto de la presión diferencial o de pulso como de la presión arterial media. Un incremento de la presión de pulso aumenta la descarga de los barorreceptores.

2.4.2.2 Sistema quimiorreceptor

Cuando la presión arterial desciende por debajo de 80 mmHg, se estimulan los quimiorreceptores debido a la llegada de una escasa cantidad de oxígeno a los mismos y la deficiente eliminación de dióxido de carbono; los impulsos se transmiten al centro vasomotor y al sistema simpático para producir una elevación de la presión arterial.

- 1) **Isquemia cerebral.** Cuando la presión arterial desciende a valores muy bajos, debajo de 50 mmHg, la isquemia del centro vasomotor con su acompañante déficit de oxígeno y acumulación de dióxido de carbono estimula el centro vasomotor bulbar que a través del simpático provoca vasoconstricción y elevación de la presión arterial.

- 2) **Relajación tensional.** Si la presión arterial asciende en forma manifiesta, los vasos sanguíneos relajan (mecanismo miógeno), que permite nivelar la presión excesiva de segmentos de circulación.
- 3) **Desviación del líquido capilar.** Si la presión arterial se eleva después de una transfusión sanguínea excesiva, por aumento consiguiente de la presión capilar, se produce una filtración de líquido al espacio intersticial, disminuye el volumen sanguíneo y por consiguiente el retorno venoso provoca un descenso de la presión arterial.
- 4) **Sistema regulador renal de los líquidos del organismo.** Cuando la presión arterial desciende, disminuye la excreción renal de agua y cloruro de sodio, con lo que aumenta el volumen de los líquidos del organismo incluyendo la sangre con lo que la presión arterial se eleva.
- 5) **Sistema renina-angiotensina.** A continuación se dan los rasgos esenciales de este sistema, de gran importancia en la regulación de la presión arterial.
 - a) **Renina y Angiotensina.** La renina (proteína), enzima proteolítica que actúa sobre el angiotensinógeno, α_2 -globulina del plasma sanguíneo –sustrato de la renina (de origen hepático)- para dar lugar a la angiotensina I, deca péptido prácticamente inactivo, pero que por acción de una enzima convertora del plasma (y de origen hepático) origina la angiotensina II, octa péptido de potente acción vasoconstrictora y presora.
La renina en realidad se forma continuamente en circunstancias normales, el lugar de formación es el aparato yuxtaglomerular del riñón y específicamente en las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente del glomérulo. Desde el punto de vista fisiológico, el sistema renina-angiotensina desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial; así, cuando la misma desciende por debajo de 100 mmHg, el riñón produce una cantidad aumentada de renina que se transforma en angiotensina I y II, esta última eleva la presión arterial hasta su nivel normal.
 - b) **Control de la liberación de renina.** La formación y liberación de la renina es un proceso complejo, en el que intervienen 4 factores, como se expone a continuación.
 - i) **Barorreceptores.** Se ha concluido que las modificaciones de la presión arterial media y por ende la presión de perfusión renal constituyen el estímulo que actúa sobre receptores situados en las células yuxtaglomerulares y la arteriola aferente sensibles a la distensión.
 - ii) **Mácula densa.** Conjunto de células situadas a nivel del túbulo distal, constituye un quimiorreceptor sensible a las modificaciones del contenido de sodio, en el sentido que un aumento del mismo en el túbulo distal disminuye la liberación de renina y viceversa.
 - iii) **Nervios simpáticos.** Ejercen una influencia moduladora de aumento de la liberación de la renina lo que se ha demostrado en experimentos de estimulación de nervios adrenérgicos renales, centros simpáticos del sistema nervioso central, la inyección y perfusión renal de catecolaminas. Los nervios simpáticos pueden actuar sobre dicha liberación de tres modos: a) por estimulación directa de las células yuxtaglomerulares – donde terminan los nervios renales- ; b) actuando sobre las arteriolas aferentes para modificar la tensión de la pared – barorreceptores-; c) sobre la mácula densa – quimiorreceptores- pues al variar el filtrado glomerular como consecuencia de la vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes, determina el aporte de sodio a los túbulos renales. Los receptores implicados en la acción de los nervios simpáticos

sobre la liberación de la renina son los receptores adrenérgicos beta, pues dicha liberación se produce por la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol y es abolida por los bloqueantes adrenérgicos beta como el propranolol, que impide también la liberación provocada por la estimulación de los nervios simpáticos.

iv) Factores humorales. Además de la acción de las catecolaminas y del sodio ya estudiadas se tiene la angiotensina II y la hormona antidiurética que disminuyen la liberación de renina al parecer por acción directa sobre las células yuxtaglomerulares.

6) **Papel de la aldosterona.** Toda disminución de la presión arterial produce un aumento de la secreción de aldosterona, principal mineralocorticoide producido por la zona glomerular de la corteza suprarrenal, cuya acción es acrecentar la reabsorción tubular de sodio a nivel de las porciones distales del nefrón, de manera que aumenta este catión junto con agua en los líquidos corporales con aumento del volumen sanguíneo y por lo tanto de la presión arterial. Este aumento de la secreción de aldosterona provocado por el descenso de la presión arterial se debe esencialmente a la liberación de renina que da lugar a la formación de la angiotensina II, poderoso estimulante de dicha secreción corticosuprarrenal.

7) **Papel del ion calcio.** Uno de los mensajeros intracelulares más ubicuos y con mayor protagonismo en los procesos de regulación celular es el Ca^{2+} (Figura 10), pues regula procesos tan variados como la fecundación del ovocito por el espermatozoide, el desarrollo embrionario, la coagulación de la sangre, la apoptosis, la muerte celular por isquemia tisular, la excitabilidad neuronal, el transporte axoplásmico, la liberación de hormonas y neurotransmisores, así como la contracción de los músculos estriado, liso y cardíaco.

Dentro de la célula existe un gradiente grande de concentración que a través de la membrana produce cierto grado de escape pasivo de Ca^{2+} hacia el interior, el canal de Ca^{2+} transporta la mayor parte del calcio que ingresa al miocito al inicio de un potencial de acción, esto aporta no más del 10% del Ca^{2+} total necesario para una contracción máxima, pero proporciona el factor desencadenante para liberar calcio de las reservas intracelulares (retículo sarcoplásmico) durante la sístole y provee calcio extracelular para la recuperación de las reservas intracelulares durante la diástole.

Otra fuente de Ca^{2+} intracelular es el intercambiador de sodio-calcio que usa el gradiente electroquímico de Na^+ para transportar un Ca^{2+} a cambio de tres iones de Na^+ que se desplazan en dirección opuesta. Por lo tanto, el intercambiador transporta la carga positiva neta en el mismo sentido en que se mueve el sodio. Cuando la despolarización eleva el potencial intracelular, el intercambiador transporta Na^+ hacia fuera de la célula e introduce Ca^{2+} . Por lo tanto, los agentes que aumentan sodio intracelular [Na^+]_i reducirán la expulsión de Ca^{2+} en la fase de reposo y favorecerán la entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción. Este movimiento puede ser demasiado lento para desempeñar una función básica en el propio mecanismo de contracción pero probablemente resulta importante para recuperar las reservas intracelulares de calcio durante la diástole.

El retículo sarcoplásmico (RS) actúa como la fuente intracelular principal y el sitio de almacenamiento del calcio ionizado. Un flujo de entrada reducido de Ca^{2+} proveniente del espacio extracelular libera Ca^{2+} del RS que es la fuente primordial de Ca^{2+} .

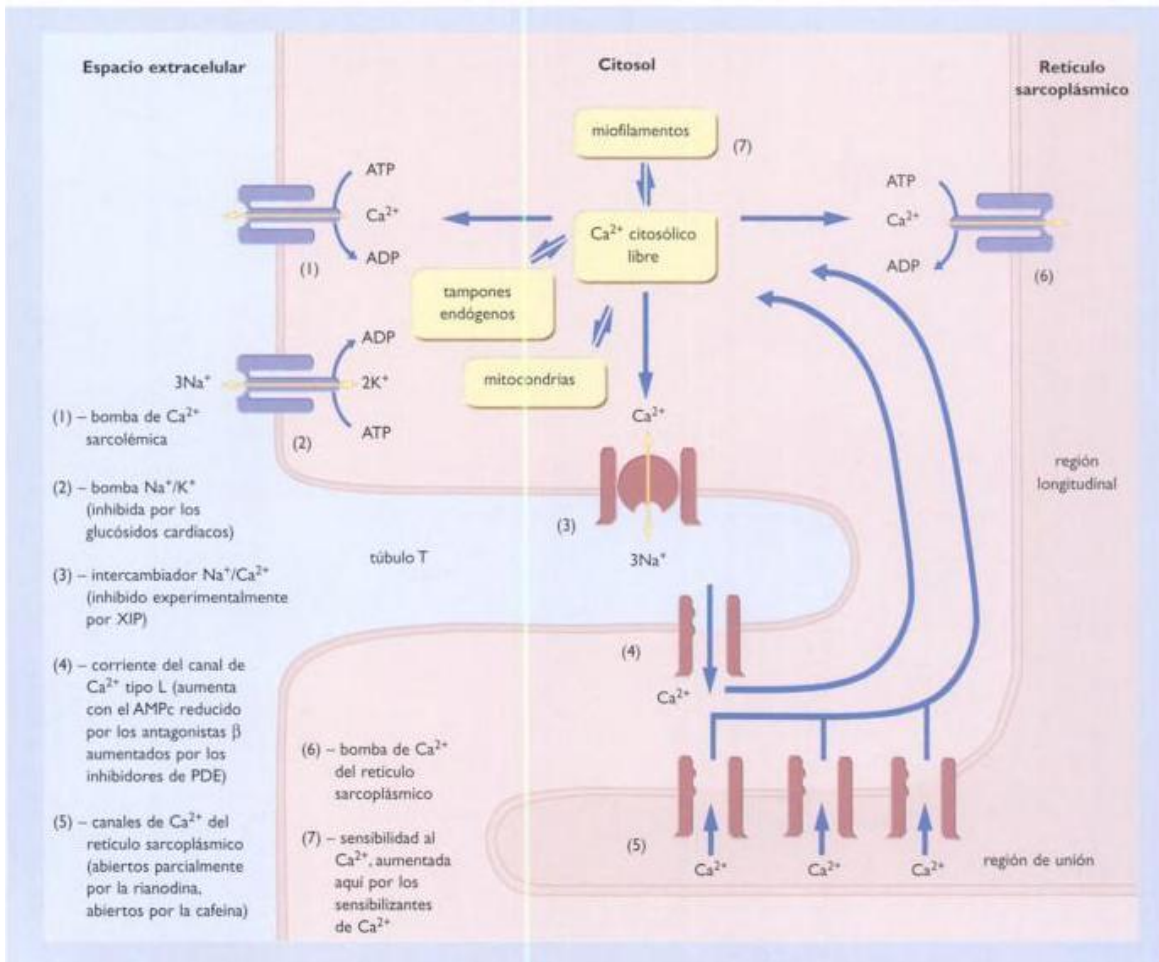


Figura10. Vías de transporte iónico en el corazón concentradas sobre los movimientos del Ca^{2+} durante el ciclo cardíaco.

La despolarización de la membrana al inicio del potencial de acción es el desencadenante de la apertura de los canales de Ca^{2+} que abarcan la membrana superficial (sarcolema). El aumento local de la concentración de Ca^{2+} en el interior de la célula (citosol) causa nueva liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico). Una parte de Ca^{2+} puede entrar también en la célula por medio del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Una vez dentro del citosol, el Ca^{2+} se une a los tampones endógenos, los cuales incluyen la superficie interna del sarcolema y el dispositivo contráctil (los miofilamentos, cuyo funcionamiento no se muestra en este modelo), que es activado por la acción de Ca^{2+} y conduce a la contracción. Al final del potencial de acción, el Ca^{2+} abandona la célula por medio del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y también es recaptado hacia el retículo sarcoplásmico por las bombas de Ca^{2+} impulsadas por ATP. (PDE, fosfodiesterasa; XIP, péptido inhibidor del intercambiador).

3. Hipertensión Arterial⁽¹¹⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

3.1 Definición

La hipertensión arterial es generalmente definida como una entidad clínica caracterizada por una elevación crónica de la presión arterial, usualmente por encima de 140/90mmHg (Organización Mundial de la salud).

3.2 Clasificación

La presión arterial se puede desviar de la normalidad por exceso (hipertensión arterial) o por defecto (hipotensión arterial). Por conversión se define hipertensión arterial cuando se encuentran de forma mantenida valores sistólicos iguales o mayores de 140 mmHg y/o diastólicos iguales o mayores de 90 mmHg (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los niveles de presión arterial general.

Categoría	Presión arterial sistólica (mmHg)		Presión arterial diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	y	<80
Normal	120-129	y	80-85
Normal elevada	129-139	o	85-89
Hipotensión	> 140	o	>90
Leve	140-159	o	90-99
Moderada	160-179	o	100-109
Grave	≥180	o	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥140	y	<90

Los criterios propuestos en el sexto informe del Comité Nacional Conjunto sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA (JNC-VI) se presentan en la tabla 2. Para la población de edad superior a los 18 años se considera el diagnóstico de hipertensión cuando la media de dos o más determinaciones de PAS/PAD en dos visitas sucesivas es igual o superior a 140 y/o 90 mmHg. Las cifras de PAS entre 130 y 139 mmHg y de PAD entre 85-99 mmHg se consideran como PA normal alta. La HTA sistólica aislada se define por PAS igual o superior a 140 mmHg con PAD en límites normales. Además el JNC-VI contempla diversos estadios de la HTA (estadios 1,2 y 3), en función de la gravedad de las cifras de PA. El reciente informe de la OMS ha propuesto una clasificación, posiblemente más simple, basada así mismo en diferentes valores de PA. A diferencia del JNC-VI considera subgrupos de HTA sistólica límite.

Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial según la JNC-VII y la OMS

En adultos mayores de 18 años (JNC-VII)			Según la OMS/sociedad internacional de hipertensión arterial (1999)		
Categoría	PA sistólica mmHg	PA diastólica mmHg		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	<120	<80	Grado 1 (ligera)	140-159	y/o 90-99
Normal	<130	<85	Subgrupo límite	140-149	y/o 90-94
Normal Alta	130-139	85-89	Grado 2 (moderada)	160-179	y/o 100-109
Hipertensión estadio 1	140-159	90-99	Grado 3 (grave)	≥ 180	y/o ≥ 110
Hipertensión estadio 2	160-179	100-109	Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y < 90
Hipertensión estadio 3	≥180	≥110	Subgrupo límite	140-149	y < 90

3.3 Etiología

La hipertensión primaria es una elevación de la presión sanguínea que no tiene ninguna causa aparente. Es responsable del 90-95% de todos los casos y suele presentarse en la edad adulta, típicamente en edades superiores a 40 años.

La hipertensión secundaria explica el 5-10% del total de los casos y se debe a una causa identificable, como antecedentes familiares, consumo elevado de sodio, estrés, tabaquismo, obesidad, medicamentos o por causas vasculo-renales, las cuales elevan la presión sanguínea mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En la hipertensión leve, la tensión arterial aumenta progresivamente a lo largo de muchos años, en consecuencia se presentan cambios en los vasos sanguíneos, es decir, el espesamiento de la íntima debido al aumento de la migración de células musculares lisas.

En la hipertensión acelerada existe un incremento mayor de la tensión arterial en un período de tiempo más corto y los cambios destructivos en las paredes de los vasos sanguíneos aparecen con rapidez.

3.4 Epidemiología

La hipertensión arterial es la enfermedad crónica esencial del adulto (ECEA) de mayor prevalencia mundial. En México en el año 2000 la prevalencia informada de hipertensión arterial sistémica entre los 20 y 69 años fue del 30.05%, es decir, más de 15 millones de mexicanos, en dicho grupo de edad. Los estados del Norte de la república, alcanzaron cifras de prevalencia aún mayores.

Lamentablemente el 61% de hipertensos detectados en la encuesta nacional 2000, desconocieron ser portadores del mal, situación que es de extrema importancia ya que en general en México el paciente acude al médico cuando ya han transcurrido varios años desde el inicio de su hipertensión arterial sistémica y probablemente ya habrá en su mayoría algún grado de daño a órganos blanco. Además, de los que fueron detectados como conocedores de su enfermedad, sólo la mitad estaba bajo tratamiento farmacológico antihipertensivo y de éstos sólo el 14.6% mostró cifras consideradas de control (<130/80mmHg). De manera que de forma rigurosa se estima que solamente alrededor del 10% de la población hipertensa en México está realmente en control óptimo. Lo anterior podría contribuir a explicar el por qué nuestra tasa de urgencias hipertensivas y eventos vasculares, cerebrales, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y retinopatía, entre otros, van en aumento y no en reducción como en otros países.

La prevalencia de la hipertensión arterial sistémica guarda estrecha relación con la edad, medio ambiente, estilo de vida, género y factores co-mórbidos, tales como diabetes, obesidad, dislipidemias, tabaquismo y predisposición genética. Además no sólo es la gravedad de la hipertensión arterial sistémica, sino su interacción con estos factores, lo que determina la magnitud y velocidad de progresión de daño a órgano blanco, situación que debe considerarse primordial para el establecimiento de un tratamiento médico racional. Es por ello que durante la lectura de estas recomendaciones no se deben perder de vista las características individuales del paciente portador de hipertensión arterial sistémica.

En general, la hipertensión arterial sistémica (HTAS) en sus inicios es asintomática, o bien, produce síntomas inespecíficos que difícilmente el paciente los asocia a la misma. Así en el año 2000 se encontró que el 20% de los pacientes entre 20 y 35 años de edad conocían ser portadores de HTAS, mientras que casi el 50% de los pacientes entre 55 y 69 años de edad lo reconoció.

4. Tratamiento de la Hipertensión Arterial⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

4.1 Tratamiento No Farmacológico

Las medidas no farmacológicas dirigidas a cambiar el estilo de vida deben ser instauradas en todos los hipertensos o individuos con PA normal alta, bien sea como tratamiento de inicio o complementado el tratamiento farmacológico antihipertensivo (Figura 11). El propósito de dichas medidas es reducir la PA y prevenir el desarrollo de la ECV. La tabla 3 muestra las medidas eficaces en la reducción de la PA y del riesgo cardiovascular. Es necesario hacer notar que no existen estudios que demuestren que la adopción de cambios en el estilo de vida sea capaz de prevenir el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la población hipertensa, por lo que los cambios en el estilo de vida no deben retrasar de forma innecesaria el inicio del tratamiento farmacológico, especialmente en los pacientes con riesgo añadido alto o muy alto (Tabla 4).

Tabla 3. Cambios en el estilo de vida que reducen la PA y la enfermedad cardiovascular

Cambios en el estilo de vida que reducen la PA
Reducción de peso Restricción del consumo de sal Limitación del consumo de alcohol Aumento de la actividad física Aumento del consumo de frutas y verduras Reducción del consumo de grasa total y grasa saturada
Cambios de estilo de vida que reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular
Abandono del tabaco Reducción del consumo de grasa total y grasa saturada Adopción de una dieta mediterránea

Tabla 4. Cambios en el estilo de vida y efecto sobre la presión arterial

Cambio	Recomendación	Reducción Estimada de la PAS
Reducción del peso	Mantener el peso ideal (IMC 20-25 kg/m ²)	Entre 5 y 20 mmHg por una reducción de 10kg de peso
Restricción del consumo de sal	Reducir la ingesta a cifras por debajo de 100 mmol/día (6 g de sal; una cucharada de café)	2-8 mmHg
Moderación en el consumo de alcohol	Limitar el consumo por debajo de 210g semanales (30g/día) en hombres y 140 g semanales (20g/día) en mujeres	24 mmHg
Adopción de la dieta DASH*	Dieta rica en frutas, verduras y productos lácticos desnatados con reducción de la grasa total y especialmente saturada	8-14 mmHg
Ejercicio físico	Práctica habitual (al menos 5 días a la semana) de ejercicio aeróbico (por ejemplo, caminar deprisa durante al menos 30-45 minutos)	4-9 mmHg

*Los efectos de la dieta DASH sólo se han probado en EE.UU. y son comparados con los de la dieta típica americana. Las características de la dieta DASH son similares aunque no idénticas a la dieta mediterránea que está asociada con una protección frente a la enfermedad cardiovascular Adaptada de Chobanian AV, et al.

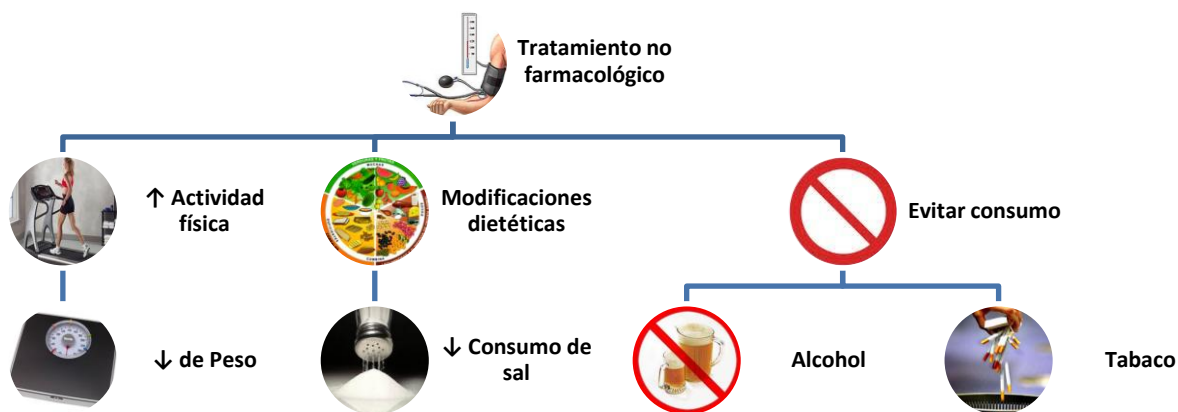


Figura11. Tratamiento no farmacológico.

4.1.1 Reducción de peso

La reducción del peso mediante la restricción calórica es una medida apropiada para la mayoría de los hipertensos, dado que el sobrepeso es muy prevalente en la HTA y además predispone al incremento de la PA. El IMC es el parámetro que se usa con mayor frecuencia para determinar el grado de sobrepeso, aunque los índices de obesidad central o abdominal (perímetro de cintura o índice cintura/cadera) presentan una mejor correlación con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

La reducción de peso previene el desarrollo de HTA, reduce la PA en hipertensos con sobrepeso en aproximadamente 1 mmHg de PAS y PAD por cada Kg de peso perdido, disminuye las necesidades de medicación antihipertensiva en los hipertensos bajo tratamiento farmacológico y tiene un efecto favorable sobre los factores de riesgo cardiovascular asociados, como la insulinoresistencia, la diabetes, la hiperlipidemia o la hipertrofia ventricular izquierda. El efecto antihipertensivo de la reducción de peso aumenta cuando se asocia de forma simultánea a un aumento de la actividad física, a una moderación del consumo de alcohol en bebedores intensos y a una restricción en el consumo de sal.

No existen evidencias claras sobre el efecto de fármacos coadyuvantes a la restricción calórica empleados en la reducción del peso. Los fármacos inhibidores de la lipasa pancreática (orlistat) tienen un efecto beneficioso sobre la mayoría de los factores de riesgo, aunque su tolerabilidad depende en gran medida de la cumplimentación dietética. Los fármacos de acción central (sibutramina) podrían tener un efecto presor, que contrarrestaría el beneficio obtenido con la reducción de peso. Finalmente, los antagonistas de los receptores endocannabinoides (rimonaban) se hallan todavía en fase de desarrollo y su efecto sobre la PA es poco conocido.

4.1.2 Reducción del consumo de sal

El elevado consumo de sal y la mala adaptación evolutiva de la especie humana a dicho consumo es una de las principales causas de la elevada prevalencia de hipertensión. Aunque existe una importante interacción con otros factores genéticos y ambientales, es evidente una correlación directa entre el consumo de sal y la prevalencia de HTA; el consumo excesivo de sal es capaz de provocar HTA y mayor mortalidad cardiovascular en primates sometidos a condiciones experimentales controladas.

La restricción en el consumo de sal previene la aparición de HTA en sujetos obesos normotensos, y reduce las cifras de PA en pacientes hipertensos. Dicha reducción tensional es más intensa en los pacientes de edad más avanzada, en hipertensos graves y en los de raza afroamericana. El efecto antihipertensivo de la restricción de sal en la dieta se añade al de otras modificaciones dietéticas o a la restricción calórica. Además potencia el mecanismo de acción de la mayoría de los fármacos antihipertensivos y previene la hipopotasemia inducida por diuréticos.

Todos los pacientes hipertensos e individuos con PA normal alta deben recibir consejo para reducir el consumo de sal por debajo de 5g/día.

Dicha reducción se logra evitando alimentos con elevado contenido en sal, disminuyendo la adición de sal en la cocción de los alimentos y eliminando la sal de la mesa. Debe además advertirse a los sujetos de la elevada cantidad de sal que contienen alimentos envasados y precocinados, así como los menús habituales de comida rápida.

4.1.3 Reducción del consumo excesivo de alcohol

Existe una relación epidemiológica directa entre el consumo de alcohol, las cifras de presión y la prevalencia de hipertensión. Dicha relación no es completamente lineal, de forma que la incidencia de HTA se incrementa con dosis de etanol a partir de 210 g/semana (30 g/día) en los hombres, a partir de 140 g/semana (20 g/día) en las mujeres o en los sujetos de raza negra. Además el consumo compulsivo se asocia de forma especial con la mortalidad por ictus.

La moderación del consumo de alcohol o su cese reduce las cifras de PA en hipertensos bebedores. La media de reducción es de 2-3mmHg, aunque en sujetos con un consumo muy elevado dicha reducción puede ser mucho más intensa.

Por el contrario, es conocido que el consumo de alcohol en cantidades moderadas reduce el riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad cardiovascular.

4.1.4 Otras modificaciones dietéticas

La adopción de un hábito dietético consistente en un incremento del consumo de frutas y verduras, así como de productos lácticos desnatados y la reducción del consumo de carnes rojas tiene un efecto antihipertensivo notable en el contexto de la dieta típica. En cualquier caso, la dieta DASH tiene bastantes similitudes con la dieta mediterránea, fundamentalmente por el consumo elevado de frutas, verduras y la sustitución en gran parte de la carne por pescado. Aunque no está probado que la dieta mediterránea tenga efecto sobre las cifras de PA, sí que se ha asociado su consumo con una menor incidencia de ECV, por lo que debe aconsejarse su consumo a toda la población hipertensa.

4.1.5 Aumento de la actividad física

La actividad física es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. Ejercicio físico aeróbico tiene un moderado efecto antihipertensivo (unos 3-4 mmHg), aunque combinado con la restricción calórica se logran mayores efectos tanto en la reducción de la PA como en el mantenimiento de un peso bajo.

Sobre esta base debe recomendarse la práctica de ejercicio físico aeróbico a todos los pacientes hipertensos. La cantidad y el tipo de ejercicio deben individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta la edad, el entrenamiento previo y las preferencias de la práctica deportiva. Todas las prácticas deportivas aeróbicas son recomendables y en cualquier caso, el mínimo exigido se estima en caminar a paso vivo durante 30-45 minutos, al menos 5 días a la semana. No es recomendable el ejercicio físico isométrico intenso dado su efecto presor y en los pacientes con HTA grave, antes de recomendar la práctica de ejercicio intenso, debe procederse a un descenso de la presión con tratamiento antihipertensivo.

4.1.6 Abandono de tabaco

El abandono del tabaco es tal vez la medida aislada más eficaz en la prevención de las enfermedades tanto cardiovasculares como no cardiovasculares en los pacientes hipertensos. Aquellos fumadores que abandonan el tabaco antes de los 40-50 años tienen una expectativa de vida similar a los no fumadores. Aunque el efecto presor del tabaco es muy pequeño y el abandono del mismo no reduce la PA, el riesgo cardiovascular total sí se ve claramente reducido al dejar de fumar.

Todos los pacientes hipertensos que fuman deben recibir el consejo apropiado para que dejen de hacerlo. Este hecho debe suponer un aumento evidente en el período de tiempo dedicado a la primera visita o primer contacto con el paciente y debe reforzarse en cada visita sucesiva hasta seguir el abandono total. Esta medida es capaz de conseguir el abandono en el 21% de los pacientes.

4.2 Tratamiento Farmacológico

Los factores que contribuyen al mantenimiento de la presión normal pueden modificarse mediante fármacos que son usados para tratar la hipertensión. El mecanismo de acción del sistema para reducir la hipertensión es la disminución del signo mismo, mientras que los mecanismos de acción tisulares son la modificación del volumen sanguíneo, del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica.

Las dianas tisulares son:

- a) Los nervios simpáticos, que liberan el vasoconstrictor noradrenalina.
- b) El riñón que regula el volumen de sangre.
- c) El corazón (cuyo gasto puede ser alterado).
- d) Las arteriolas, que determinan la resistencia vascular periférica.
- e) Las células endoteliales, que regulan los niveles circundantes del agente hipertensivo endógeno.
- f) El Sistema Nervioso Central (SNC), que determina el punto de ajuste de la presión sanguínea y regula algunos sistemas implicados en el control de la presión sanguínea.

Actualmente, los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión son los antagonistas de los adrenorreceptores β (bloqueadores β) y los diuréticos tiazídicos. Existen varios grupos de fármacos que por diferentes mecanismos, bajan la presión arterial al reducir el tono vasoconstrictor y por ende la resistencia periférica (Figura 12). Los más importantes son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que reducen la angiotensina II circulante (un vasoconstrictor), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (subtipo AT_1) y los antagonistas del calcio que bloquean el ingreso de calcio en las células del músculo liso vascular. El meta-análisis de los ensayos clínicos indica que las tiazidas, los bloqueadores β , los inhibidores de la ECA y los antagonistas del calcio reducen significativamente el riesgo de accidentes cerebrovasculares, cardiopatía coronaria y muerte de origen cardiovascular. Otros vasodilatadores han sido en gran medida desplazados por los inhibidores de la ECA y por los antagonistas del calcio, aunque hay cierto interés por los antagonistas selectivos de los adrenorreceptores α_1 , principalmente porque se alega que tienen efectos “favorables” sobre los lípidos en sangre. Los fármacos de acción central reducen los impulsos simpáticos al estimular los adrenorreceptores α_2 centrales, pero en la actualidad no son muy utilizados debido a sus efectos adversos.

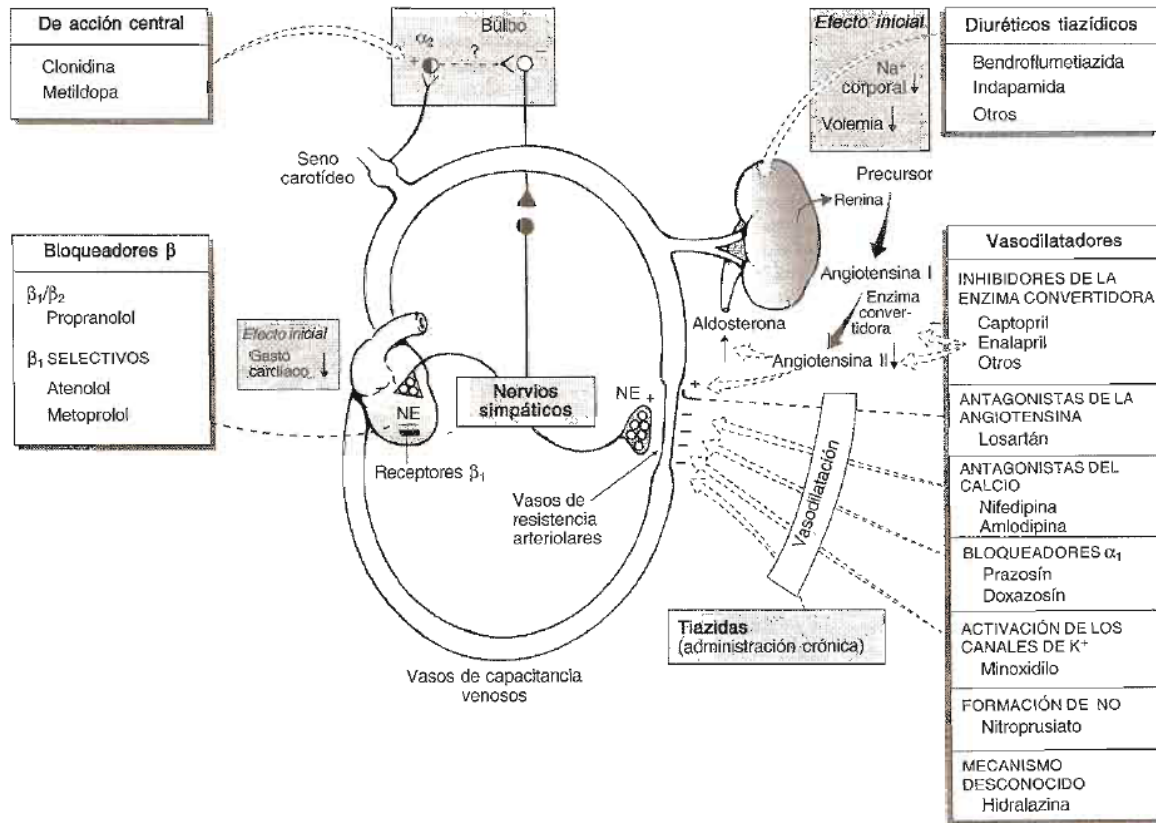


Figura12. Mecanismo general de los grupos farmacológicos utilizados en la hipertensión arterial.⁽¹⁸⁾

4.2.1 Diuréticos

Los diuréticos ejercen su efecto antihipertensivo mayoritariamente a través de producir aumento de la excreción renal de sodio y agua (Figura 13). Esto se traduce en una disminución del volumen plasmático y de la carga cardiaca. La disminución de sodio también tiene efectos sobre la mejoría de la hipertensión.

Se utilizan solos en la hipertensión leve-moderada y también se usan combinados con otros fármacos antihipertensivos.

En el tratamiento de la hipertensión los diuréticos más utilizados son los del grupo de las tiazidas (Hidroclorotiazida, clortalidona). Estos diuréticos 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. Un efecto secundario es la pérdida de potasio, por lo que en estos tratamientos, en algunas ocasiones, es necesario administrar suplementos de este ión.

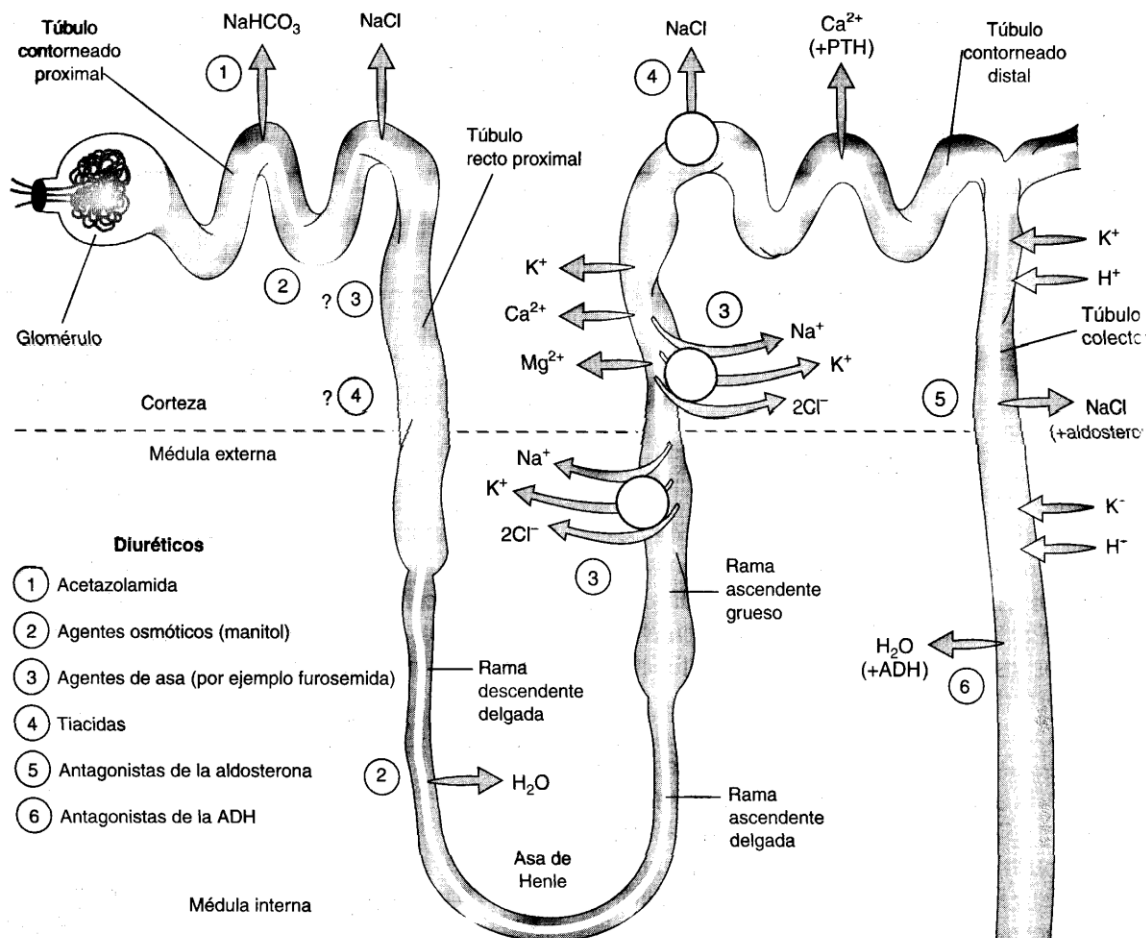


Figura13. Sistemas de transporte tubular y sitios de acción de los diuréticos.(22)

4.2.2 Derivados Nitrados

3.2.2.1 Nitratos

La nitroglicerina, óxido nítrico (Figura 14), el dinitrato de isosorbida y el 5-mononitrato de isosorbida actúan como vasodilatadores venosos, estando su acción vasodilatadora mediada por la activación de la guanilatociclasa y de la formación de GMPc. Reducen el volumen y la presión de llenado ventricular (precarga), la presión de la aurícula derecha y la presión capilar pulmonar, pero apenas modifican el volumen minuto. Por ello son de elección en pacientes con signos de congestión pulmonar y volumen minuto normal. La reducción de la precarga y de la tensión de la pared ventricular disminuye las demandas miocárdicas de O_2 ; a su vez, los nitratos producen vasodilatación coronaria, tanto por una acción directa como por reducir la precarga. El resultado de ambas acciones es una reducción de la isquemia miocárdica que puede mejorar la función ventricular sistólica y diastólica en pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, por su acción vasodilatadora arterial generalizada, los nitratos producen activación neurohumoral, lo que podría explicar por qué no modifican la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio previo.

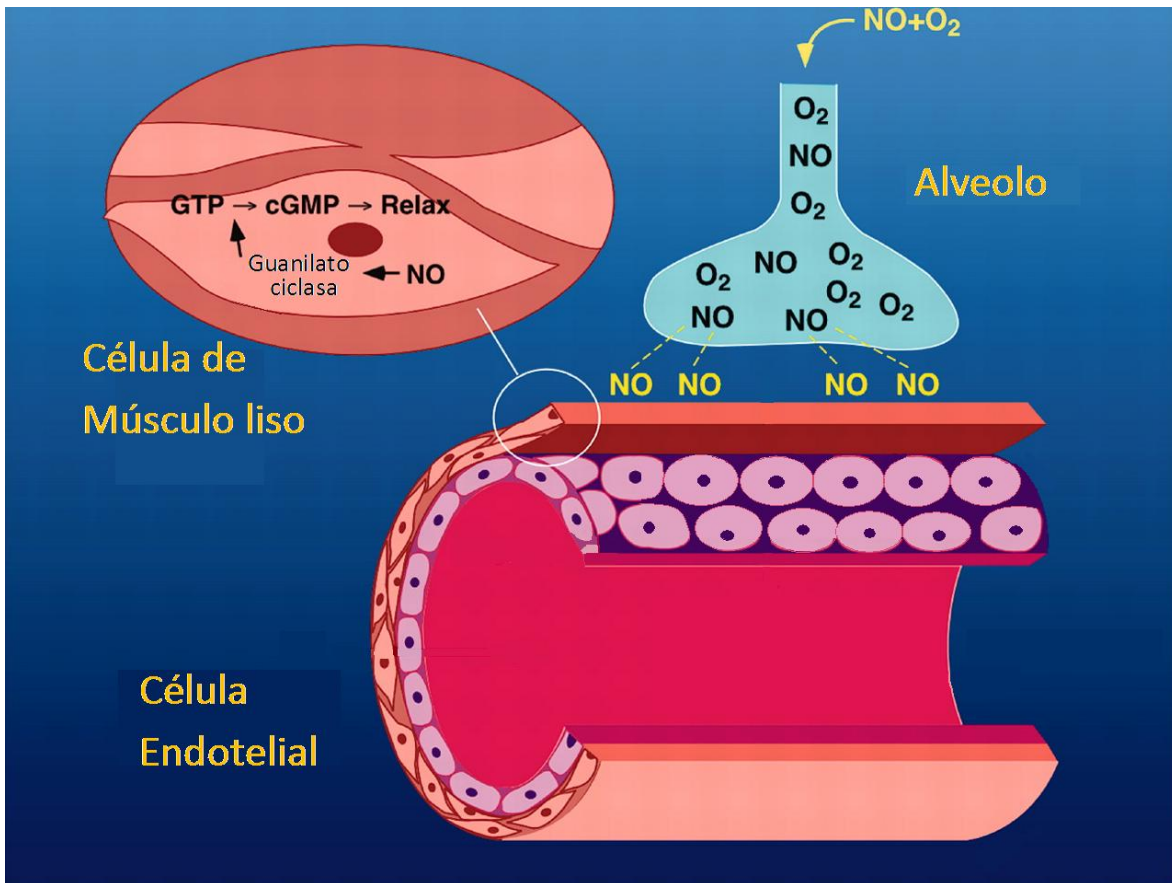


Figura14. Mecanismo de acción de los nitratos.⁽¹⁹⁾

3.2.2.2 Nitroprusiato

El nitroprusiato sódico es un vasodilatador venoso y arterial que disminuye tanto la post-carga como la precarga. El mecanismo de acción de este fármaco (Figura 15) es por reacción con la cisteína para formar nitrocisteína. Esta última activa la guanilatociclasa la cual, a su vez, estimula la formación de GMPc que relaja el músculo liso. Cuando se utiliza este agente, el flujo cerebral puede disminuir de una forma dosis-dependiente. Es un agente muy potente, el comienzo de acción de este fármaco es de segundos, con una duración de acción de uno a dos minutos y una vida media en plasma de tres a cuatro minutos.

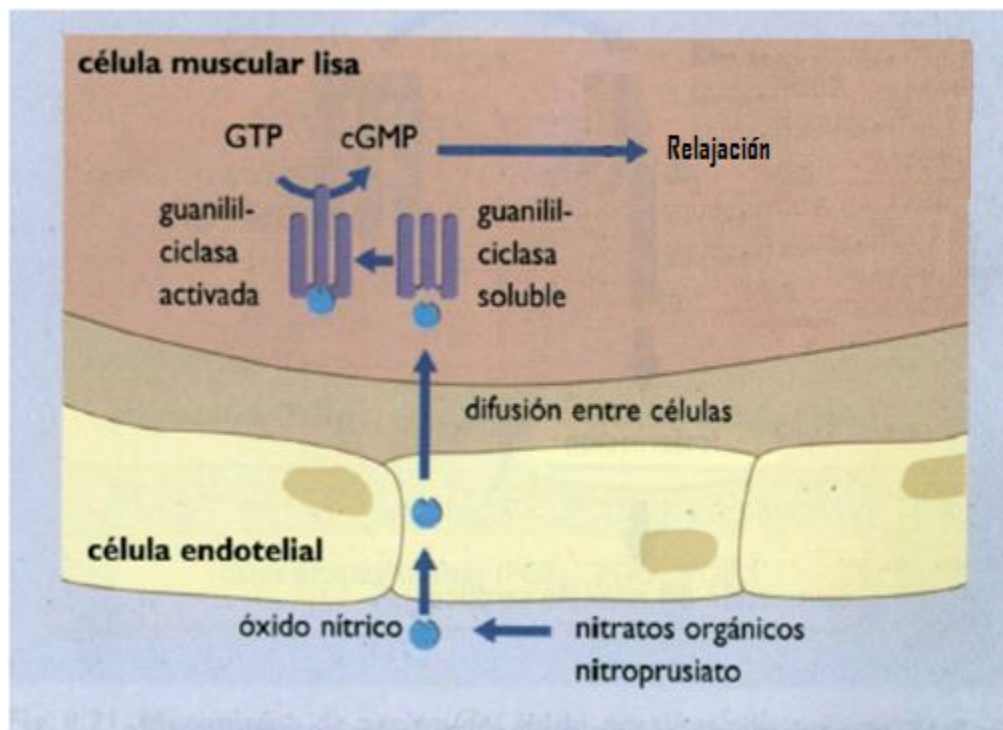


Figura15. Mecanismo de acción del nitroprusiato en la célula de músculo liso.

4.2.3 Inhibidores de la ECA

La estimulación de los receptores AT_1 por la angiotensina II (AT II) produce una marcada vasoconstricción arteriovenosa, aumenta el tono simpático vasoconstrictor, la liberación de vasopresina y produce retención renal de Na^+ por una acción directa tubular e indirecta, mediada por la liberación de aldosterona; además, aumenta la proliferación y diferenciación celular (acciones proliferativas y mitógenas). Los IECA, al bloquear competitivamente la enzima de conversión (Figura 16), reducen los niveles plasmáticos y tisulares de AT II y aldosterona. Como consecuencia, producen una acción vasodilatadora arteriovenosa y disminuyen los niveles plasmáticos de noradrenalina y vasopresina.

Además, dado que la enzima de conversión presenta una estructura similar a la cininasa II que degrada la bradiginina y los IECA aumentan los niveles de cininas. Las cininas son potentes vasodilatadoras además, liberan NO, prostaglandinas vasodilatadoras (E_2 y F_2) y activador tisular plasminógeno (t-PA). Finalmente, la AT II y el aumento del tono simpático ejercen potentes

acciones mitógenas que facilitan los procesos de hipertrofia y remodelado de la pared ventricular, que también son inhibidos por los IECA.

Los IECA producen una vasodilatación arteriovenosa que es más marcada a nivel coronario, renal, cerebral y muscular esquelético. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la vasodilatación venosa reduce la presión capilar pulmonar y la telediastólica ventricular, mientras que la vasodilatación arterial disminuye las resistencias vasculares, la presión arterial, aumenta el volumen minuto cardíaco y la tolerancia al ejercicio. Además como inhiben la síntesis de AT II y de aldosterona, aumentan el volumen minuto, el flujo sanguíneo y la síntesis de prostaglandinas renales, producen aumento de la diuresis y la natriuresis. A diferencia de otros vasodilatadores, no estimulan, sino que suprimen, la activación neurohumoral y no modifican la frecuencia y la contractilidad cardíacas, por lo que disminuyen las demandas miocárdicas de O₂ y mejoran los signos de isquemia cardíaca. Todos estos efectos son más marcados en pacientes hiponatémicos o con depleción de volumen en los que el sistema renina-angiotensina-aldosterona está activado.

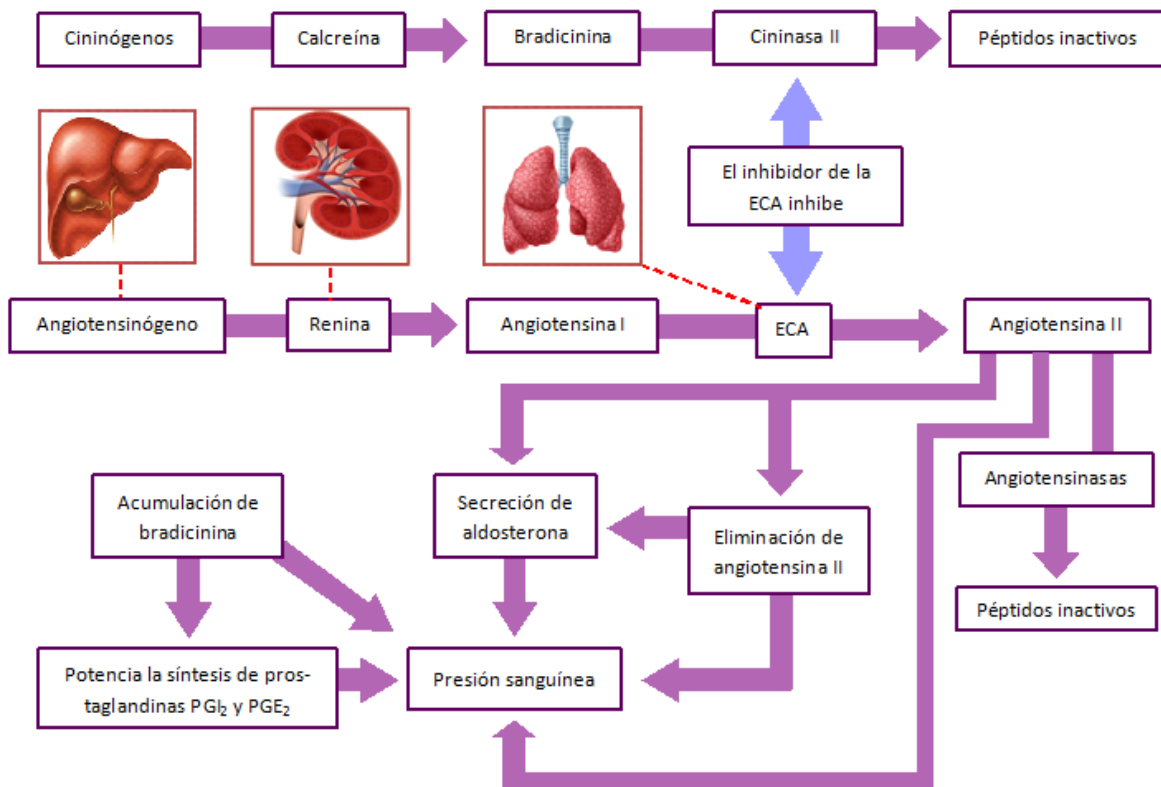


Figura16. Efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)⁽²⁰⁾

Los inhibidores de la ECA reducen las concentraciones de angiotensina II (vasoconstrictora) y elevan las concentraciones de bradicinina (vasodilatadora). La acumulación de bradicina que se muestra en la parte inferior de la figura es el resultado de la acción de los inhibidores de la ECA sobre la cininasa II. Obsérvese que cininasa II y ECA son realmente la misma enzima (peptidil-dipeptidasa).

4.2.4 Antagonistas de los receptores AT₁

Bloquean de forma competitiva las acciones de la angiotensina II mediadas por la estimulación de los receptores AT₁. La principal ventaja de estos fármacos es su buena tolerancia clínica,

apareciendo durante el tratamiento vértigo y mareos. Estos fármacos no producen tos, por lo que constituyen una importante alternativa en pacientes en los que esta reacción adversa les impide seguir el tratamiento con un IECA.

4.2.5 Antagonistas de los adrenerreceptores β

Al principio, los bloqueadores β producen una caída de la presión arterial al disminuir el gasto cardíaco al bloquear el receptor β_1 adrenérgico impidiendo la formación de AMPc que da lugar a la vasodilatación del músculo liso (Figura 17). Con el tratamiento continuo el gasto cardíaco se normaliza, pero la presión permanece baja debido a que por un mecanismo desconocido, la resistencia vascular periférica se “reajusta” a un nivel inferior. Podría estar implicado el bloqueo de los receptores β_1 de las células del aparato yuxtglomerular renal que secretan renina, pero los bloqueadores β son igualmente eficaces en pacientes con niveles de renina normales o aun bajos. Las desventajas del bloqueo β radican en sus habituales efectos adversos, como manos frías y fatiga, y los menos comunes, pero serios, como la provocación de asma, insuficiencia cardíaca o bloqueo de la conductancia. Los bloqueadores β también tienden a elevar los niveles séricos de triglicéridos y a reducir los de colesterol HDL. Todos los bloqueadores β bajan la presión arterial, pero al menos algunos de sus efectos adversos se pueden atenuar utilizando fármacos hidrófilos cardioselectivos (es decir, aquellos que no sufren metabolismo hepático o que no ingresan en el cerebro) como el atenolol.

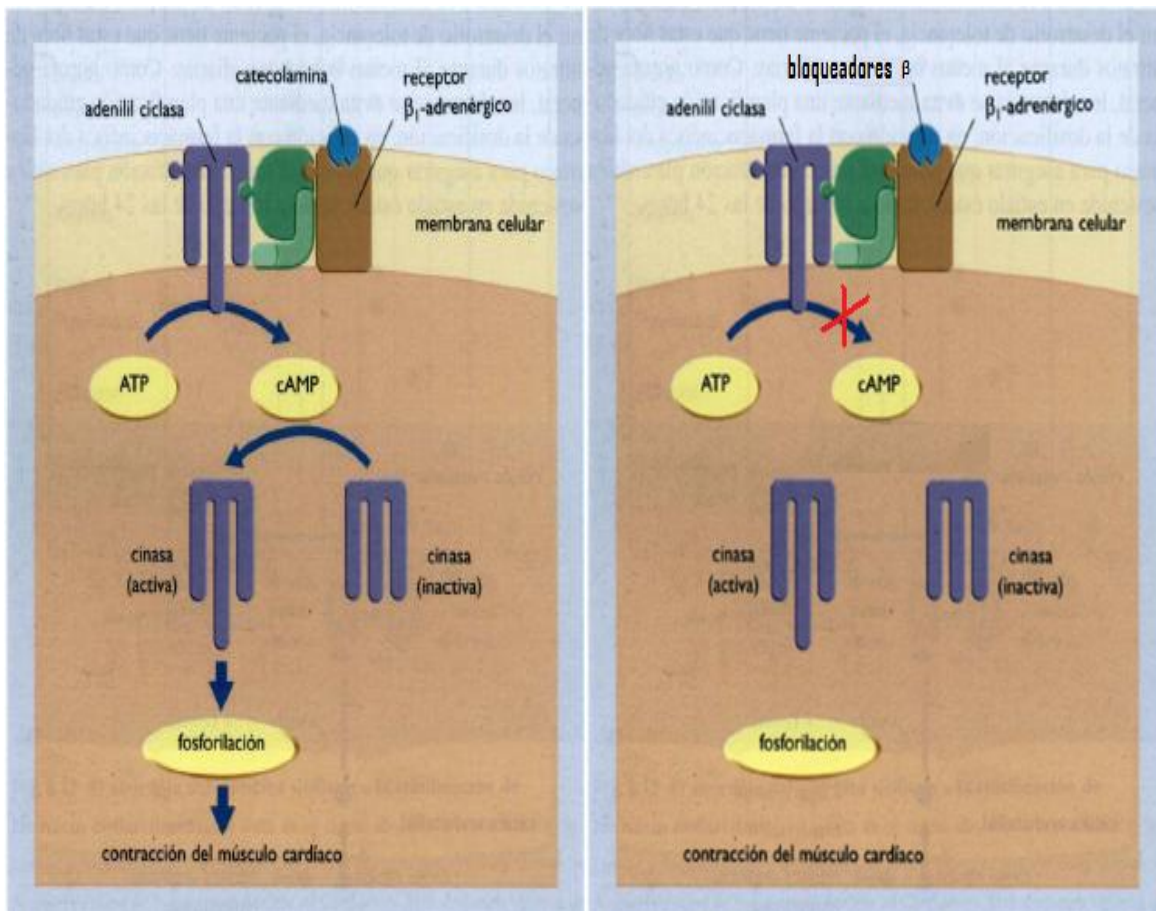


Figura17. A. Mecanismo de contracción y debido a las catecolaminas y B. Mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores β adrenérgicos.

4.2.6 Bloqueadores de canales de Calcio

Los bloqueadores de canales de calcio son un grupo muy heterogéneo de fármacos que inhiben selectivamente el flujo de entrada de Ca^{2+} a través de los canales dependientes de voltaje tipo L de las membranas de las células excitables. Según su estructura química, se subdividen en tres grupos: fenilalquilaminas, dihidropiridinas y benzotiazepinas.

3.2.6.1 Estructura de los canales L

Los canales L son proteínas heterooligoméricas constituidas por cinco subunidades denominadas α_1 (190kD), α_2 (143kD), β (55kD), δ (27kD) y γ (33kD).

Las subunidades α_1 , δ y γ atraviesan la membrana, la α_2 es extracelular y se une a la membrana gracias a la subunidad δ , formando un complejo α_2/δ , y la subunidad β es intracitoplasmática. La subunidad α_1 es la más importante desde el punto de vista funcional, ya que contiene el poro y el sensor del voltaje del canal, así como los receptores para los antagonistas del calcio. (Figura 18)

Los canales L se activan a niveles de potencial de membrana positivos a -30mV y su alta conductancia permite afirmar que representa la principal vía de entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción y que participa directamente en el acoplamiento excitación-contracción en las células musculares cardíacas y lisas vasculares. La densidad de canales tipo L aumenta en situaciones fisiológicas (con la edad) y patológicas (hipertensión arterial, miocardiopatías) o tras la ingesta de sal.

La subunidad α_1 presenta cuatro dominios homólogos (DI-DIV), cada uno de los cuales presenta seis segmentos que atraviesan la membrana (S1-S6) y cuyos extremos terminales NH_2 y COOH son intracelulares.

En cada dominio, el lazo que une S6-S6 se hunde en la membrana y contribuye a formar el poro del canal, y el segmento S4 presenta cada 3-4 aminoácidos residuos de arginina o lisina cargados positivamente, que actúan como sensor de voltaje que facilita la apertura del canal en respuesta a cambios del potencial de membrana.

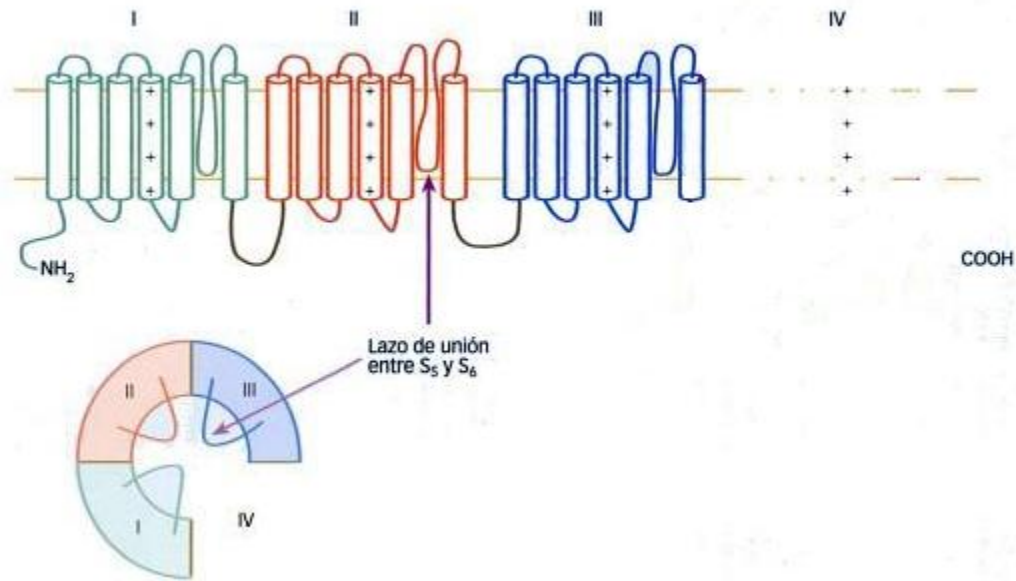


Figura18. Representación esquemática de la subunidad alfa 1 de los canales de Ca^{2+} tipo L cardiacos.⁽²¹⁾

La subunidad está formada por cuatro dominios (I-IV), cada uno de los cuales contiene seis segmentos que atraviesan la membrana (S1-S6). El poro del canal de Ca^{2+} está formado por el bucle que une los segmentos S5 y S6. El esquema también muestra los puntos de unión para las dihidropiridinas y el verapamilo, así como la disposición de los cuatro dominios para formar un canal funcional.

3.2.6.2 Mecanismo de acción

Los antagonistas de calcio se unen específicamente a receptores localizados en la subunidad α_1 del canal de Ca^{2+} . La unión de los antagonistas del calcio a su receptor está modulada por el estado conformacional de éste: reposo, activo, inactivo. Los estados de reposo e inactivo no permiten la entrada de Ca^{2+} . Sin embargo, un canal que se encuentra en estado de reposo puede activarse si se aplica un estímulo adecuado, mientras que el canal que se halla en estado inactivo debe volver al estado de reposo para poder volver a activarse; a este paso del estado inactivo al de reposo se lo denomina reactivación del canal. Los antagonistas del calcio presentan una afinidad muy alta por el estado inactivo, que es el que predomina al despolarizar el potencial de membrana (bloqueo dependiente de voltaje) o al prolongar la duración del potencial de acción.

En concentraciones que no modifican la frecuencia o la contractilidad cardíacas, los antagonistas del calcio disminuyen el flujo de entrada de Ca^{2+} y la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en la célula muscular lisa vascular, produciendo una potente vasodilatación arteriolar que reduce las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial; sin embargo, apenas modifican el tono venoso.

3.2.6.3 Efectos directos sobre el corazón

El ciclo cardíaco está controlado por oscilaciones de la concentración citosólica del Ca^{2+} libre, que se incrementa durante la sístole y disminuye durante la diástole. El incremento de Ca^{2+} citosólico se debe a la apertura de un canal de calcio del subtipo L. El Ca^{2+} extracelular, que penetra en el miocito por este canal, produce la rápida liberación de más Ca^{2+} , almacenado en el retículo sarcoplásmico, generando así una señal que pone en marcha la maquinaria contráctil. Además, el Ca^{2+} que entra por los canales L es fundamental también para la génesis del potencial de acción en el nodo sinusal y para regular la velocidad de conducción en el nodo aurículo-ventricular. Como en los vasos, todos los antagonistas del calcio reconocen los canales L del corazón y en consecuencia los bloquean pero no todos lo hacen con la misma afinidad y de la misma manera, existiendo notables diferencias entre ellos.

5. Desarrollo de medicamentos⁽²³⁾⁽²⁴⁾

En nuestro país, los fármacos disponibles para la terapéutica, se encontraban en preparaciones crudas de plantas, animales o minerales. Posteriormente, debido al desarrollo de la experimentación fisiológica, y de la química medicinal en países Europeos, el aislamiento, purificación e identificación de componentes activos de viejas preparaciones, así como la síntesis de nuevos fármacos, se hizo posible. El avance de la farmacología, favorecido por el desarrollo de métodos de experimentación, no sólo permitió distinguir los principios activos de preparaciones que contenían mezclas complejas de sustancias, sino también permitió determinar cómo éstos producen sus efectos en los organismos vivos. Paralelamente, la intensa investigación desarrollada dentro de la industria farmacéutica, originó la proliferación de medicamentos nuevos.

El desarrollo de nuevos medicamentos involucra diferentes fases (Figura 19), dentro de las que se comprenden:

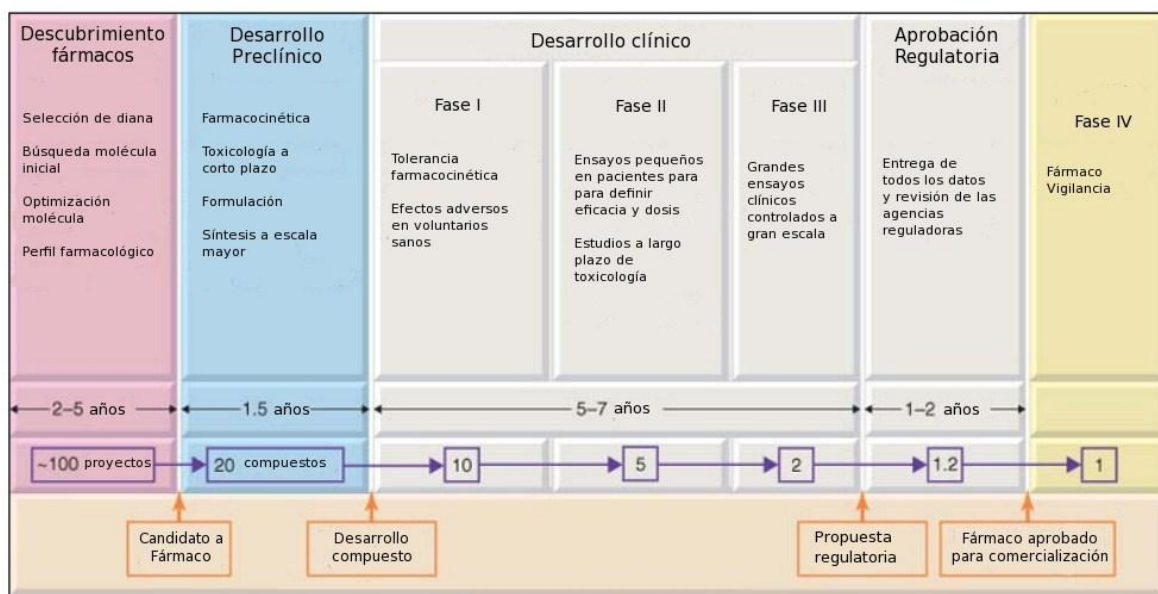


Figura 19. Fases del desarrollo de nuevos medicamentos.

- 🌟 **Investigaciones exploratorias.** Primero se identifica el objetivo terapéutico y luego se realiza una selección de diversas sustancias, tratando de seleccionar nuevas moléculas para este uso específico. Una vez identificada la molécula, a través de algún proceso, se pasa a la siguiente etapa de desarrollo que se conoce como los estudios pre-clínicos.
- 🌟 **Estudios Pre-clínicos.** Los estudios pre-clínicos se realizan en animales y modelos fisiológicos en el laboratorio, analizando las propiedades físico-químicas y el comportamiento del compuesto in vivo e in vitro. El propósito primario sigue siendo la evaluación de la actividad biológica. En esta etapa, las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales, debido a que un fármaco puede afectarlas en forma diferente. Estos estudios pre-clínicos evalúan un gran rango de parámetros de la molécula, e incluyen estabilidad, niveles plasmáticos, tisulares y propiedades farmacocinéticas. Se realizan estudios de toxicidad aguda y crónica y sobre el efecto en la reproducción y su progenia. Basado en los resultados de esta etapa, se evalúa el desarrollo de formulaciones para estudios clínicos y se proponen evaluaciones farmacológicas

más extensas. Estos estudios duran un promedio de 3,5 años para un compuesto que avanza a la siguiente etapa, que comprende a los estudios clínicos en seres humanos. Si estos complejos estudios preliminares son prometedores, normalmente el propietario solicita la patente del compuesto. En este momento se decide si se solicita un permiso al FDA (en EEUU) o EMEA (Europa) para desarrollar la droga y comenzar con los estudios en seres humanos, solicitando el correspondiente IND.

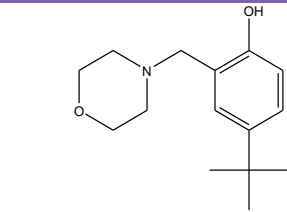
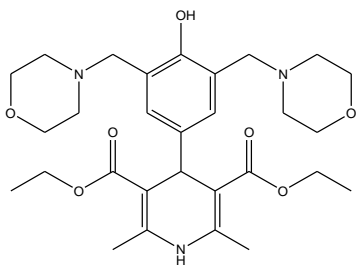
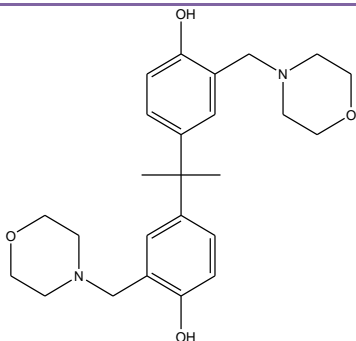
- ✿ **Estudios Clínicos.** Estos estudios tienen que ser realizados de acuerdo con las llamadas Buenas Prácticas Clínicas (GoodClinicalPractice o GCP en inglés). En general, los estudios clínicos son randomizados (pacientes asignados en forma aleatoria al grupo de tratamiento o al de control), eliminando la posibilidad de error. El diseño doble ciego (donde ni el investigador ni el paciente saben en que grupo están) permite obviar la subjetividad en la evaluación de la respuesta. Frecuentemente existe el análisis interino y periódico de datos, que permite decidir anticipadamente si hay reales beneficios o, más importante, efectos mortales del fármaco en estudio.
- ✿ **Estudios clínicos fase I.** Corresponde a la primera administración del fármaco en el ser humano. Las pruebas son realizadas en voluntarios sanos, a través de estudios controlados de farmacocinética y farmacodinamia que utilizan dosis únicas progresivas o dosis múltiples, en un corto plazo. El número de voluntarios en esta etapa varía de 20 a 100 y depende de la droga en estudio. El objetivo es determinar el perfil de seguridad, toxicidad y rango de dosis potencialmente eficaz. Duración de 1-2 años.
- ✿ **Estudios clínicos fase II.** Éstos son los primeros estudios que se llevan a cabo en poblaciones homogéneas y restringidas de pacientes que padecen la enfermedad y requieren entre 100 a 500 personas. Los pacientes son monitorizados, a través de varios parámetros de seguridad. El objetivo de esta etapa es establecer la eficacia, a través de la relación dosis-respuesta, definir la dosis mínima efectiva y la dosis máxima tolerada y determinar los efectos adversos. Esta fase transcurre en 2 a 5 años.
- ✿ **Estudios clínicos fase III.** Los estudios clínicos en esta fase son de acceso expandido, multicéntricos y emplean investigadores menos especializados una población más general y son de más larga duración. Básicamente la efectividad del fármaco ha sido establecida en los estudios anteriores y los de ahora están diseñados para recolectar evidencia adicional sobre efectividad en indicaciones específicas y con una definición más precisa de los efectos adversos relacionados con el fármaco. Se hacen estudios comparativos con un medicamento estándar establecido para el tratamiento de la enfermedad (placebo cuando no hay) e implican la medición de múltiples variables y resultados. Estos estudios emplean entre 1.000 a 5.000 pacientes de elección más heterogénea, para tratar de semejar la población real que utilizará el fármaco y duran 2 a 4 años.
- ✿ **Estudios clínicos fase IV.** Los estudios fase IV (o investigación pos mercadeo) son ensayos con fármacos aprobados que incluyen estudios de calidad de vida y farmacoeconomía que verifiquen una relación costo-beneficio adecuada. Esta etapa, en que el medicamento está en uso generalizado en varios países permite que realmente se puedan apreciar las reacciones adversas.
- ✿ **Solicitud de medicamento nuevo (NDA).** Luego de reunir y analizar todos los datos de las fases I a III, el patrocinador podrá determinar si solicita el NDA.

6. Compuestos LQM

En el Laboratorio de Química Medicinal a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano, ubicado en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, se estudian productos de origen natural con el propósito de identificar sustancias que produzcan efectos terapéuticos contra diferentes enfermedades. Dentro de estas podemos mencionar a la Changrolina, sustancia proveniente de una planta de origen Chinoque es empleada en la elaboración de medicamentos que presenta propiedades contra enfermedades cardiovasculares.

Esta sustancia fue tomada como referencia para elaborar compuestos químicos semejantes denominados compuestos LQM300's, que fueron sintetizados a partir de una reacción química entre un fenol sustituido, formaldehído y una molécula de morfolina, tiomorfolina y piperidina, obteniendo así una serie de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos con actividad vasodilatadora. Los estudios de actividad biológica se llevaron a cabo en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Unidad de Posgrado dentro de la misma Institución a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar. Los compuestos evaluados durante este trabajo se muestran a continuación en la tabla 5.

Tabla 5. Nombres IUPAC y estructuras de los compuestos LQM300's.

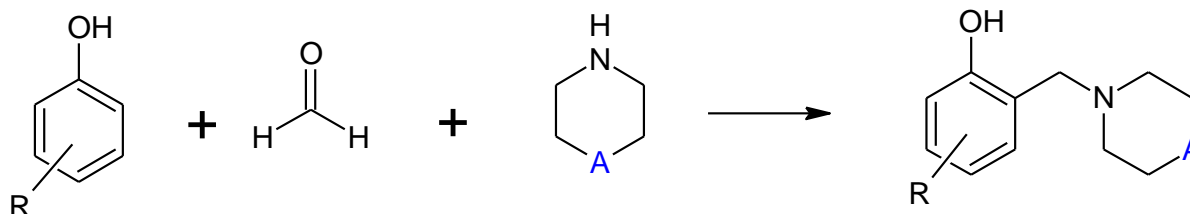
Clasificación	Clave del Compuesto	Nombre Químico	Estructura Química
Morfolínico	LQM304	4-tert-butil-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Dimorfolínico	LQM301	4-(4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dietiléster del ácido dicarboxílico	
	LQM302	4-(2-(4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-(morfolin-4-ilmetil)fenol	

	LQM307	4-cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM309	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM312	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	
	LQM313	4-metoxi-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM314	4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)benzonitrilo	
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	
Ditiomorfolínico	LQM319	4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	

	LQM343	2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	
Piperidínico	LQM336	2-hidroxi-3-metoxi-5-(piperidin-1-ilmetil)benzaldehído	
Dipiperidínico	LQM335	2,5-bis(piperidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-fenol	
	LQM345	4-nitro-2,6-bis(piperidin-1-ilmetil)-fenol	

6.1 Síntesis General de los compuestos LQM300's

La síntesis de los compuestos morfolínicos, dimorfolínicos, tiomorfolínicos, ditiomorfolínicos, piperidínicos y dipiperidínicos, se fundamenta en la reacción química entre un fenol sustituido, formaldehído más una molécula de morfina, tiomorfina o piperidina, con lo cual se obtiene una serie de compuestos denominados LQM300's.



Fenol
sustituido

Formaldehído

A= C-Piperidina

A= O- Morfolina

A= S- Tiomorfolina

7. Objetivo General

Evaluar la actividad vasodilatadora de los compuestos LQM301, LQM302, LQM304, LQM307, LQM309, LQM312, LQM313, LQM314, LQM318, LQM319, LQM324, LQM328, LQM335, LQM336, LQM343 y LQM345 por medio del estudio de una preparación *in vitro* de aorta de rata hipertensa espontánea (SHR) utilizando como agente vasoconstrictor Cloruro de Calcio para determinar si los compuestos son bloqueadores de los canales de calcio del músculo liso.

7.1 Objetivos Particulares

- Aprender el uso del equipo de obtención de datos fisiológicos utilizando el software ACQ 381 KNOWLEDGE disecando una porción de aorta de rata SHR para realizar experimentalmente las Curvas Concentración-Repuesta a Calcio en ausencia y presencia de los compuestos LQM300s.
- Realizar las curvas Concentración-Respuesta a soluciones de Cloruro de Calcio en ausencia y presencia de los compuestos LQM301, LQM302, LQM304, LQM307, LQM309, LQM312, LQM313, LQM314, LQM318, LQM319, LQM324, LQM328, LQM335, LQM336, LQM343 y LQM345 en porciones de aorta torácica y abdominal de rata SHR.
- Demostrar la validez de los resultados obtenidos por medio de la prueba estadística ANOVA para todas las curvas Concentración-Respuesta a calcio.

8. Hipótesis

Si los compuestos LQM301, LQM302, LQM304, LQM307, LQM309, LQM312, LQM313, LQM314, LQM318, LQM319, LQM324, LQM328, LQM335, LQM336, LQM343 y LQM345 ejercen su efecto relajante bloqueando canales de calcio, entonces al adicionar Cloruro de calcio como agente vasoconstrictor en la preparación de aorta de rata SHR disminuirá la contracción muscular.

9. Desarrollo Experimental

9.1 Material y métodos

Cristalería y otros

- Matraz aforado de 2L
- Vasos de precipitados de 250mL
- Piseta
- Caja petri
- Viales ámbar
- Micropipetas 100 y 1000 μ L
- Hilo seda 4/0
- Estuche de disección
- Jeringas de insulina de 1 mL
- Canastilla para animales

Equipo

- Balanza analítica
- Balanza granataria para animales
- Termómetro
- Baño
- Computadora con Software ACQKNOWLEDGE 381

Compuestos

- Morfolínicos
 - LQM301
 - LQM302
 - LQM304
 - LQM307
 - LQM309
 - LQM312
 - LQM313
 - LQM314

Reactivos

- Solución Krebs:
 - NaCl – J.T. Baker
 - Dextrosa - TECSIQUIM
 - NaHCO₃ - Meyer
 - KCl - Meyer
 - MgSO₄· 7H₂O - TECSIQUIM
 - KH₂PO₄ - TECSIQUIM
 - Ca-Na-EDTA - TECSIQUIM
- Carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂) - PRAXAIR
- Pentobarbital sódico (0.063 g/mL)
- Ácido Clorhídrico (0.1N)
- Agua destilada

Biológico

- 30 ratas Hipertensas Espontáneas (SHR)

- Tiomorfolínicos
 - LQM318
 - LQM319
 - LQM324
 - LQM328
 - LQM343
- Piperidínicos
 - LQM335
 - LQM336
 - LQM345

9.1.1 Preparación de la solución Krebs.

Para el desarrollo del proyecto *in vitro* se requiere la preparación de una solución que simula las condiciones normales del organismo, dicha solución recibe el nombre de solución Krebs que está conformada por una serie de sales, las cuales permiten que esta sea una solución de perfusión que se utiliza en el estudio de órganos o tejidos *in vitro* en el llamado baño de órganos. En la tabla 6 se muestran las cantidades necesarias de cada una de las sales para la preparación de 2 litros de la

solución de Krebs que se disolvieron en agua destilada antes de ser mezcladas y llevadas al volumen de aforo total.

Tabla 6. Componentes de la solución Krebs y cantidad necesaria para preparar uno o dos litros respectivamente.

Reactivo	Cantidad necesaria para preparar 2 L
NaCl	13.8 g
Dextrosa	4.2 g
NaHCO ₃	4.2 g
KCl	0.7 g
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0.58 g
KH ₂ PO ₄	0.32 g
Ca-Na-EDTA	0.02 g

9.1.2 Obtención y montaje de la aorta torácica y abdominal de rata SHR

Para la extracción de la arteria aorta se utilizaron ratas SHR las cuales fueron anestesiadas con Pentobarbital sódico [63 mg/mL] en una dosis de 45 mg/Kg por vía intraperitoneal en un volumen total de 0.5 mL. En el momento de alcanzar el estado de anestesia se llevó a cabo la extracción de la arteria con ayuda del material de disección.

Una vez obtenido el tejido de estudio se colocó inmediatamente en solución Krebs a una temperatura de 37°C, se apartó la porción torácica de la abdominal, se retiró de ambas porciones el exceso de grasa y tejido conjuntivo que la recubren, por último se dividió la arteria en anillos de 3mm de diámetro aproximadamente. Desde el momento de la extracción hasta el montaje en las cámaras de tejido aislado se debe tener un suministro constante de gas carbónico para mantener oxigenado el tejido.

Previo al montaje del tejido se enciende el equipo que comprende: el baño (encargado de mantener la temperatura 37°C), computadora y software ACQ 381 Knowledge. Se aplican lavados a las cámaras de tejido aislado con agua destilada y solución Krebs dejando las cámaras llenas con esta última durante el estudio así como un suministro constante de gas carbónico. Ya mantenida la temperatura a 37°C se procedió a colocar los anillos de aorta (ambas porciones) en las cámaras con ayuda de anillos metálicos, suspendidos con hilo seda. Se ajustaron los sensores a 3g de tensión y dejaron incubar los anillos de aorta durante una hora.

9.1.3 Curvas dosis-respuesta gradual de CaCl₂

La realización de la curva Concentración-Respuesta al CaCl₂ en ausencia de los compuestos de la serie LQM300's se llevó a cabo preparando soluciones de CaCl₂ con las siguientes concentraciones: 3×10^{-5} , 1×10^{-5} , 3×10^{-4} , 3×10^{-3} , 3×10^{-2} y 2×10^{-2} M, adicionando a cada cámara 0.1 mL de la solución

más diluida a la más concentrada esperando entre cada adición el tiempo necesario para que se alcance el efecto máximo de contracción.

Al término de la primera Curva Concentración-Respuesta al CaCl_2 se efectuaron tres lavados cada quince minutos a cada una de las cámaras de tejido aislado con el fin de eliminar el CaCl_2 presente en los tejidos reajustando la tensión a 3g al transcurrir 30min.

Una vez finalizados los lavados se procedió a la realización de las Curvas Concentración-Respuesta al CaCl_2 en presencia de los compuestos de la serie LQM300's preparando soluciones cuya concentración fuese igual a $1 \times 10^{-5} \text{M}$ (partiendo del peso molecular de cada uno de los compuestos evaluados), se adicionó 0.1mL del compuesto a evaluar y se incubó durante 30 minutos sin realizar lavados.

Posteriormente se adicionaron a cada cámara 0.1 mL de la solución más diluida a la más concentrada de CaCl_2 esperando entre cada adición el tiempo necesario para que se alcance el efecto máximo de contracción.

Cada curva concentración-respuesta a calcio correspondiente a cada compuesto de la serie LQM300's fue probado por quintuplicado.

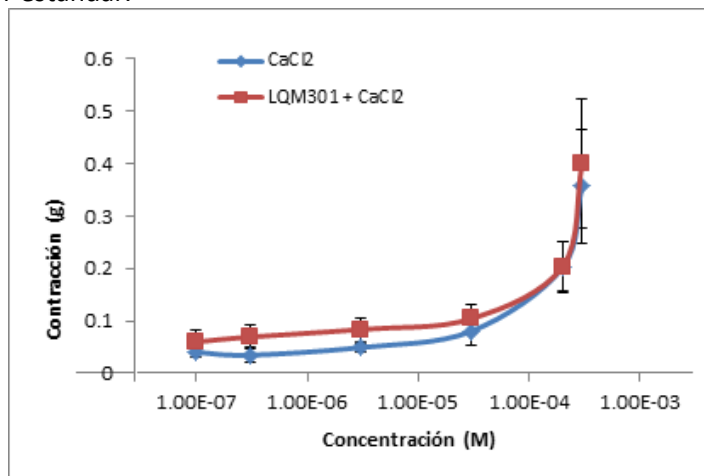
9.1.4 Análisis de datos

Obtenidas las lecturas de la tensión (en gramos) registrada durante ambas curvas se construyeron gráficas de concentración-respuesta a calcio en presencia y ausencia de los compuestos LQM300's donde se hizo la comparación de las mismas para las dos porciones de aorta.

Para dar validez a los resultados se aplicó la prueba estadística ANOVA en la que se obtiene la significancia de la diferencia entre las dos curvas de CaCl_2 (en ausencia y presencia de los compuestos LQM300's) y se determina el error estándar que posee cada una de ellas.

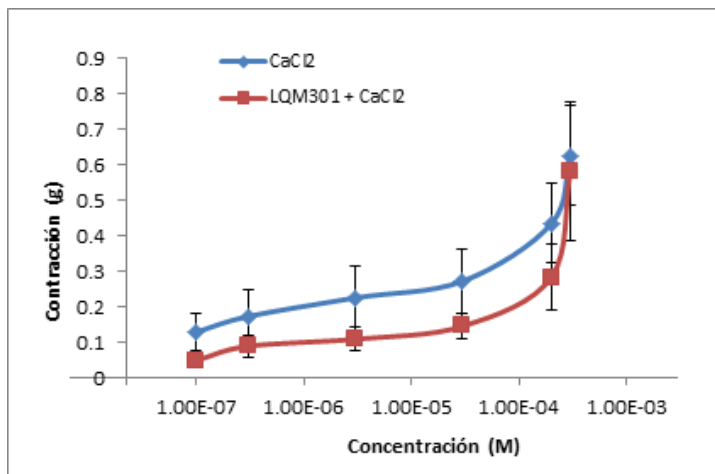
10. Resultados

A continuación se muestran las gráficas obtenidas a partir de las curvas concentración-respuesta a calcio en presencia y ausencia de los compuestos LQM300's para ambas porciones de aorta. Cada una de estas gráficas se compone de puntos obtenidos del promedio de un grupo de datos asociados a un error estándar.



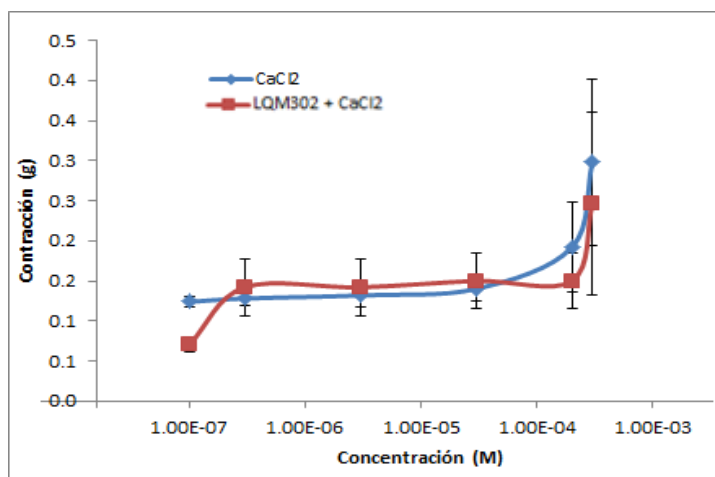
Gráfica 1. Curva concentración-respuesta del compuesto LQM301 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en ausencia del compuesto LQM301 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM301 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl_2 . Aplicando el análisis de ANOVA con una $P < 0.5$ se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 41).



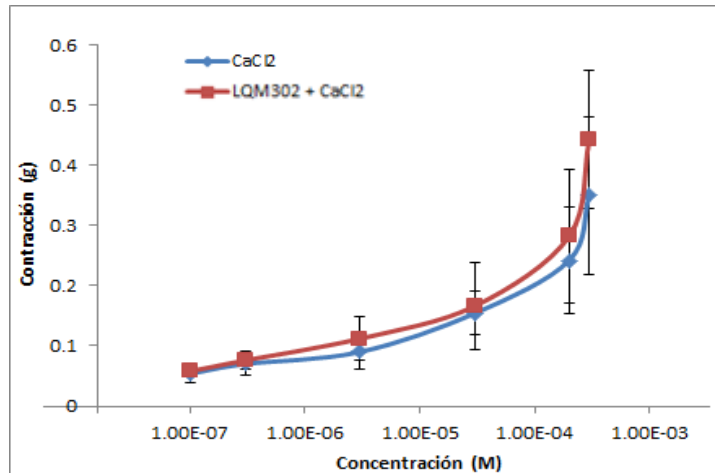
Gráfica 2. Curva concentración-respuesta del compuesto LQM301 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en ausencia del compuesto LQM301 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM301 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl_2 obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una $P < 0.5$ se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 43).



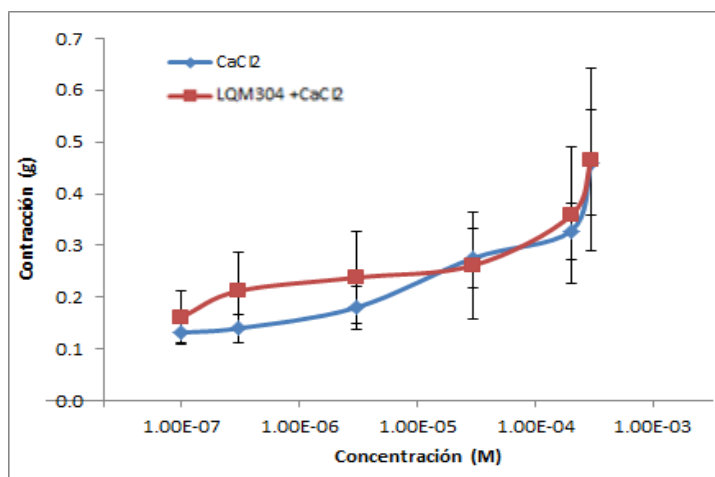
Gráfica 3. Curva concentración respuesta del compuesto LQM302 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM302 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM302 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una $P < 0.5$ se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 45).



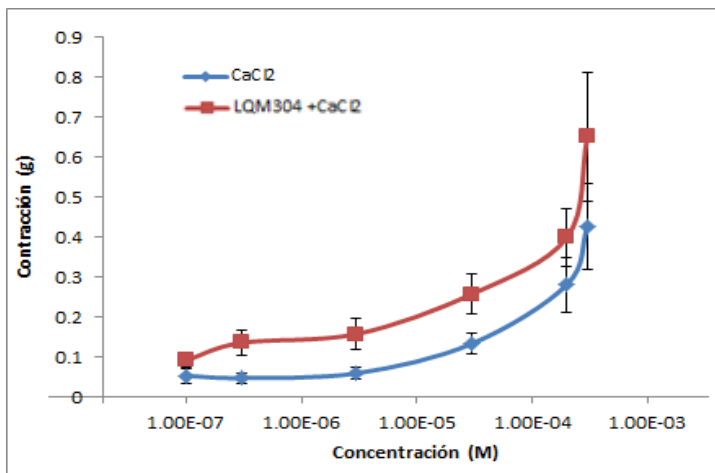
Gráfica 4. Curva concentración respuesta del compuesto LQM302 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM302 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM302 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una $P < 0.5$ se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 47).



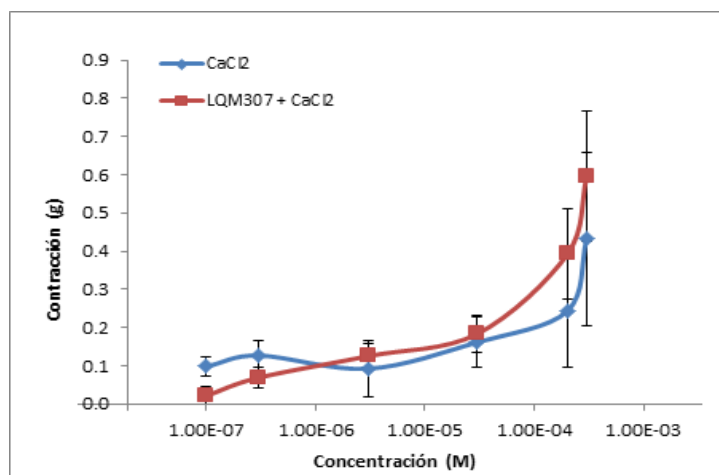
Gráfica 5. Curva concentración respuesta del compuesto LQM304 morfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM304 morfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM304 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 49).



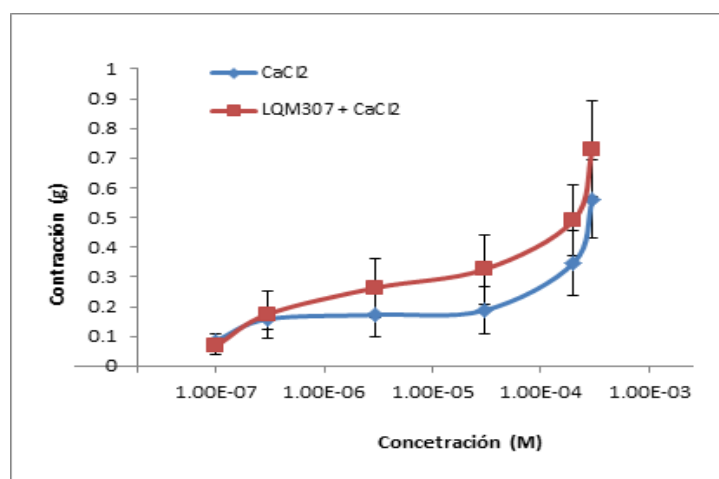
Gráfica 6. Curva concentración respuesta del compuesto LQM304 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM304 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM304 hay un aumento en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasoconstrictor. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 51).



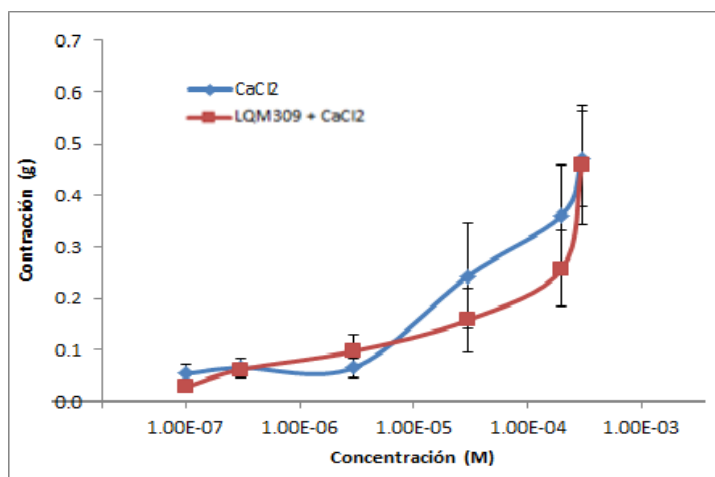
Gráfica 7. Curva concentración respuesta del compuesto LQM307 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM307 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM307 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 53).



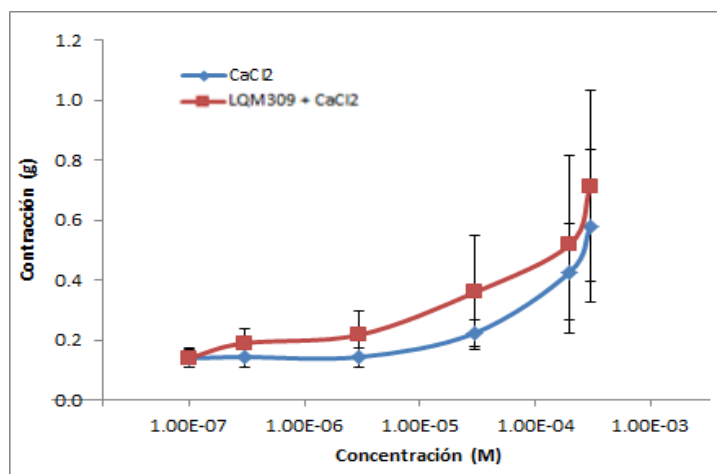
Gráfica 8. Curva concentración respuesta del compuesto LQM307 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM307 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM307 hay un aumento en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasoconstrictor. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 55).



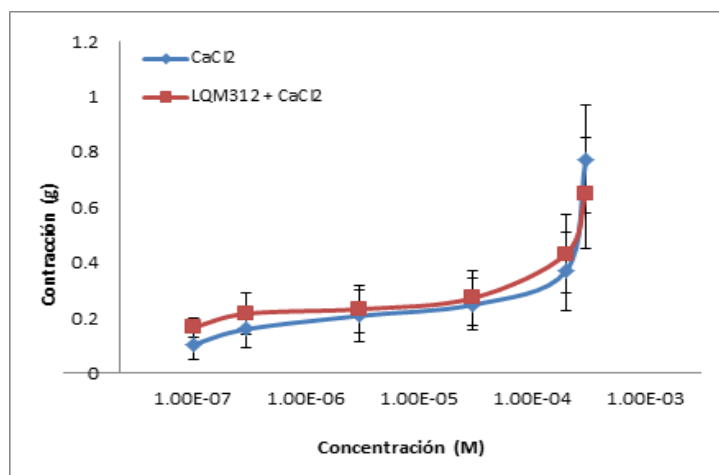
Gráfica 9. Curva concentración respuesta del compuesto LQM309 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM309 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM309 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 57).



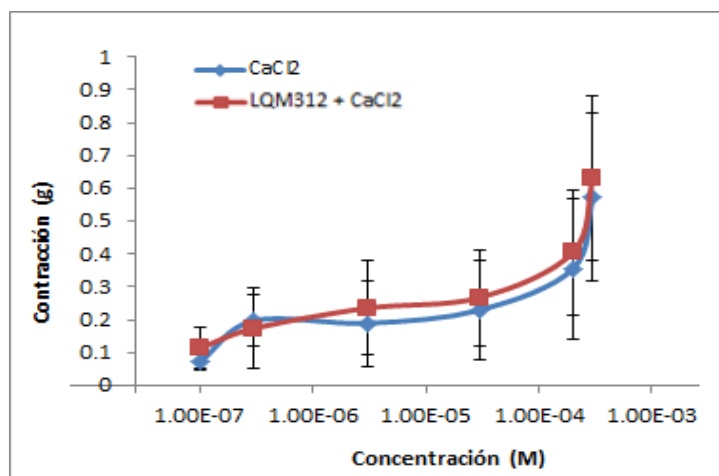
Gráfica 10. Curva concentración respuesta del compuesto LQM309 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM309 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM309 hay un aumento en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasoconstrictor. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 59).



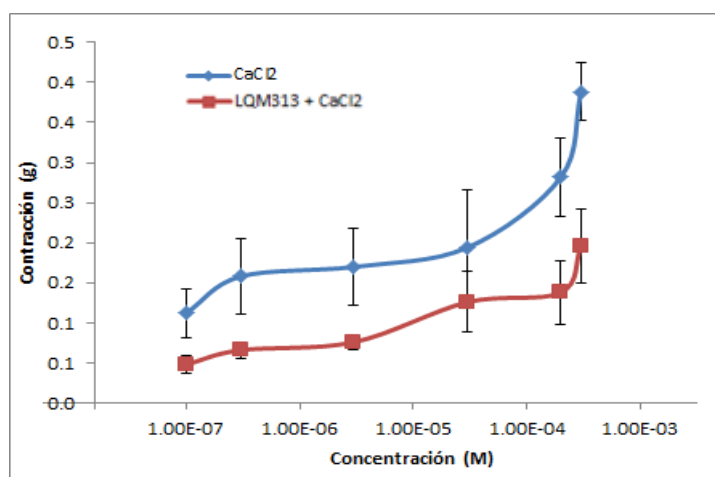
Gráfica 11. Curva concentración respuesta del compuesto LQM312 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM312 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM312 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 61).



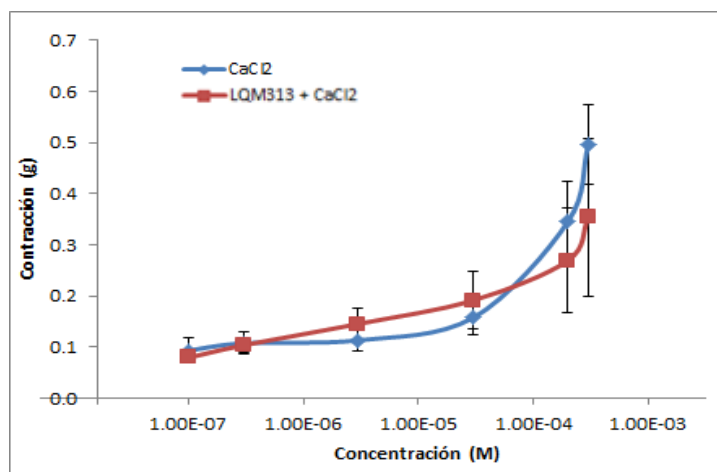
Gráfica 12. Curva concentración respuesta del compuesto LQM312 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM312 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM312 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 63).



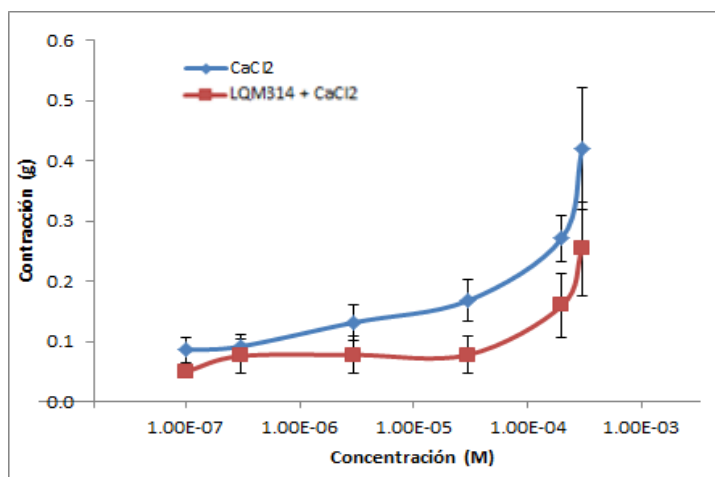
Gráfica 13. Curva concentración respuesta del compuesto LQM313 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM313 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM313 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 65).



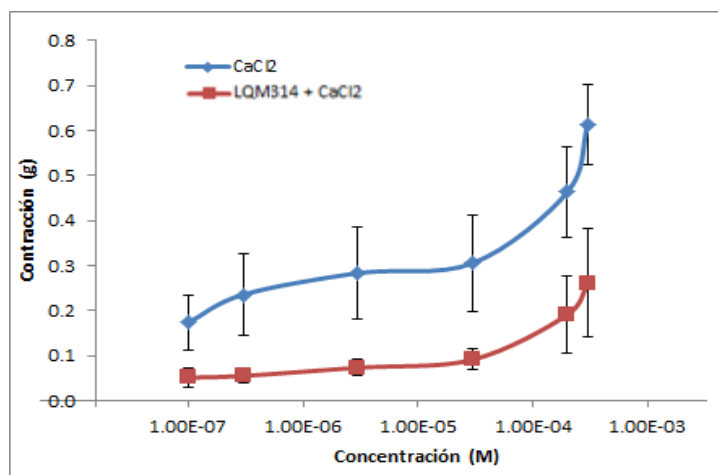
Gráfica 14. Curva concentración respuesta del compuesto LQM313 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM313 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM313 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 67).



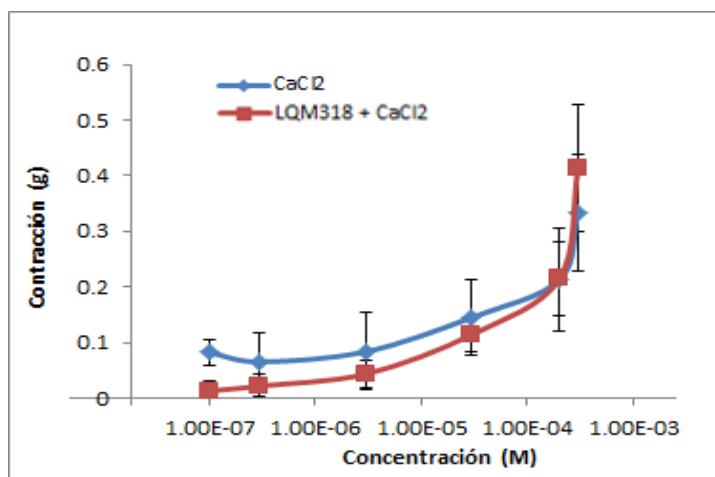
Gráfica 15. Curva concentración respuesta del compuesto LQM314 dimorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM314 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM314 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 69).



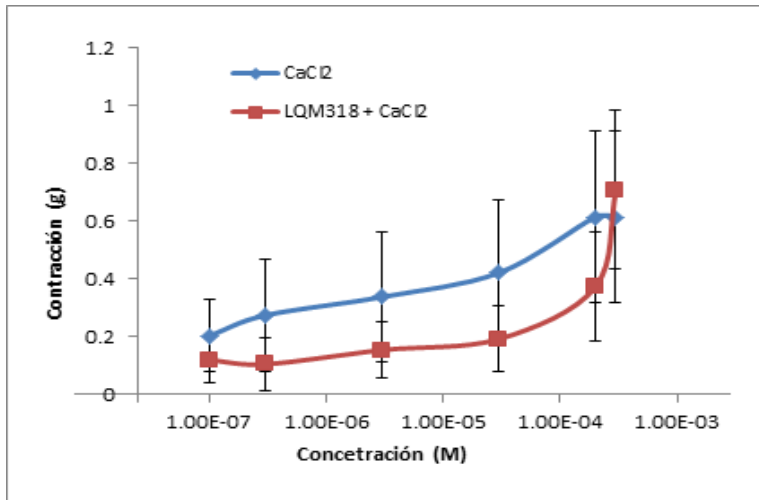
Gráfica 16. Curva concentración respuesta del compuesto LQM314 dimorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM314 dimorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM314 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 71).



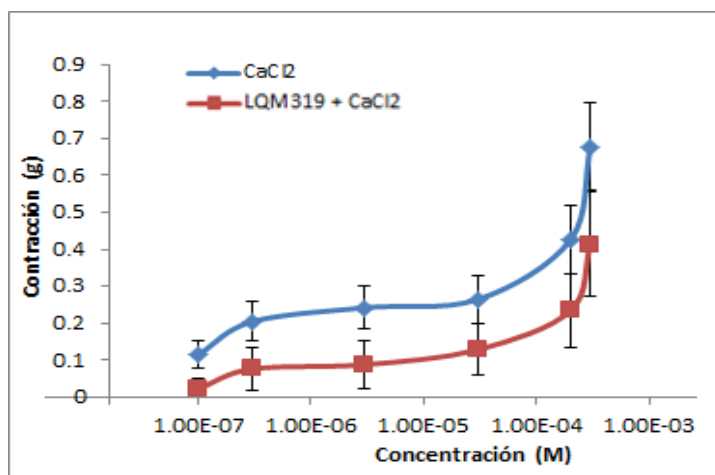
Gráfica 17. Curva concentración respuesta del compuesto LQM318 tiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM318 tiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM318 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 73).



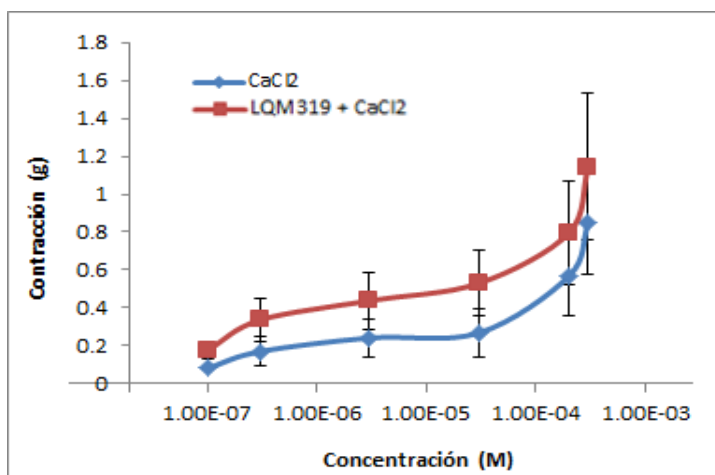
Gráfica 18. Curva concentración respuesta del compuesto LQM318 tiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM318 tiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM318 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 75).



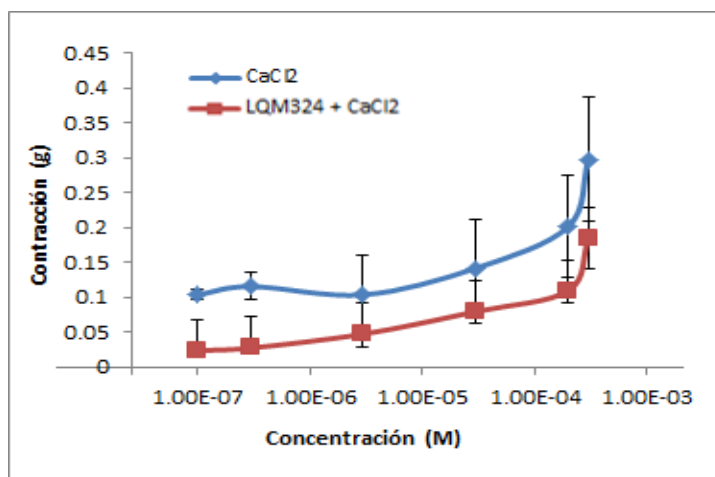
Gráfica 19. Curva concentración respuesta del compuesto LQM319 ditiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM319 ditiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM319 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 77).



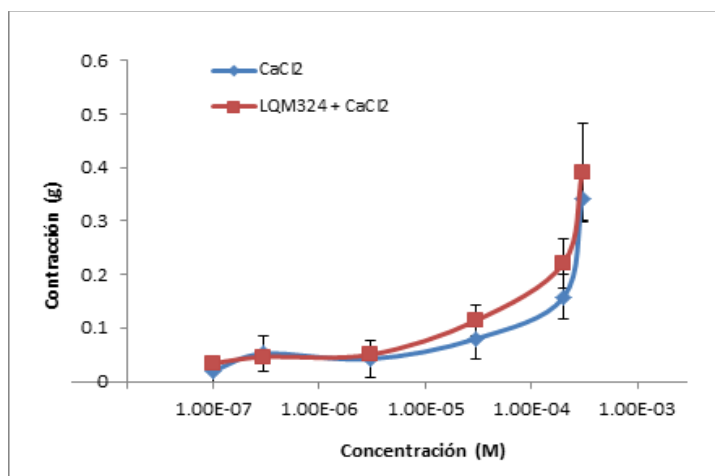
Gráfica 20. Curva concentración respuesta del compuesto LQM319 ditiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM319 ditiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM319 hay un aumento en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasoconstrictor. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 79).



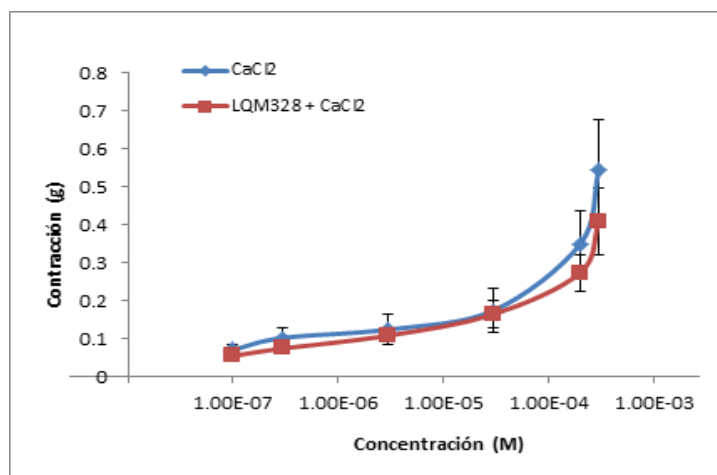
Gráfica 21. Curva concentración respuesta del compuesto LQM324 tiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM324 tiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM324 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 81).



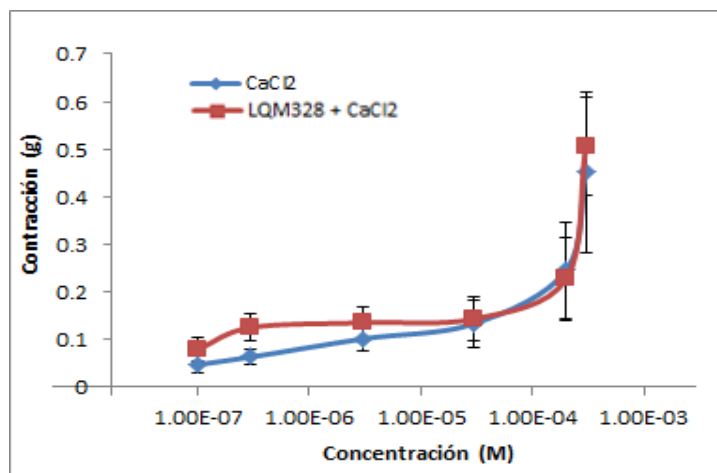
Gráfica 22. Curva concentración respuesta del compuesto LQM324 tiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM324 tiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM324 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 83).



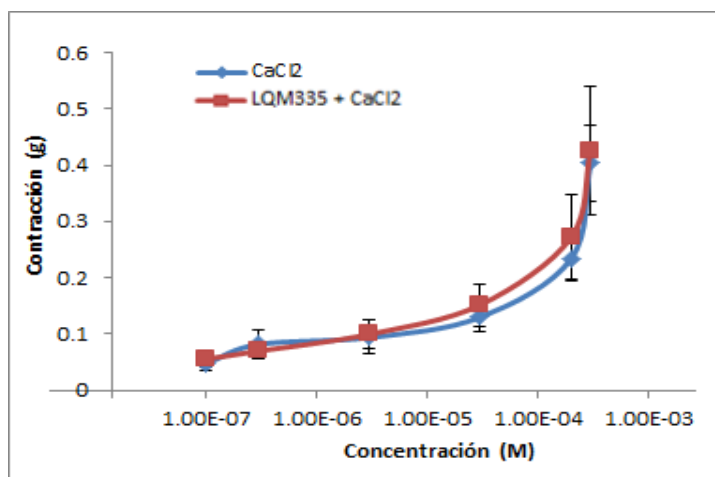
Gráfica 23. Curva concentración respuesta del compuesto LQM328tiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM328 tiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM328 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 85).



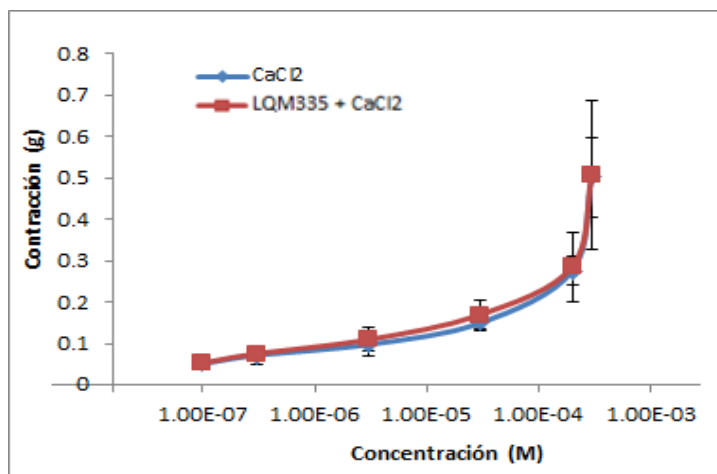
Gráfica 24. Curva concentración respuesta del compuesto LQM328tiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM328 tiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM328 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 87).



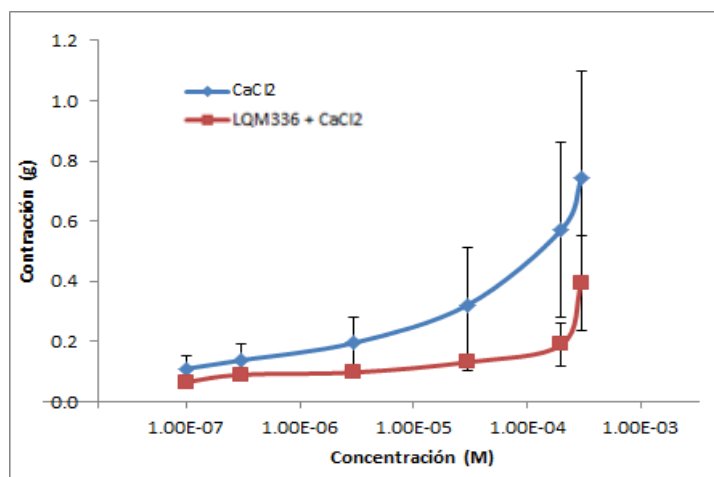
Gráfica 25. Curva concentración respuesta del compuesto LQM335 dipiperidínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g)

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en ausencia del compuesto LQM335 dipiperidínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM335 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl_2 . Aplicando el análisis de ANOVA con una $P < 0.5$ se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 89).



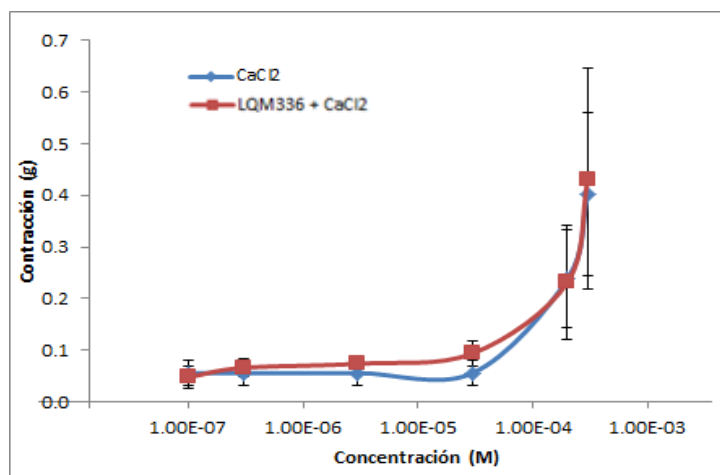
Gráfica 26. Curva concentración respuesta del compuesto LQM335 dipiperidínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en ausencia del compuesto LQM335 dipiperidínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl_2 en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM335 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl_2 . Aplicando el análisis de ANOVA con una $P < 0.5$ se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 91).



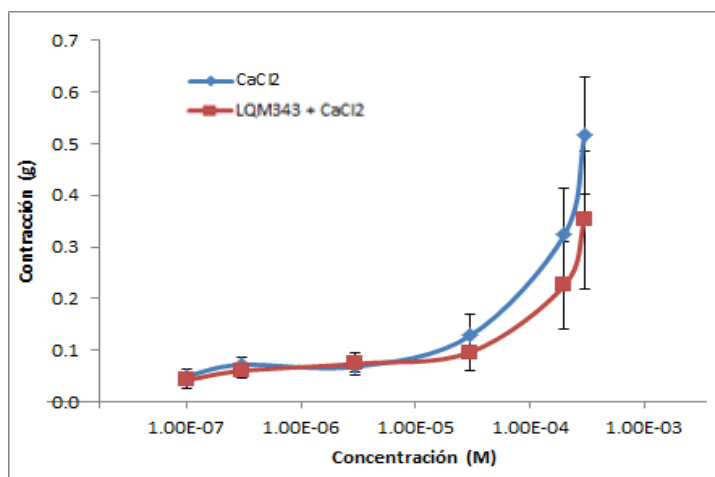
Gráfica 27. Curva concentración respuesta del compuesto LQM336 piperidínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM336 piperidínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM336 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 93).



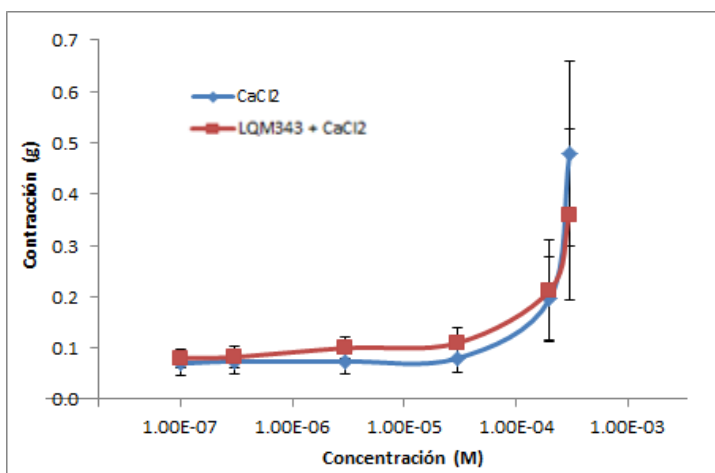
Gráfica 28. Curva concentración respuesta del compuesto LQM336 piperidínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM336 piperidínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM336 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 95).



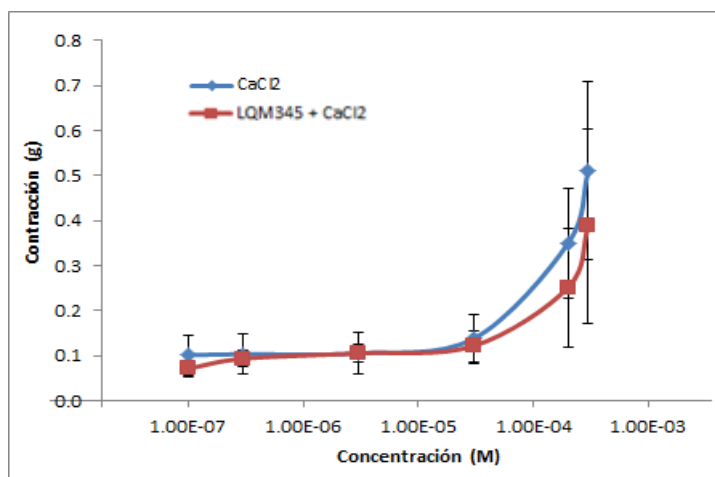
Gráfica 29. Curva concentración respuesta del compuesto LQM343 ditiomorfolínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM343 ditiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM343 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 97).



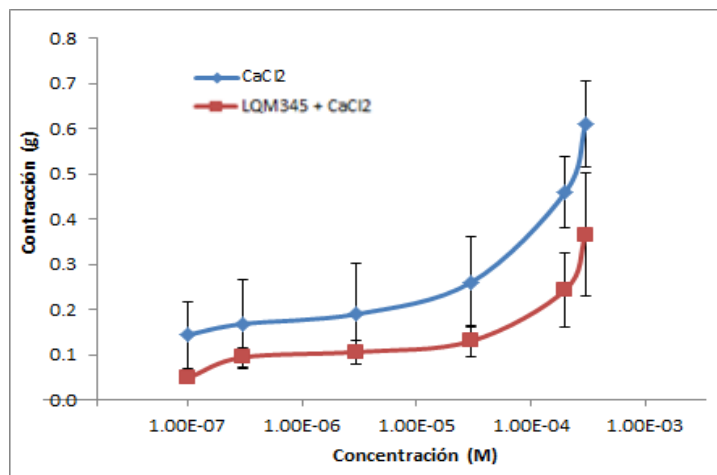
Gráfica 30. Curva concentración respuesta del compuesto LQM343 ditiomorfolínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM343 ditiomorfolínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM343 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 99).



Gráfica 31. Curva concentración respuesta del compuesto LQM345 dipiperidínico en aorta Abdominal. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM345 dipiperidínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM345 no hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene que no existe diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 101).



Gráfica 32. Curva concentración respuesta del compuesto LQM345 dipiperidínico en aorta Torácica. Concentración (M) contra Contracción (g).

Los datos representados por la línea de color azul corresponden a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en ausencia del compuesto LQM345 dipiperidínico, la línea de color rojo corresponde a la curva concentración-respuesta a CaCl₂ en presencia del mismo compuesto. Se observa que en presencia del compuesto LQM345 hay una disminución en la tensión provocada por el CaCl₂ obteniendo un efecto vasodilatador. Aplicando el análisis de ANOVA con una P < 0.5 se tiene una diferencia significativa entre grupos de datos (Tabla 103).

11. Análisis de Resultados

El sistema circulatorio tiene como función principal la distribución de oxígeno y nutrientes a todo el organismo por medio de la sangre que fluye a través del cuerpo. El flujo sanguíneo se modifica de acuerdo a las necesidades funcionales del organismo, siendo regulado por mecanismos que son locales o generales a corto y largo plazo respectivamente, de esto se encarga el sistema nervioso y el sistema endócrino.

El corazón es el órgano motor del sistema cardiovascular constituido por dos aurículas (derecha e izquierda) y ventrículos (derecho e izquierdo), además del corazón éste sistema está conformado por diversos vasos sanguíneos denominados venas y arterias, dentro de estas últimas la de mayor importancia es la arteria aorta. ⁽¹⁾

Su importancia radica en ser la arteria de mayor calibre de la que derivan arterias de menor tamaño (a excepción de la arteria pulmonar que parte directamente del corazón), se divide en dos porciones: torácica y abdominal, esta arteria está diseñada para soportar y conducir grandes volúmenes de sangre que generan cierta presión denominada presión arterial. ⁽⁵⁾

Cuando dicha presión no puede ser regulada naturalmente por los mecanismos antes mencionados se dice que hay una alteración de la misma, llevándola por encima o por debajo de los niveles normales. Las variaciones, Hipotensión e Hipertensión arterial, respectivamente llegan a convertirse en patologías crónicas o agudas que deben ser controladas por medio de un tratamiento conjunto sea farmacológico y/o no farmacológico.

Estudios recientes han mostrado que existe un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la población Mexicana, dentro de las cuales se sabe que la Hipertensión Arterial es la que mayormente afecta a dicha población ya sea como causa propia de morbilidad o como antecedente para otras patologías más graves (muchas de ellas fatales), lo cual nos obliga a prestar un interés especial a la hipertensión. ⁽¹⁶⁾

Para enfrentar esta situación se promueve la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que posean efectos sobre el sistema cardiovascular. La FESC se ha encargado de sintetizar nuevas moléculas con estos efectos a las que se les asignó la clave LQM de la serie 300's.

Los estudios se desarrollaron en el laboratorio de Farmacología del miocardio, comenzando con la determinación del efecto de los compuestos en ratas normotensas encontrando actividad hipotensora de los mismos, posteriormente se emplearon ratas hipertensas espontáneas en las que se evidenció su comportamiento antihipertensivo. Para continuar con el estudio de estos compuestos se utilizaron modelos *in vitro* en los que se empleó Fenilefrina como agente vasoconstrictor para ver su efecto vasodilator. Por otro lado también se han realizado estudios sobre el efecto que presentan sobre la frecuencia cardiaca.

El resumen de los resultados de los estudios anteriores se observan en la tabla 7.

Tabla 7. Compuestos LQM300's y su efecto sobre el sistema cardiovascular.

Compuesto LQM	Efecto									
	Antihipertensivo	Disminución de:						Aumenta intervalo P-R	Antagonismo no competitivo comparado con fenilefrina	Otros
		PAS	PAD	PAM	FC	Contracción				
					Abdominal	Torácica				
301	x	x	x		x	x			x	
302	x	x	x		x					
304	x	x	x		x					
307										
309		x	x		x			x		
312					x					Tendencia a sinergismo de potenciación
313									x	
314									x	
318	x		x		x				x	
319		x	x		x	x			x	Efecto genotóxico -A dosis media afecta corazón - A dosis 80% (DL ₅₀) afecta hígado, corazón y riñones
324	x	x	x	x						Sinergismo de potenciación
328	x							x		
335		x	x	x	x					
336	x								x	
343	x									
345	x	x	x	x	x					

Nota: los espacios vacíos indican que no hay estudios previos sobre estos compuestos de acuerdo a los parámetros de efecto. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Se ha demostrado que los compuestos LQM de la serie 300's presentan efectos sobre el sistema cardiovascular ya sea disminuyendo la presión arterial o presentando efectos en el nivel de contracción en el músculo liso como se observa en la tabla 7, mostrando que en su mayoría presentan efecto antihipertensivo, disminución en los niveles de frecuencia cardiaca y presión arterial (PAS, PAD y PAM), entre otros efectos significativos.

Ya teniendo el efecto general, es necesario conocer de manera específica el mecanismo de acción que rige cada comportamiento. Debido a esto se planteó el desarrollo de un protocolo experimental en el que se pretende demostrar la influencia del compuesto LQM300's frente a Ca^{2+} como agente vasoconstrictor en células de músculo liso (aorta).

Normalmente las células del músculo liso se encuentran sumergidas en elevadas concentraciones de Ca^{2+} , los niveles del catión que se encuentran en el citosol de forma libre son extremadamente bajos: hay 10,000 veces más calcio en el exterior (10^{-3}M) que en el interior celular (10^{-7}M). A este elevado gradiente químico se suma el hecho de que el Ca^{2+} , cargado positivamente, es atraído hacia el interior celular por el ambiente eléctrico negativo que allí predomina.

Las membranas celulares son barreras bilipídicas que no dejan pasar moléculas eléctricamente cargadas. Sólo cuando se excitan, permiten el paso del Ca^{2+} a su interior para ello, el catión utiliza sus propios canales de calcio dependientes de voltaje que son proteínas que atraviesan la membrana celular y que al abrirse durante pocos milisegundos ponen los espacios extra e intracelular en contacto, dejando pasar sólo Ca^{2+} , y no otros iones mono o divalentes. Aun cuando estos canales se abren de forma intermitente y durante cortos períodos de tiempo, el enorme gradiente eléctrico y químico empuja el catión hacia el interior celular, invadiendo el citosol en forma de oleadas que alcanzan su cresta en zonas adyacentes a la membrana celular que se extinguen según penetra en el interior de la célula, cuando los organelos y las proteínas que fijan Ca^{2+} en el citosol lo secuestran de manera eficiente y rápida.⁽¹²⁾

Teniendo en cuenta lo antes mencionado se realizó una curva concentración-respuesta empleando CaCl_2 como agente vasoconstrictor con el fin de obtener un parámetro control del nivel de contracción de aorta en sus dos porciones, torácica y abdominal, para evidenciar el efecto vasodilatador del compuesto LQM, al utilizar concentraciones de aproximadamente $1 \times 10^{-7}\text{M}$ hay un bajo nivel de contracción ya que esta es la cantidad aproximada que se encuentra presente en el citosol de tal manera que hay un equilibrio en el interior como en el exterior de la célula, a medida que se incrementa la cantidad de calcio extracelular, la célula tiende a permitir la entrada de calcio por medio de los canales dependientes de voltaje que solo admiten el acceso de este catión cuando se encuentran en su estado activo desencadenando la vía de señalización que se muestra a continuación (Figura 20):

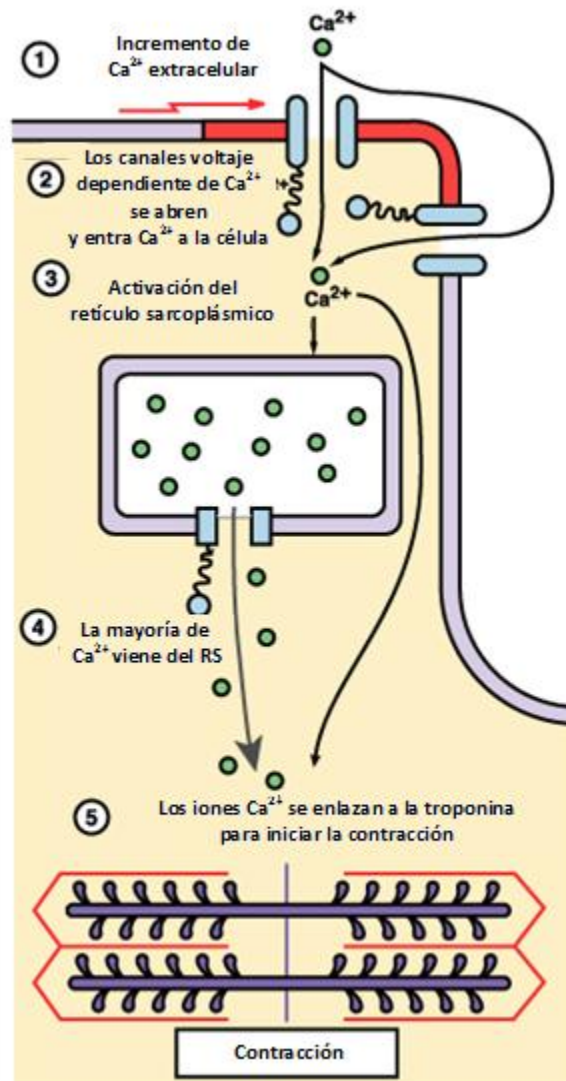


Figura20. Vía de señalización de la contracción ejercida por el ión Ca^{2+}

Como primera instancia al incrementar la concentración de Ca^{2+} extracelular se promueve la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje permitiendo la entrada del catión, con esto se promueve la activación del retículo sarcoplásmico que libera Ca^{2+} intracelular dirigiéndose hacia las fibras contráctiles dando como resultado la contracción del músculo liso.

Teniendo como referencia la contracción máxima obtenida con Ca^{2+} en músculo liso se realizó otra curva concentración-respuesta con CaCl_2 en presencia de los compuestos LQM300's a evaluar para determinar si llevan a cabo su efecto vasodilatador bloqueando canales de calcio de manera que si la contracción obtenida por el Ca^{2+} en presencia del compuesto es menor a la contracción obtenida por el Ca^{2+} de manera significativa entonces el compuesto debe unirse a las subunidades α_1 del canal de Ca^{2+} .

Dicha unión está modulada por el estado conformacional de éste: reposo, activo, inactivo. Los estados de reposo e inactivo no permiten la entrada de Ca^{2+} . Sin embargo un canal que se encuentra en estado de reposo puede activarse si se aplica un estímulo adecuado, mientras que el

canal que se halla en estado inactivo debe volver al estado de reposo para poder volver a activarse; a este paso del estado inactivo al de reposo se lo denomina reactivación del canal. Los antagonistas del calcio presentan una afinidad muy alta por el estado inactivo, que es el que predomina al despolarizar el potencial de membrana (bloqueo dependiente de voltaje) o al prolongar la duración del potencial de acción. Por lo tanto al unirse el compuesto LQM300's al canal de calcio en el estado inactivo se mantendrá cerrado evitando así la entrada de Ca^{2+} a la célula, impidiendo que se lleve a cabo la vía de señalización correspondiente y por ende la contracción observada en la gráfica será menor que la obtenida con calcio solamente.⁽²¹⁾

En la tabla 8 tenemos concentrados los resultados para cada compuesto en ambas porciones de aorta.

Tabla 8. Efecto de cada compuesto LQM300's sobre cada porción de la arteria aorta

Clasificación	Clave del compuesto	Efecto vasodilatador en la porción:	
		Abdominal	Torácica
Morfolínico	LQM304	No	Contracción
Dimorfolínico	LQM301	No	Si
	LQM302	No	No
	LQM307	No	Contracción
	LQM309	No	Contracción
	LQM312	No	No
	LQM313	Si	No
	LQM314	Si	Si
Tiomorfolínico	LQM318	No	Si
	LQM324	Si	No
	LQM328	No	No
Ditiomorfolínico	LQM319	Si	Contracción
	LQM343	No	No
Piperidínico	LQM336	Si	No
Dipiperidínico	LQM335	No	No
	LQM345	No	Si

El compuesto Dimorfolínico LQM314 presenta un efecto vasodilatador en ambas porciones de aorta debido a que en su estructura se encuentra en la posición 4 un grupo funcional denominado "ciano" que le confiere afinidad hacia el estado inactivo del canal de calcio dependiente de voltaje, a diferencia de los compuestos: LQM301, LQM302, LQM307, LQM309, LQM312 y LQM313 que también poseen dos anillos Morfolínicos en su estructura.

La principal diferencia entre los compuestos anteriores radica en el sustituyente de la posición número 4 del anillo aromático. Si en dicha posición se encuentra una dihidropiperidina (LQM301) se obtiene efecto vasodilatador únicamente en la porción torácica, pero si el sustituyente es un éter (LQM313) el efecto vasodilatador se hará presente en la porción abdominal de la aorta.

Algunos compuestos Morfolínicos presentan un efecto vasoconstrictor en la porción torácica, posiblemente esto se debe a que la estructura 2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol (LQM309) carece de la presencia de un sustituyente en la posición 4, dentro de esta misma molécula, si se tiene un

grupo halogenuro como el cloro (LQM307) o un grupo nitro en dicha posición de igual manera se obtiene el efecto anterior. La vasoconstricción también se hace presente en la misma porción cuando solo se tiene un anillo Morfolínico (LQM304).

Cuando se tiene un anillo Tiomorfolínico en la estructura base del compuesto y se modifica el sustituyente de la posición 4 del anillo aromático como un grupo nitro (LQM324) o un terbutilo (LQM318) se obtiene el efecto vasodilatador pero solo en una de las porciones de la aorta. Si se adiciona un anillo Tiomorfolínico a la estructura base en la posición 2 y un terbutilo en la posición 4 del anillo aromático, se obtiene un efecto, vasodilatador y vasoconstrictor.

En el caso de los compuestos que poseen en su estructura un anillo Piperidínico en la posición orto (LQM345) y para (LQM336) con respecto al anillo aromático se observa que si hay efecto vasodilatador en una de las porciones de aorta.

Para corroborar los resultados anteriores se aplicó el análisis estadístico (ANOVA) para determinar que existe diferencia significativa entre efectos. (Ver Anexo)

12. Conclusiones

Se evaluó la actividad vasodilatadora de los compuestos LQM300's Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos por medio del estudio de una preparación *in vitro* de aorta de rata hipertensa espontánea (SHR) utilizando como agente vasoconstrictor Cloruro de Calcio en presencia y ausencia de dichos compuestos.

Con base en los resultados experimentales se determinó que el (los) compuesto (s):

- ✿ LQM314 disminuyó significativamente la contracción vascular en ambas porciones de aorta
- ✿ LQM313, LQM319, LQM324 y LQM336 disminuyen significativamente la contracción vascular en la porción abdominal de aorta
- ✿ LQM301, LQM318 y LQM345 disminuyen significativamente la contracción vascular en la porción torácica de aorta
- ✿ LQM302, LQM328, LQM335 y LQM343 no tienen efecto significativo en el nivel de contracción, en ninguna de las porciones de aorta
- ✿ LQM304, LQM307, LQM309 y LQM319 aumentan significativamente la contracción vascular en la porción torácica de aorta, en cambio en la porción abdominal no hay efecto significativo en el nivel de contracción a excepción del compuesto LQM319

Los compuestos: LQM301, LQM313, LQM314, LQM318, LQM319, LQM324, LQM336 y LQM345 tienen un mecanismo de acción asociado a los canales de calcio para llevar a cabo su efecto vasodilatador.

Para continuar con el proceso de investigación de los compuestos LQM300's se sugiere realizar estudios preclínicos de Farmacocinética y Toxicología a corto plazo, entre otros continuando con las fases I, II y III que corresponden a la etapa clínica posteriormente una aprobación regulatoria y por último la fase IV (farmacovigilancia) con la finalidad de que en un futuro se conviertan en medicamentos de origen mexicano de mayor accesibilidad para la población mexicana.

Referencias

1. **Chapleau, Will, et al.** *Tecnico en Emergencias Sanitarias*. Barcelona : Elsevier, 2008. págs. 349-350.
2. **Thiobodeau, Gary A. y Patton, Kevin T.** *Estructura y función del cuerpo humano*. Décimo tercera edición. España : Elsevier, 2008. pág. 85.
3. **Cuenca, Eugenio Martín.** *Fundamentos de fisiología*. Madrid : Thomson editores. Paraninfo, 2006. págs. 494-495, 572-580.
4. **Hill, Richard W. y Wyse, Gordon A.** *Fisiología Animal*. [trad.] Mariana Maggi, y otros, y otros. Madrid : Panamericana, 2006. pág. 737.
5. **Gutiérrez, Gilberto.** *Principios de anatomía, fisiología e higiene: educación para la salud*. México : Limusa, 2004. pág. 192.
6. **Litter, Manuel.** *Farmacología Experimental y Clínica*. Sexta. s.l. : El Ateneo, 1986.
7. **Drake, Richard L., Vogl, Wayne y Mitchell, Adam W. M.** *Gray anatomía para estudiantes*. Madrid : Elsevier, 2007. págs. 154-156.
8. **Stevens, Alan y Lowe, James.** *Histología Humana*. Tercera edición. Madrid : Elsevier, 2006. pág. 157.
9. **Welsch, Ulrich y Sobotta, Johannes.** *Histología*. Segunda. Madrid : Editorial Médica Panamericana, 2010. pág. 241.
10. **Koning, Horts Erich y Liebich, Hans-Georg.** *Anatomía de los animales domésticos*. Segunda edición. Madrid : Médica Panamericana, 2005. pág. 166. Vol. II.
11. **Pérez Arellano, José Luis.** *Manual de patología general*. Sexta. Barcelona : Elsevier, 2006. págs. 262-265.
12. **Florez, Jesús.** *Farmacología humana*. Tercera. Barcelona : Masson, 1998. págs. 637,677.
13. [En línea] [Citado el: 1 de Junio de 2011.]
http://4.bp.blogspot.com/_BxylcDwLoTA/TBI_2wS4eMI/AAAAAAAAAAc/IYdG5g3D6bM/s1600/aparato+circulatorio.jpg.
14. **Moore, Keith L. y Agur, Anne M. R.** *Fundamentos de anatomía con orientación clínica*. Segunda. Madrid : Médica Panamericana, 2003. pág. 30.
15. **Martín-Zurro, Armando.** *Atención primaria*. Quinta. Madrid : Elsevier, 2003. pág. 768. Vol. I.
16. *Hipertensión arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento*. **Rosas, Martín, y otros, y otros.** 2004, Archivos de Cardiología de México, pág. 136.
17. **Hipertensión.** Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. *Guía Española de Hipertensión Arterial*. España : s.n., 2005. 22, págs. 44-46.

18. **J., Neal M.** *Farmacología Médica en Esquemas*. Quinta edición. Londres : CTIII, 2007. págs. 36-37.
19. Neoreviews. [En línea] [Citado el: 23 de Junio de 2011.]
<http://neoreviews.aappublications.org/sub-journals/neoreviews/html/content/vol6/issue6/images/large/zni0060523480002.jpeg>.
20. **Page, Clive P., Curtis, Michael J. y Morley, Sutter.** *Farmacología Integrada*. España : Elsevier, 1998. pág. 188.
21. **Velázquez, Lorenzo.** *Farmacología Básica y Clínica*. Dieciochoava. Madrid : Editorial Médica Panamericana, 2008. págs. 423-425.
22. Monografías. [En línea] [Citado el: 23 de Junio de 2011.]
<http://www.monografias.com/trabajos10/diur/Image4068.gif>.
23. [En línea] [Citado el: 26 de Agosto de 2011.] <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no52-6/RFM052000605.pdf>.
24. [En línea] [Citado el: 26 de Agosto de 2011.] http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext.
25. **Herrera Salazar, Alma.** Evaluación de la actividad hipotensora de ocho compuestos dimorfolínicos en rata wistar. México : s.n.
26. **Flores Monroy, Jazmín.** Efecto del LQM301, LQM304, LQM308, LQM310, LQM318, LQM319, LQM320 y LQM323 sobre la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R en rata anestesiada. México : s.n., 2005.
27. **Villegas Frías, María de los Angeles.** Determinación de la actividad hipotensora de los compuestos dimorfolínicos en rata anestesiada. México : s.n., 2005.
28. **Cortés Inclán, Silvia Jemimah.** Evaluación del efecto de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos sobre la contracción del músculo papilar izquierdo y la tira del ventrículo derecho de corazón de rata wistar. México : s.n., 2007.
29. **Gutiérrez Rojo, Itzel Fabiana.** Determinación del efecto de los compuestos tiomorfolínicos LQM318, LQM319, LQM320 y LQM322 y del compuesto morfolínico LQM301 en aorta torácica y abdominal de rata wistar normotensa. México : s.n., 2007.
30. **Álvarez Pérez, Raúl.** Efecto de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos sobre la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R en rata anestesiada. México : s.n., 2007.
31. **Sánchez Dorantes, Alejandra y Mena García, Yanerit.** Determinación del efecto vasodilatador de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341 y LQM343), tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337 y LQM343) y piperidínicos (LQM435) en aorta de rata. México : s.n., 2010.

32. **Briones Beltrán, César.** Determinación de la actividad hipotensora de los compuestos morfolínicos (LQM302 y LQM312), tiomorfolínicos (LQM324 y LQM337) y piperidínicos (LQM335, LQM336, LQM344 y LQM345) en rata wistar anestesiada. México : s.n., 2009.
33. **Mondragón García, Maithe.** Determinación del efecto de los compuestos morfolínicos (LQM313, LQM314 y LQM341), tiomorfolínicos (LQM318 y LQM324) y piperidínicos (LQM335, LQM336 y LQM345) en aorta torácica y abdominal de rata hipertensa espontánea. México : s.n., 2009.
34. **Díaz García, Guadalupe y Tlapalamatl García, Noemí.** Evaluación del efecto antihipertensivo de los compuestos dimorfolínicos (LQM352), tiomorfolínicos (LQM324, 328, 329, 337, 341, 343 y 353), piperidínicos (LQM336, 344 y 345) y de cobre (LQM401) en rata hipertensa espontánea. México : s.n., 2008.
35. **López Jimenez, Nancy Ivonne y Hernández Cruz, Alicia.** Efecto de los compuestos morfolínicos (LQM301, 302, 304, 308, 309 y 310) y tiomorfolínicos (LQM318, 319, 320 y 322) en rata hipertensa espontánea consciente. México : s.n., 2008.
36. **Castillo García, Patricia Tamara.** Determinación del efecto de 6 compuestos morfolínicos (LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM313 y LQM314) y 6 compuestos tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM320, LQM321, LQM324 y LQM332) sobre la contracción de la aurícula derecha de rata wistar macho joven. México : s.n., 2008.
37. **Michel, Latarjet. et al.** *Anatomía Humana*. Cuarta edición. Buenos Aires : Médica Panamericana, 2008. págs. 973-974. Vol. II.
38. **Betes, Mariano...[et. al].** *Farmacología para fisioterapeutas*. Madrid : Editorial Médica Panamericana, 2009. págs. 57, 102-103.
39. **Curtis, Michael J., y otros, y otros.** *Farmacología integrada*. s.l. : Elsevier, 1998. págs. 154-155.
40. **Hricik, Donald, Smith, Michael y Wright, Jackson.** *Secretos de la hipertensión arterial*. Madrid : Elsevier, 2003. pág. 110.

Anexo

Tablas referentes a las gráficas de los resultados

Tabla 9. Contracción (g) de aorta en porción abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM301.

LQM301		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0400	0.0345	0.0491	0.0800	0.2018	0.3564
	Desviación estándar	0.0181	0.0306	0.0193	0.0632	0.1104	0.2396
	Error	0.0081	0.0137	0.0086	0.0284	0.0495	0.1075
LQM301 +	Promedio (g)	0.0600	0.0691	0.0836	0.1036	0.2037	0.4000
	Desviación estándar	0.0524	0.0504	0.0507	0.0633	0.1033	0.2779
	Error	0.0234	0.0225	0.0227	0.0283	0.0462	0.1243

Tabla 10. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM301.

LQM301		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1291	0.1727	0.2255	0.2727	0.4346	0.6273
	Desviación estándar	0.1194	0.1687	0.2004	0.2037	0.2501	0.3184
	Error	0.0536	0.0757	0.0899	0.0914	0.1122	0.1428
LQM301 +	Promedio (g)	0.0491	0.0891	0.1091	0.1455	0.2837	0.5800
	Desviación estándar	0.0368	0.0717	0.0733	0.0847	0.2035	0.4365
	Error	0.0165	0.0321	0.0329	0.0380	0.0912	0.1957

Tabla 11. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM302.

LQM302		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1240	0.1280	0.1320	0.1400	0.1920	0.2980
	Desviación estándar	0.0134	0.0179	0.0342	0.0324	0.1244	0.2321
	Error estándar	0.0060	0.0080	0.0153	0.0145	0.0556	0.1038
LQM302 +	Promedio (g)	0.0700	0.1020	0.1220	0.1300	0.1440	0.1800
	Desviación estándar	0.0200	0.0228	0.0377	0.0361	0.0635	0.1084
	Error estándar	0.0089	0.0102	0.0169	0.0161	0.0284	0.0485

Tabla 12. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM302.

LQM302		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0540	0.0700	0.0900	0.1540	0.2420	0.3500
	Desviación estándar	0.0329	0.0424	0.0636	0.0799	0.1984	0.2925
	Error estándar	0.0147	0.0190	0.0285	0.0357	0.0887	0.1308
LQM302 +	Promedio (g)	0.0580	0.0760	0.1120	0.1660	0.2820	0.4420
	Desviación estándar	0.0217	0.0336	0.0820	0.1623	0.2503	0.2563
	Error estándar	0.0097	0.0150	0.0367	0.0726	0.1120	0.1146

Tabla 13. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM304.

LQM304		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1420	0.1520	0.1520	0.2420	0.2960	0.4160
	Desviación estándar	0.0618	0.0716	0.0766	0.1103	0.1228	0.2397
	Error estándar	0.0276	0.0320	0.0343	0.0493	0.0549	0.1072
LQM304 +	Promedio (g)	0.1120	0.1520	0.1680	0.2600	0.3700	0.3920
	Desviación estándar	0.0277	0.0694	0.1038	0.1247	0.1742	0.1738
	Error estándar	0.0124	0.0310	0.0464	0.0558	0.0779	0.0777

Tabla 14. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM304.

LQM304		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0540	0.0480	0.0600	0.1340	0.2820	0.4260
	Desviación estándar	0.0416	0.0303	0.0300	0.0546	0.1525	0.2388
	Error estándar	0.0186	0.0136	0.0134	0.0244	0.0682	0.1068
LQM304 + CaCl_2	Promedio (g)	0.0920	0.1360	0.1340	0.2580	0.4000	0.6520
	Desviación estándar	0.0415	0.0669	0.0902	0.1105	0.1605	0.3621
	Error estándar	0.0185	0.0299	0.0403	0.0494	0.0718	0.1619

Tabla 15. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM307.

LQM307		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0982	0.1273	0.0927	0.1618	0.2437	0.4328
	Desviación estándar	0.0565	0.0843	0.1644	0.1464	0.3288	0.5059
	Error	0.0254	0.0378	0.0737	0.0656	0.1475	0.2269
LQM307 + CaCl_2	Promedio (g)	0.0218	0.0691	0.1255	0.1836	0.3927	0.5946
	Desviación estándar	0.0511	0.0623	0.0750	0.1055	0.2602	0.3804
	Error	0.0229	0.0279	0.0336	0.0473	0.1167	0.1706

Tabla 16. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM307.

LQM307		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0855	0.1582	0.1727	0.1873	0.3473	0.5618
	Desviación estándar	0.0492	0.0808	0.1633	0.1735	0.2431	0.2914
	Error	0.0221	0.0362	0.0732	0.0778	0.1090	0.1307
LQM307 + CaCl_2	Promedio (g)	0.0673	0.1745	0.2636	0.3255	0.4909	0.7309
	Desviación estándar	0.0585	0.1762	0.2212	0.2625	0.2676	0.3606
	Error	0.0262	0.0790	0.0992	0.1177	0.1200	0.1617

Tabla 17. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM309.

LQM309		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0680	0.0720	0.0760	0.3280	0.3960	0.5180
	Desviación estándar	0.0517	0.0449	0.0493	0.2788	0.2328	0.2417
	Error estándar	0.0231	0.0201	0.0220	0.1247	0.1041	0.1081
LQM309 + CaCl_2	Promedio (g)	0.0280	0.0600	0.0960	0.1580	0.2580	0.4600
	Desviación estándar	0.0179	0.0339	0.0777	0.1388	0.1624	0.2577
	Error estándar	0.0080	0.0152	0.0347	0.0621	0.0726	0.1152

Tabla 18. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM309.

LQM309		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1400	0.1440	0.1440	0.2240	0.4280	0.5800
	Desviación estándar	0.0671	0.0723	0.0723	0.1021	0.3638	0.5697
	Error estándar	0.0300	0.0323	0.0323	0.0457	0.1627	0.2548
LQM309 + CaCl_2	Promedio (g)	0.1400	0.1860	0.2160	0.3420	0.4820	0.7040
	Desviación estándar	0.0714	0.1117	0.1812	0.4351	0.6869	0.7248
	Error estándar	0.0319	0.0500	0.0810	0.1946	0.3072	0.3241

Tabla 19. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM312.

LQM312		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1040	0.1600	0.2080	0.2480	0.3700	0.7740
	Desviación estándar	0.1155	0.1536	0.2040	0.2096	0.3149	0.4355
	Error	0.0518	0.0689	0.0915	0.0940	0.1412	0.1953
LQM312 + CaCl_2	Promedio (g)	0.1660	0.2160	0.2320	0.2720	0.4320	0.6500
	Desviación estándar	0.0760	0.1683	0.1943	0.2197	0.3193	0.4469
	Error	0.0341	0.0755	0.0872	0.0985	0.1432	0.2004

Tabla 20. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM312.

LQM312		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0720	0.1980	0.1900	0.2300	0.3560	0.5740
	Desviación estándar	0.0585	0.1740	0.2915	0.3409	0.4784	0.5742
	Error	0.0262	0.0780	0.1307	0.1529	0.2145	0.2575
LQM312 +	Promedio (g)	0.1140	0.1740	0.2360	0.2680	0.4060	0.6320
	Desviación estándar	0.1374	0.2719	0.3180	0.3257	0.4251	0.5614
	Error	0.0616	0.1219	0.1426	0.1460	0.1906	0.2517

Tabla 21. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM313.

LQM313		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1120	0.1320	0.1560	0.1820	0.2720	0.3820
	Desviación estándar	0.0669	0.1158	0.1106	0.1639	0.0881	0.0746
	Error estándar	0.0299	0.0518	0.0495	0.0733	0.0394	0.0334
LQM313 +	Promedio (g)	0.0420	0.0480	0.0660	0.0660	0.0900	0.1340
	Desviación estándar	0.0311	0.0327	0.0230	0.0422	0.0587	0.0958
	Error estándar	0.0139	0.0146	0.0103	0.0189	0.0263	0.0428

Tabla 22. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM313.

LQM313		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0940	0.0900	0.1080	0.1460	0.3460	0.4960
	Desviación estándar	0.0555	0.0292	0.0390	0.0799	0.1767	0.1762
	Error estándar	0.0248	0.0130	0.0174	0.0357	0.0790	0.0788
LQM313 +	Promedio (g)	0.0800	0.0860	0.1340	0.1820	0.2600	0.3460
	Desviación estándar	0.0158	0.0537	0.0811	0.1352	0.2370	0.3515
	Error estándar	0.0071	0.0240	0.0363	0.0604	0.1060	0.1572

Tabla 23. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM314.

LQM314		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0860	0.0920	0.1320	0.1580	0.2720	0.4120
	Desviación estándar	0.0434	0.0409	0.0589	0.0709	0.0766	0.2109
	Error estándar	0.0217	0.0204	0.0295	0.0354	0.0383	0.1054
LQM314 +	Promedio (g)	0.0500	0.0760	0.0720	0.0760	0.1600	0.2540
	Desviación estándar	0.0235	0.0631	0.0581	0.0654	0.1208	0.1726
	CaCl_2 Error estándar	0.0105	0.0282	0.0260	0.0293	0.0540	0.0772

Tabla 24. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM314.

LQM314		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1740	0.2360	0.2840	0.3060	0.4640	0.6140
	Desviación estándar	0.1387	0.2007	0.2315	0.2375	0.2253	0.1999
	Error estándar	0.0620	0.0898	0.1035	0.1062	0.1008	0.0894
LQM314 +	Promedio (g)	0.0520	0.0560	0.0740	0.0920	0.1920	0.2620
	Desviación estándar	0.0476	0.0344	0.0422	0.0526	0.1934	0.2707
	CaCl_2 Error estándar	0.0213	0.0154	0.0189	0.0235	0.0865	0.1211

Tabla 25. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM318.

LQM318		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0818	0.0655	0.0836	0.1455	0.2127	0.3328
	Desviación estándar	0.0502	0.1154	0.1556	0.1514	0.2062	0.2344
	Error	0.0225	0.0517	0.0698	0.0679	0.0924	0.1051
LQM318 +	Promedio (g)	0.0127	0.0218	0.0436	0.1145	0.2146	0.4128
	Desviación estándar	0.0372	0.0451	0.0561	0.0700	0.1472	0.2560
	CaCl_2 Error	0.0167	0.0202	0.0252	0.0314	0.0660	0.1148

Tabla 26. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl₂ en presencia y ausencia del compuesto LQM318.

LQM318		Concentración CaCl ₂ (M)					
		1x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁶	3x10 ⁻⁵	2x10 ⁻⁴	3x10 ⁻⁴
CaCl ₂	Promedio (g)	0.2036	0.2745	0.3382	0.4218	0.6146	0.6146
	Desviación estándar	0.2795	0.4322	0.5001	0.5580	0.6594	0.6594
	Error	0.1253	0.1938	0.2243	0.2502	0.2957	0.2957
LQM318 + CaCl ₂	Promedio (g)	0.1200	0.1055	0.1545	0.1927	0.3727	0.7091
	Desviación estándar	0.1812	0.2064	0.2184	0.2529	0.4186	0.6087
	Error	0.0813	0.0925	0.0979	0.1134	0.1877	0.2730

Tabla 27. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl₂ en presencia y ausencia del compuesto LQM319.

LQM319		Concentración CaCl ₂ (M)					
		1x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁶	3x10 ⁻⁵	2x10 ⁻⁴	3x10 ⁻⁴
CaCl ₂	Promedio (g)	0.1140	0.2040	0.2420	0.2640	0.4260	0.6780
	Desviación estándar	0.0817	0.1184	0.1277	0.1436	0.2042	0.2675
	Error	0.0367	0.0531	0.0573	0.0644	0.0916	0.1200
LQM319 + CaCl ₂	Promedio (g)	0.0220	0.0760	0.0880	0.1280	0.2340	0.4140
	Desviación estándar	0.0661	0.1295	0.1479	0.1553	0.2228	0.3178
	Error	0.0296	0.0581	0.0663	0.0696	0.0999	0.1425

Tabla 28. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl₂ en presencia y ausencia del compuesto LQM319.

LQM319		Concentración CaCl ₂ (M)					
		1x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁶	3x10 ⁻⁵	2x10 ⁻⁴	3x10 ⁻⁴
CaCl ₂	Promedio (g)	0.0820	0.1700	0.2420	0.2680	0.5680	0.8460
	Desviación estándar	0.0130	0.1726	0.2269	0.2852	0.4676	0.5994
	Error	0.0058	0.0774	0.1017	0.1279	0.2097	0.2688
LQM319 + CaCl ₂	Promedio (g)	0.1760	0.3360	0.4380	0.5300	0.7960	1.1420
	Desviación estándar	0.1071	0.2582	0.3300	0.3842	0.6169	0.8609
	Error	0.0480	0.1158	0.1480	0.1723	0.2766	0.3860

Tabla 29. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM324.

LQM324		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1040	0.1160	0.1040	0.1420	0.2020	0.2980
	Desviación estándar	0.0167	0.0434	0.1246	0.1550	0.1607	0.1983
	Error	0.0075	0.0194	0.0559	0.0695	0.0721	0.0889
LQM324 +	Promedio (g)	0.0240	0.0280	0.0480	0.0800	0.1100	0.1840
	Desviación estándar	0.0134	0.0110	0.0427	0.0374	0.0394	0.0974
	CaCl_2 Error	0.0060	0.0049	0.0191	0.0168	0.0177	0.0437

Tabla 30. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM324.

LQM324		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0200	0.0520	0.0420	0.0800	0.1580	0.3420
	Desviación estándar	0.0520	0.0722	0.0798	0.0828	0.0920	0.0998
	Error	0.0233	0.0324	0.0358	0.0371	0.0413	0.0448
LQM324 +	Promedio (g)	0.0340	0.0460	0.0500	0.1140	0.2220	0.3920
	Desviación estándar	0.0230	0.0305	0.0274	0.0619	0.1031	0.2013
	CaCl_2 Error	0.0103	0.0137	0.0123	0.0278	0.0462	0.0903

Tabla 31. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM328.

LQM328		Concentración CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0700	0.1020	0.1240	0.1740	0.3500	0.5440
	Desviación estándar	0.0354	0.0572	0.0865	0.1262	0.1897	0.2966
	Error	0.0159	0.0256	0.0388	0.0566	0.0851	0.1330
LQM328 +	Promedio (g)	0.0540	0.0740	0.1080	0.1640	0.2740	0.4080
	Desviación estándar	0.0251	0.0305	0.0363	0.0811	0.1069	0.1940
	CaCl_2 Error	0.0113	0.0137	0.0163	0.0364	0.0479	0.0870

Tabla 32. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl₂ en presencia y ausencia del compuesto LQM328.

LQM328		Concentración CaCl ₂ (M)					
		1x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁶	3x10 ⁻⁵	2x10 ⁻⁴	3x10 ⁻⁴
CaCl ₂	Promedio (g)	0.0800	0.1260	0.1360	0.1440	0.2280	0.5060
	Desviación estándar	0.0552	0.0611	0.0754	0.1001	0.1934	0.2285
	Error	0.0248	0.0274	0.0338	0.0449	0.0867	0.1025
LQM328 + CaCl ₂	Promedio (g)	0.0480	0.0640	0.1020	0.1340	0.2460	0.4520
	Desviación estándar	0.0370	0.0329	0.0606	0.1108	0.2271	0.3778
	Error	0.0166	0.0147	0.0272	0.0497	0.1018	0.1694

Tabla 33. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl₂ en presencia y ausencia del compuesto LQM335.

LQM335		Concentración CaCl ₂ (M)					
		1x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁶	3x10 ⁻⁵	2x10 ⁻⁴	3x10 ⁻⁴
CaCl ₂	Promedio (g)	0.0480	0.0820	0.0940	0.1300	0.2340	0.4040
	Desviación estándar	0.0311	0.0597	0.0673	0.0561	0.0904	0.1532
	Error	0.0140	0.0268	0.0302	0.0252	0.0406	0.0687
LQM335 + CaCl ₂	Promedio (g)	0.0560	0.0700	0.1000	0.1520	0.2720	0.4260
	Desviación estándar	0.0344	0.0339	0.0596	0.0832	0.1677	0.2522
	Error	0.0154	0.0152	0.0267	0.0373	0.0752	0.1131

Tabla 34. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl₂ en presencia y ausencia del compuesto LQM335.

LQM335		Concentración CaCl ₂ (M)					
		1x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁷	3x10 ⁻⁶	3x10 ⁻⁵	2x10 ⁻⁴	3x10 ⁻⁴
CaCl ₂	Promedio (g)	0.0520	0.0720	0.0980	0.1500	0.2760	0.5020
	Desviación estándar	0.0370	0.0512	0.0626	0.0412	0.0767	0.2172
	Error	0.0166	0.0230	0.0281	0.0185	0.0344	0.0974
LQM335 + CaCl ₂	Promedio (g)	0.0540	0.0760	0.1100	0.1700	0.2860	0.5080
	Desviación estándar	0.0279	0.0434	0.0640	0.0758	0.1857	0.3990
	Error	0.0125	0.0194	0.0287	0.0340	0.0833	0.1789

Tabla 35. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM336.

LQM336		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1100	0.1380	0.1960	0.3220	0.5720	0.7420
	Desviación estándar	0.0957	0.1228	0.1935	0.4225	0.6520	0.7982
	Error estándar	0.0428	0.0549	0.0865	0.1889	0.2916	0.3570
LQM336 +	Promedio (g)	0.0660	0.0900	0.0980	0.1320	0.1900	0.3960
	Desviación estándar	0.0251	0.0224	0.0130	0.0622	0.1564	0.3519
	Error estándar	0.0112	0.0100	0.0058	0.0278	0.0699	0.1574

Tabla 36. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM336.

LQM336		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0720	0.0720	0.0720	0.0720	0.2380	0.4020
	Desviación estándar	0.0421	0.0421	0.0421	0.0421	0.2123	0.3520
	Error estándar	0.0188	0.0188	0.0188	0.0188	0.0949	0.1574
LQM336 +	Promedio (g)	0.0480	0.0660	0.0740	0.0940	0.1400	0.2320
	Desviación estándar	0.0471	0.0385	0.0358	0.0555	0.0469	0.0726
	Error estándar	0.0211	0.0172	0.0160	0.0248	0.0210	0.0325

Tabla 37. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM343.

LQM343		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0500	0.0520	0.0600	0.1260	0.3220	0.5160
	Desviación estándar	0.0316	0.0396	0.0212	0.0924	0.2010	0.2526
	Error estándar	0.0141	0.0177	0.0095	0.0413	0.0899	0.1130
LQM343 +	Promedio (g)	0.0420	0.0600	0.0740	0.0960	0.2360	0.3520
	Desviación estándar	0.0342	0.0332	0.0472	0.0817	0.2085	0.2981
	Error estándar	0.0153	0.0148	0.0211	0.0366	0.0933	0.1333

Tabla 38. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM343.

LQM343		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.0700	0.0740	0.0740	0.0800	0.1960	0.4800
	Desviación estándar	0.0510	0.0518	0.0518	0.0608	0.1861	0.4032
	Error estándar	0.0228	0.0232	0.0232	0.0272	0.0832	0.1803
LQM343 +	Promedio (g)	0.0800	0.0825	0.1000	0.1100	0.2125	0.3600
	Desviación estándar	0.0365	0.0403	0.0424	0.0616	0.1952	0.3344
	CaCl ₂ Error estándar	0.0183	0.0202	0.0212	0.0308	0.0976	0.1672

Tabla 39. Contracción (g) de aorta en segmento abdominal obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM345.

LQM345		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1020	0.1040	0.1060	0.1380	0.3500	0.5080
	Desviación estándar	0.0981	0.1021	0.1021	0.1236	0.2754	0.4446
	Error estándar	0.0439	0.0457	0.0457	0.0553	0.1232	0.1988
LQM345 +	Promedio (g)	0.0720	0.0940	0.1060	0.1220	0.1520	0.2080
	Desviación estándar	0.0396	0.0410	0.0477	0.0782	0.0807	0.1080
	CaCl ₂ Error estándar	0.0177	0.0183	0.0214	0.0350	0.0361	0.0483

Tabla 40. Contracción (g) de aorta en porción torácica obtenida por la acción de CaCl_2 en presencia y ausencia del compuesto LQM345.

LQM345		Concentración de CaCl_2 (M)					
		1×10^{-7}	3×10^{-7}	3×10^{-6}	3×10^{-5}	2×10^{-4}	3×10^{-4}
CaCl_2	Promedio (g)	0.1380	0.1620	0.1840	0.2520	0.4600	0.6100
	Desviación estándar	0.1689	0.2225	0.2550	0.2252	0.1764	0.2111
	Error estándar	0.0755	0.0995	0.1140	0.1007	0.0789	0.0944
LQM345 +	Promedio (g)	0.0480	0.0940	0.1060	0.1300	0.2440	0.3660
	Desviación estándar	0.0217	0.0503	0.0581	0.0768	0.1847	0.3023
	CaCl ₂ Error estándar	0.0097	0.0225	0.0260	0.0344	0.0826	0.1352

Análisis de Varianza

Pruebas de hipótesis

Ho: El valor de las medias para la curva control de Calcio es igual a los valores de las medias de las curvas Concentración-Respuesta del compuesto LQM.

Ha: El valor de las medias para la curva control de calcio es diferente a los valores de las medias de las curvas Concentración-Respuesta del compuesto LQM.

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

Si $F_{exp} < F_{teórica}$ Ho no se rechaza

Si $F_{exp} > F_{teórica}$ Ho se rechaza

Tabla 41. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM301.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	6	2.52	0.42	0.0848
Fila 2	6	2.55	0.425	0.08375
Columna 1	2	0.2	0.1	0
Columna 2	2	0.4	0.2	0
Columna 3	2	0.67	0.335	0.00045
Columna 4	2	0.8	0.4	0
Columna 5	2	1.2	0.6	0
Columna 6	2	1.8	0.9	0

Tabla 42. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM301.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	7.5E-05	1	7.5E-05	1	0.36321747	6.6078909
Columnas	0.842375	5	0.168475	2246.333	2.2679E-08	5.0503290
Error	0.000375	5	7.5E-05			
Total	0.842825	11				

Tabla 43. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM301.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	3.769	0.62816667	0.12451217
Fila 2	6	3.163	0.52716667	0.12791657
Columna 1	2	0.36	0.18	0.0032
Columna 2	2	0.624	0.312	0.003528
Columna 3	2	0.879	0.4395	0.0068445
Columna 4	2	1.145	0.5725	0.0080645
Columna 5	2	1.627	0.8135	0.0114005
Columna 6	2	2.297	1.1485	0.0011045

Tabla 44. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM301.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.030603	1	0.030603	43.236790	0.00122082	6.6078909
Columnas	1.25860467	5	0.25172093	355.63850	2.2549E-06	5.0503290
Error	0.003539	5	0.0007078			
Total	1.29274667	11				

Tabla 45. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM302.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.014	0.169	0.0046172
Fila 2	6	0.9	0.15	0.0031488
Columna 1	2	0.194	0.097	0.001458
Columna 2	2	0.27	0.135	9.8E-05
Columna 3	2	0.274	0.137	5E-05
Columna 4	2	0.29	0.145	5E-05
Columna 5	2	0.342	0.171	0.000882
Columna 6	2	0.544	0.272	0.001352

Tabla 46. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM302.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.001083	1	0.001083	1.9291058	0.2235428	6.6078909
Columnas	0.036023	5	0.0072046	12.833274	0.0070500	5.0503290
Error	0.002807	5	0.0005614			
Total	0.039913	11				

Tabla 47. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM302.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	0.96	0.16	0.0134192
Fila 2	6	1.136	0.18933333	0.02180907
Columna 1	2	0.112	0.056	8E-06
Columna 2	2	0.146	0.073	1.8E-05
Columna 3	2	0.202	0.101	0.000242
Columna 4	2	0.32	0.16	7.2E-05
Columna 5	2	0.524	0.262	0.0008
Columna 6	2	0.792	0.396	0.004232

Tabla 48. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM302.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00258133	1	0.00258133	4.62494028	0.08418461	6.60789097
Columnas	0.17335067	5	0.03467013	62.1180124	0.00016873	5.05032906
Error	0.00279067	5	0.00055813			
Total	0.17872267	11				

Tabla 49. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM304.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.516	0.25266667	0.01634827
Fila 2	6	1.698	0.283	0.0122524
Columna 1	2	0.294	0.147	0.00045
Columna 2	2	0.352	0.176	0.002592
Columna 3	2	0.418	0.209	0.001682
Columna 4	2	0.538	0.269	9.8E-05
Columna 5	2	0.686	0.343	0.00045
Columna 6	2	0.926	0.463	1.8E-05

Tabla 50. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM304.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00276033	1	0.00276033	5.45592305	0.06672857	6.60789097
Columnas	0.14047367	5	0.02809473	55.5305047	0.00022182	5.05032906
Error	0.00252967	5	0.00050593			
Total	0.14576367	11				

Tabla 51. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM304.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.004	0.16733333	0.02395467
Fila 2	6	1.696	0.28266667	0.04483787
Columna 1	2	0.146	0.073	0.000722
Columna 2	2	0.184	0.092	0.003872
Columna 3	2	0.218	0.109	0.004802
Columna 4	2	0.392	0.196	0.007688
Columna 5	2	0.682	0.341	0.006962
Columna 6	2	1.078	0.539	0.025538

Tabla 52. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM304.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.03990533	1	0.03990533	20.615098	0.00616652	6.6078909
Columnas	0.334284	5	0.0668568	34.538228	0.0006999	5.0503290
Error	0.00967867	5	0.00193573			
Total	0.383868	11				

Tabla 53. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM307.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	3.06545455	0.51090909	0.0838162
Fila 2	6	3.29636364	0.54939394	0.14803758
Columna 1	2	0.30181818	0.15090909	0.0029157
Columna 2	2	0.56	0.28	0.00169256
Columna 3	2	0.76363636	0.38181818	0.00053554
Columna 4	2	1.07272727	0.53636364	0.00023802
Columna 5	2	1.54545455	0.77272727	0.01111405
Columna 6	2	2.11818182	1.05909091	0.01309256

Tabla 54. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM307.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00444325	1	0.00444325	0.883519	0.39039471	6.6078909
Columnas	1.13412369	5	0.22682474	45.10302	0.00036771	5.0503290
Error	0.02514518	5	0.00502904			
Total	1.16371212	11				

Tabla 55. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM307.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	3.42181818	0.57030303	0.11322534
Fila 2	6	3.96181818	0.66030303	0.16430733
Columna 1	2	0.33454545	0.16727273	0.00016529
Columna 2	2	0.69636364	0.34818182	0.00013388
Columna 3	2	0.98181818	0.49090909	0.00413223
Columna 4	2	1.24	0.62	0.00954711
Columna 5	2	1.74727273	0.87363636	0.0103157
Columna 6	2	2.38363636	1.19181818	0.01429587

Tabla 56. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM307.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.0243	1	0.0243	8.5024000	0.03317187	6.6078909
Columnas	1.37337328	5	0.27467466	96.106741	5.7818E-05	5.0503290
Error	0.01429008	5	0.00285802			
Total	1.4119633 6	11				

Tabla 57. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM309.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.262	0.21033333	0.03153347
Fila 2	6	1.064	0.17733333	0.02573547
Columna 1	2	0.082	0.041	0.000338
Columna 2	2	0.128	0.064	8E-06
Columna 3	2	0.164	0.082	0.000512
Columna 4	2	0.402	0.201	0.003698
Columna 5	2	0.62	0.31	0.005408
Columna 6	2	0.93	0.465	5E-05

Tabla 58. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM309.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.003267	1	0.003267	2.42107603	0.18043803	6.60789097
Columnas	0.27959767	5	0.05591953	41.4402945	0.00045134	5.05032906
Error	0.006747	5	0.0013494			
Total	0.28961167	11				

Tabla 59. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM309.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.66	0.27666667	0.03431307
Fila 2	6	2.142	0.357	0.0496652
Columna 1	2	0.28	0.14	1.3867E-32
Columna 2	2	0.334	0.167	0.001058
Columna 3	2	0.362	0.181	0.002738
Columna 4	2	0.584	0.292	0.009248
Columna 5	2	0.948	0.474	0.004232
Columna 6	2	1.294	0.647	0.008978

Tabla 60. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM309.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.01936033	1	0.01936033	14.042116	0.01333103	6.6078909
Columnas	0.41299767	5	0.08259953	59.909723	0.00018433	5.0503290
Error	0.00689367	5	0.00137873			
Total	0.439251	11				

Tabla 61. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM312.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.864	0.31066667	0.05961547
Fila 2	6	1.968	0.328	0.033128
Columna 1	2	0.27	0.135	0.001922
Columna 2	2	0.376	0.188	0.001568
Columna 3	2	0.44	0.22	0.000288
Columna 4	2	0.52	0.26	0.000288
Columna 5	2	0.802	0.401	0.001922
Columna 6	2	1.424	0.712	0.007688

Tabla 62. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM312.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00090133	1	0.00090133	0.3527815	0.57839378	6.6078909
Columnas	0.45094267	5	0.09018853	35.299759	0.0006642	5.0503290
Error	0.01277467	5	0.00255493			
Total	0.46461867	11				

Tabla 63. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM312.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.62	0.27	0.0302
Fila 2	6	1.83	0.305	0.03567
Columna 1	2	0.18	0.09	0.0008
Columna 2	2	0.37	0.185	0.00045
Columna 3	2	0.43	0.215	0.00125
Columna 4	2	0.5	0.25	0.0008
Columna 5	2	0.77	0.385	0.00125
Columna 6	2	1.2	0.6	0.0018

Tabla 64. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM312.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.003675	1	0.003675	6.5691589	0.0470462	6.6078909
Columnas	0.326675	5	0.065335	122.1215	3.202E-05	5.0503290
Error	0.002675	5	0.000535			
Total	0.333025	11				

Tabla 65. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM313.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.304	0.21733333	0.01014187
Fila 2	6	0.65	0.10833333	0.00307107
Columna 1	2	0.16	0.08	0.002048
Columna 2	2	0.224	0.112	0.004232
Columna 3	2	0.246	0.123	0.004418
Columna 4	2	0.32	0.16	0.002312
Columna 5	2	0.42	0.21	0.010368
Columna 6	2	0.584	0.292	0.018432

Tabla 66. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM313.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.035643	1	0.035643	28.898167	0.00300079	6.6078909
Columnas	0.05989767	5	0.01197953	9.7126101	0.01304314	5.0503290
Error	0.006167	5	0.0012334			
Total	0.10170767	11				

Tabla 67. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM313.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.316	0.21933333	0.02710987
Fila 2	6	1.146	0.191	0.0109452
Columna 1	2	0.174	0.087	9.8E-05
Columna 2	2	0.212	0.106	8E-06
Columna 3	2	0.26	0.13	0.000512
Columna 4	2	0.35	0.175	0.000578
Columna 5	2	0.616	0.308	0.002888
Columna 6	2	0.85	0.425	0.010082

Tabla 68. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM313.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00240833	1	0.00240833	1.0241544	0.3579745	6.6078909
Columnas	0.17851767	5	0.03570353	15.183086	0.00481914	5.0503290
Error	0.01175767	5	0.00235153			
Total	0.192683	11				

Tabla 69. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM314.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.17	0.195	0.0167484
Fila 2	6	0.696	0.116	0.0059648
Columna 1	2	0.136	0.068	0.000648
Columna 2	2	0.168	0.084	0.000128
Columna 3	2	0.21	0.105	0.001458
Columna 4	2	0.246	0.123	0.00405
Columna 5	2	0.432	0.216	0.006272
Columna 6	2	0.674	0.337	0.013778

Tabla 70. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM314.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.018723	1	0.018723	12.299960	0.01715318	6.6078909
Columnas	0.105955	5	0.021191	13.921298	0.00586899	5.0503290
Error	0.007611	5	0.0015222			
Total	0.132289	11				

Tabla 71. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM314.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	2.078	0.34633333	0.02657507
Fila 2	6	0.728	0.12133333	0.00739147
Columna 1	2	0.226	0.113	0.007442
Columna 2	2	0.292	0.146	0.0162
Columna 3	2	0.358	0.179	0.02205
Columna 4	2	0.398	0.199	0.022898
Columna 5	2	0.656	0.328	0.036992
Columna 6	2	0.876	0.438	0.061952

Tabla 72. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM314.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.151875	1	0.151875	48.494476	0.00093888	6.6078909
Columnas	0.15417367	5	0.03083473	9.8456904	0.01266328	5.0503290
Error	0.015659	5	0.0031318			
Total	0.321707	11				

Tabla 73. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM318.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	2.829	0.4715	0.0716619
Fila 2	6	2.727	0.4545	0.1012123
Columna 1	2	0.275	0.1375	0.0023805
Columna 2	2	0.45	0.225	0.000968
Columna 3	2	0.672	0.336	0.0008
Columna 4	2	0.987	0.4935	0.0004805
Columna 5	2	1.336	0.668	0.000002
Columna 6	2	1.836	0.918	0.0032

Tabla 74. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM318.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.000867	1	0.000867	0.6224870	0.46587151	6.6078909
Columnas	0.857407	5	0.1714814	123.11990	3.1379E-05	5.0503290
Error	0.006964	5	0.0013928			
Total	0.865238	11				

Tabla 75. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM318.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	4.374	0.729	0.1164824
Fila 2	6	3.56181818	0.59363636	0.15235473
Columna 1	2	0.504	0.252	0.003528
Columna 2	2	0.743	0.3715	0.0142805
Columna 3	2	1.037	0.5185	0.0167445
Columna 4	2	1.341	0.6705	0.0262205
Columna 5	2	1.89627273	0.94813636	0.02921604
Columna 6	2	2.41454545	1.20727273	0.00446942

Tabla 76. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM318.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.05496994	1	0.05496994	6.9601558	0.04607532	6.6078909
Columnas	1.30469665	5	0.26093933	33.039482	0.00077845	5.0503290
Error	0.03948902	5	0.0078978			
Total	1.399155	11				

Tabla 77. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM319.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.928	0.32133333	0.04090027
Fila 2	6	0.962	0.16033333	0.02045987
Columna 1	2	0.136	0.068	0.004232
Columna 2	2	0.28	0.14	0.008192
Columna 3	2	0.33	0.165	0.011858
Columna 4	2	0.392	0.196	0.009248
Columna 5	2	0.66	0.33	0.018432
Columna 6	2	1.092	0.546	0.034848

Tabla 78. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM319.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.077763	1	0.077763	42.97723	0.00123767	6.6078909
Columnas	0.29775367	5	0.05955073	32.911867	0.0007857	5.0503290
Error	0.009047	5	0.0018094			
Total	0.38456367	11				

Tabla 79. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM319.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	2.176	0.36266667	0.08303787
Fila 2	6	3.418	0.56966667	0.12145507
Columna 1	2	0.258	0.129	0.004418
Columna 2	2	0.506	0.253	0.013778
Columna 3	2	0.68	0.34	0.019208
Columna 4	2	0.798	0.399	0.034322
Columna 5	2	1.364	0.682	0.025992
Columna 6	2	1.988	0.994	0.043808

Tabla 80. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM319.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.128547	1	0.128547	49.521149	0.00089469	6.6078909
Columnas	1.00948567	5	0.20189713	77.778385	9.7286E-05	5.0503290
Error	0.012979	5	0.0025958			
Total	1.151011	11				

Tabla 81. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM324.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	0.966	0.161	0.0058668
Fila 2	6	0.474	0.079	0.0037148
Columna 1	2	0.128	0.064	0.0032
Columna 2	2	0.144	0.072	0.003872
Columna 3	2	0.152	0.076	0.001568
Columna 4	2	0.222	0.111	0.001922
Columna 5	2	0.312	0.156	0.004232
Columna 6	2	0.482	0.241	0.006498

Tabla 82. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM324.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.020172	1	0.020172	90.053571	0.00021964	6.6078909
Columnas	0.046788	5	0.0093576	41.775	0.00044265	5.0503290
Error	0.00112	5	0.000224			
Total	0.06808	11				

Tabla 83. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM324.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	0.694	0.11566667	0.01458467
Fila 2	6	0.858	0.143	0.0198044
Columna 1	2	0.054	0.027	9.8E-05
Columna 2	2	0.098	0.049	1.8E-05
Columna 3	2	0.092	0.046	3.2E-05
Columna 4	2	0.194	0.097	0.000578
Columna 5	2	0.38	0.19	0.002048
Columna 6	2	0.734	0.367	0.00125

Tabla 84. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM324.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00224133	1	0.00224133	6.2864622	0.05400709	6.6078909
Columnas	0.17016267	5	0.03403253	95.454001	5.8797E-05	5.0503290
Error	0.00178267	5	0.00035653			
Total	0.174186	11				

Tabla 85. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM328.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.364	0.22733333	0.03386187
Fila 2	6	1.082	0.18033333	0.01867427
Columna 1	2	0.124	0.062	0.000128
Columna 2	2	0.176	0.088	0.000392
Columna 3	2	0.232	0.116	0.000128
Columna 4	2	0.338	0.169	5E-05
Columna 5	2	0.624	0.312	0.002888
Columna 6	2	0.952	0.476	0.009248

Tabla 86. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM328.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.006627	1	0.006627	5.3383276	0.06886584	6.6078909
Columnas	0.25647367	5	0.05129473	41.320068	0.00045451	5.0503290
Error	0.006207	5	0.0012414			
Total	0.26930767	11				

Tabla 87. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM328.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.22	0.20333333	0.02429227
Fila 2	6	1.046	0.17433333	0.02344547
Columna 1	2	0.128	0.064	0.000512
Columna 2	2	0.19	0.095	0.001922
Columna 3	2	0.238	0.119	0.000578
Columna 4	2	0.278	0.139	5E-05
Columna 5	2	0.474	0.237	0.000162
Columna 6	2	0.958	0.479	0.001458

Tabla 88. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM328.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.002523	1	0.002523	5.8429828	0.06032351	6.6078909
Columnas	0.23652967	5	0.04730593	109.55519	4.1863E-05	5.0503290
Error	0.002159	5	0.0004318			
Total	0.241211	11				

Tabla 89. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM335.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	0.992	0.16533333	0.01774507
Fila 2	6	1.076	0.17933333	0.02072747
Columna 1	2	0.104	0.052	3.2E-05
Columna 2	2	0.152	0.076	7.2E-05
Columna 3	2	0.194	0.097	1.8E-05
Columna 4	2	0.282	0.141	0.000242
Columna 5	2	0.506	0.253	0.000722
Columna 6	2	0.83	0.415	0.000242

Tabla 90. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM335.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.000588	1	0.000588	3.9729729	0.10282456	6.6078909
Columnas	0.19162267	5	0.03832453	258.94955	4.9657E-06	5.0503290
Error	0.00074	5	0.000148			
Total	0.19295067	11				

Tabla 91. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM335.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.01	0.16833333	0.02909667
Fila 2	6	1.02	0.17	0.0288
Columna 1	2	0.1	0.05	0
Columna 2	2	0.14	0.07	0
Columna 3	2	0.19	0.095	5E-05
Columna 4	2	0.2	0.1	0
Columna 5	2	0.4	0.2	0
Columna 6	2	1	0.5	0

Tabla 92. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM335.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	8.3333E-06	1	8.3333E-06	1	0.36321747	6.6078909
Columnas	0.28944167	5	0.05788833	6946.6	1.35E-09	5.0503290
Error	4.1667E-05	5	8.3333E-06			
Total	0.2894916	11				

Tabla 93. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM336.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	2.08	0.34666667	0.06598507
Fila 2	6	0.972	0.162	0.0149872
Columna 1	2	0.176	0.088	0.000968
Columna 2	2	0.228	0.114	0.001152
Columna 3	2	0.294	0.147	0.004802
Columna 4	2	0.454	0.227	0.01805
Columna 5	2	0.762	0.381	0.072962
Columna 6	2	1.138	0.569	0.059858

Tabla 94. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM336.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.10230533	1	0.10230533	9.2189114	0.02887374	6.6078909
Columnas	0.34937467	5	0.06987493	6.2965517	0.03237883	5.0503290
Error	0.05548667	5	0.01109733			
Total	0.50716667	11				

Tabla 95. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM336.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	0.864	0.144	0.0212752
Fila 2	6	0.946	0.15766667	0.02245347
Columna 1	2	0.104	0.052	3.2E-05
Columna 2	2	0.122	0.061	5E-05
Columna 3	2	0.13	0.065	0.000162
Columna 4	2	0.15	0.075	0.000722
Columna 5	2	0.47	0.235	1.8E-05
Columna 6	2	0.834	0.417	0.00045

Tabla 96. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM336.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00056033	1	0.00056033	3.2067913	0.13333589	6.6078909
Columnas	0.21776967	5	0.04355393	249.25944	5.4596E-06	5.0503290
Error	0.00087367	5	0.00017473			
Total	0.219203	11				

Tabla 97. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM343.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.158	0.193	0.035286
Fila 2	6	0.85	0.14166667	0.01492387
Columna 1	2	0.092	0.046	3.2E-05
Columna 2	2	0.132	0.066	7.2E-05
Columna 3	2	0.142	0.071	1.8E-05
Columna 4	2	0.224	0.112	0.000512
Columna 5	2	0.55	0.275	0.004802
Columna 6	2	0.868	0.434	0.013448

Tabla 98. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM343.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.00790533	1	0.00790533	3.6003157	0.11624312	6.6078909
Columnas	0.24007067	5	0.04801413	21.867014	0.00207165	5.0503290
Error	0.01097867	5	0.00219573			
Total	0.25895467	11				

Tabla 99. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM343.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	0.974	0.16233333	0.02659107
Fila 2	6	0.945	0.1575	0.012245
Columna 1	2	0.15	0.075	5E-05
Columna 2	2	0.1565	0.07825	3.6125E-05
Columna 3	2	0.174	0.087	0.000338
Columna 4	2	0.19	0.095	0.00045
Columna 5	2	0.4085	0.20425	0.00013612
Columna 6	2	0.84	0.42	0.0072

Tabla 100. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM343.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.01904033	1	7.0083E-05	0.0430478	0.84382092	6.6078909
Columnas	0.24190167	5	0.03720803	22.854589	0.00186758	5.0503290
Error	0.01802967	5	0.00162803			
Total	0.278971	11				

Tabla 101. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción abdominal con respecto al compuesto LQM345.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.31	0.21833333	0.02961667
Fila 2	6	1.034	0.17233333	0.01519907
Columna 1	2	0.174	0.087	0.00045
Columna 2	2	0.198	0.099	5E-05
Columna 3	2	0.212	0.106	3.4667E-33
Columna 4	2	0.26	0.13	0.000128
Columna 5	2	0.602	0.301	0.004802
Columna 6	2	0.898	0.449	0.007442

Tabla 102. Análisis de varianza para la porción de aorta abdominal para el compuesto LQM345.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.006348	1	0.006348	4.8651134	0.07852828	6.6078909
Columnas	0.21755467	5	0.04351093	33.346822	0.00076137	5.0503290
Error	0.006524	5	0.0013048			
Total	0.23042667	11				

Tabla 103. Análisis de varianza de dos factores con una muestra por grupo para la porción torácica con respecto al compuesto LQM345.

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	6	1.832	0.30533333	0.03539787
Fila 2	6	0.988	0.16466667	0.01401547
Columna 1	2	0.192	0.096	0.004608
Columna 2	2	0.262	0.131	0.002738
Columna 3	2	0.296	0.148	0.003528
Columna 4	2	0.39	0.195	0.00845
Columna 5	2	0.704	0.352	0.023328
Columna 6	2	0.976	0.488	0.029768

Tabla 104. Análisis de varianza para la porción de aorta torácica para el compuesto LQM345.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.05936133	1	0.05936133	22.728711	0.00502608	6.6078909
Columnas	0.234008	5	0.0468016	17.919746	0.00329354	5.0503290
Error	0.01305867	5	0.00261173			
Total	0.306428	11				