



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LOS COMPUESTOS  
DIMORFOLÍNICOS (LQM302, LQM309, LQM313, LQM314),  
PIPERIDÍNICO (LQM336), DIPIPERIDÍNICO (LQM345),  
MORFOLÍNICO (LQM304) Y DITIOMORFOLÍNICO (LQM343) EN  
AORTA DE RATA HIPERTENSA ESPONTÁNEA”

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

ITZEL MÁYRE HERNÁNDEZ GARCÍA

ASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

FACULTAD DE ESTUDIOS  
 SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERNÁNDEZ 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 Diormorfolínicos (LQM302, LQM309, LQM313, LQM314), Piperidínico (LQM336), Dipiperidínico (LQM345), Morfolínico (LQM304) y Ditiormorfolínico (LQM343) en aorta de rata hipertensa espontánea.

Que presenta la pasante: Itzel Mavré Hernández García  
 Con número de cuenta: 304842144 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 Izcalli, Méx. a 04 de abril de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Dr. Francisco López Mejía	
SECRETARIO	Q. Arcadia Hernández Beltrán	
1er SUPLENTE	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
2do SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	

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

## DEDICATORIAS

A Dios por haberme dado tantas dichas, oportunidades y lecciones en la vida, por haber llegado a este momento, por todo lo que tengo, por mi familia y por mis amigos.

A mi hija Natalia Flores Hernández por ser parte de mi, por haber nacido y llenar con amor y felicidad mi vida, por convertirse en mi nuevo impulso. Hermosa cada día te amo más.

A mis padres Patricia García Rodríguez y Juan Manuel Hernández, que me apoyaron durante toda mi vida, por ayudarme a crecer, por hacer de mi lo que soy, por darme fuerzas, sin ustedes yo no estaría concluyendo esta etapa, los amo.

A Diego Flores, por estar conmigo estos últimos años, por ayudarme a cumplir este sueño, lo logramos juntos y juntos lograremos más. Te amo.

A mi hermano Daniel Hernández García, por ser mi amigo, por ser parte de los mejores momentos de mi niñez, por tan buenos recuerdos, te amo hermano y quiero que tu también lo logres, que aunque vivimos dificultades, con esfuerzo todo se puede sin importar lo lejos que se vea.

A los señores Ramón Flores y María Reyes, a su hija Marlen y a toda su familia, por abrirme las puertas de su casa y por querer y cuidar tanto a mi niña, por apoyarnos tanto.

A mis abuelos Piedad, Margarita y Lolo por ser la base de una gran familia, por inspirar amor y sabiduría, por sus consejos. Los amo a los tres.

A mis primos Seltsin, Leticia, Karla S., Karla G., Atzin, Emiliano y Emanuel por tan agradables momentos, por las platicas, las bromas y las risas. Los quiero mucho.

A mi amiga María de los Ángeles por ser la mejor amiga que cualquiera pudiera desear, por compartir tan hermosos momentos, por buscar nuevos sueños conmigo, te quiero mucho amiga.

A mis tíos Susana, Blanca, Margarita, Javier, Luz, Lidia, Carlos y Berta por apoyarme y quererme, por siempre tener un momento para mi, los quiero muchísimo.

A todas mis amigas, en especial a Dana, Andrea, Iliane, Miriam, Marisol, Ariana, Daniela, Rocío Gabriela, Diana, Mónica, por todos esos momentos, son todo un ejemplo niñas.

A todos mis profesores de la Facultad y de toda la vida, en especial a la Dra. Luisa Martínez por haberme dado la oportunidad de participar en este proyecto, por creer en mi.

También agradezco a la próxima Doctora Jazmín Flores por ser más que solo mi profesora, por ser mi amiga y escucharme, por ayudarme con palabras de ánimo en momentos difíciles, la admiro mucho.

Este trabajo de presento en el XLIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas celebrado del 23 al 26 de octubre de 2011 en Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero, México.

Este trabajo de investigación se realizo en:

En el laboratorio de Farmacología del Miocardio, Unidad de Posgrado, Campo 1, FES- Cuautitlán.

Cátedra de Investigación CONS-26 FESC-UNAM

Gracias al apoyo de:

Dirección General de Asuntos del Personal Académico DGAPA-UNAM PROYECTO PAPIIT IN 212213-3

Muchas, muchas gracias a todos por ser parte de este sueño.



La Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.

Otorga el presente

## *Reconocimiento*

a: Filisola V. Jessica Georgina, Hernández G. Itzel Máyre, Martínez A. Luisa,  
Ángeles A. Enrique

Por la presentación del trabajo libre titulado:

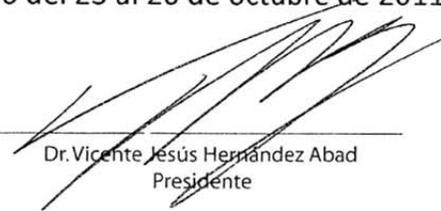
Determinación del mecanismo de acción de los compuestos morfolínicos,  
tiomorfolínicos, piperidínicos sobre el sistema  $\alpha$  1-adrenérgico

En el XLIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas,  
Celebrado del 23 al 26 de octubre de 2011 en Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero, México



XLIV Congreso Nacional  
de Ciencias Farmacéuticas  
Ixtapa Zihuatanejo 2011

*45 años uniendo esfuerzos  
ante los nuevos desafíos*

  
Dr. Vicente Jesús Hernández Abad  
Presidente

  
MASS Cynthia Espinosa Contreras  
Directora de Ciencia y Tecnología

# área 14

## Farmacología

### CARTEL F-1



Determinación del mecanismo de acción de los compuestos morfolinicos, tiomorfolinicos, piperidinicos sobre el sistema  $\alpha_1$ -adrenérgico

Fajisola V. Jessica Georgina, Hernández G. Itzel Máyre, Martínez A. Luisa, Angeles A. Enrique

Laboratorio de Farmacología del Miocardio, FES Cuautitlán, UNAM

**Introducción:** la hipertensión es la más frecuente afección en el mundo, las consecuencias médicas dan lugar a un mayor riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular. Debido a esto se realizan investigaciones sobre la síntesis de nuevos fármacos para su tratamiento, los cuales han mostrado en diversos estudios efecto hipotensor en rata anestesiada y antihipertensivo en rata consciente por lo que es necesario estudiar su posible mecanismo de acción.

**Objetivo:** evaluar la actividad de los compuestos LQM300s sobre los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos mediante la realización de las curvas concentración-respuesta a noradrenalina para demostrar si existe disminución de la vasoconstricción en aorta de rata.

**Material y método:** se utilizaron ratas SHR macho de 6-8 meses de edad con presión promedio de 160-100 mmHg. Se sacrificó al animal y se diseccionó la aorta, colocándose en cámaras de tejidos

aislados. Se mantuvieron bajo condiciones fisiológicas. Se realizaron las curvas concentración-respuesta a noradrenalina en ausencia y presencia de los compuestos. Posteriormente se realizó un ANOVA para determinar la significancia y se determinó el tipo de antagonismo mediante la doble recíproca.

**Resultados y discusión:** los compuestos morfolinicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM307, LQM309, LQM312, LQM313, LQM314) tiomorfolinicos (LQM318, LQM319, LQM324) y piperidinicos (LQM335, LQM336, LQM345) presentaron disminución en la vasoconstricción de la aorta; el compuesto LQM307 presentó mayor eficacia como vasorelajante. Éstos presentaron un efecto de tipo no competitivo al receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico.

**Conclusiones:** tanto los compuestos morfolinicos, tiomorfolinicos y piperidinicos no presentaron actividad sobre el sistema simpático por lo que se sugiere realizar estudios sobre otros sistemas que controlan la presión arterial como el sistema renina-angiotensina-aldosterona. PROYECTO PAPIIT- IN224310-3 DGAPA -UNAM, GVC-20

### CARTEL F-2



Comparación del efecto antiarrítmico de los compuestos morfolinicos, tiomorfolinicos, piperidinicos con amiodarona, propranolol y quinidina

De Nova C. Sandra, Aguirre G. Rosalba, Martínez A. Luisa, Angeles A. Enrique, Aguilar T. Raúl

Laboratorio de Farmacología del Miocardio FESC, UNAM

**Introducción:** estudios previos de los compuestos morfolinicos, tiomorfolinicos y piperidinicos derivados de la Changrolina han demostrado que ejercen actividad sobre el sistema cardiovascular, una de ellas es disminuir la frecuencia cardíaca y así mismo la disminución del porcentaje de arritmias post-infarto.

**Objetivo:** comparar el efecto antiarrítmico de los compuestos morfolinicos, tiomorfolinicos y piperidinicos con el *propranolol*, la *amiodarona* y la *quinidina* mediante la disminución del porcentaje de arritmias cardíacas para determinar si la eficacia de los compuestos es mayor a la de los existentes en el mercado.

**Material y método:** se emplearon 81 ratas Wistar macho de 10-14 semanas, se anestesiaron con pentobarbital sódico 40 mg/Kg i.p. Posteriormente se les implantó los electrodos de plata subcutáneamente. Tanto los compuestos como el *propranolol*, la *amiodarona* y la *quinidina* se administraron en una dosis de 1 mg/Kg i.m. 30 minutos antes de inducir las arritmias cardíacas por oclusión coronaria. Después se registró durante 15 minutos la actividad electrocardiográfica.

# CONTENIDO

1. <b>Introducción</b> .....	14
2. <b>Marco Teórico</b> .....	16
2.1 Fármaco .....	16
2.2. Diseño de fármacos .....	16
2.3 Receptores .....	17
2.3.1 Tipos de receptores <sup>(18)</sup> .....	18
2.3.2. Estructura de los receptores en la superficie celular <sup>(9)(18)</sup> .....	18
2.3.3. Agonista y Antagonista .....	19
2.4. Sistema cardiovascular .....	20
2.4.1. Sangre .....	20
2.4.2. Corazón .....	20
2.4.3. Cavidades del corazón .....	21
2.4.4. Circulación sistémica o general y circulación pulmonar .....	21
2.4.5 Vasos sanguíneos .....	22
2.4.6. Arterias .....	22
2.4.7. La aorta .....	23
2.4.8. Músculo liso vascular .....	24
2.4.9. Venas .....	24
2.4.10. Hemodinámica .....	24
2.4.11. Gasto Cardíaco .....	25
2.4.12. Gradiente de presión .....	25
2.4.13. Resistencia vascular periférica (RV) .....	25
2.5. Sistema nervioso autónomo (SNA) .....	26
2.5.1. Anatomía del SNA .....	26
2.5.3. Transmisión de impulsos en el SNA .....	27
2.6. Presión sanguínea .....	30
2.6.1. Retorno venoso .....	31
2.6.2. Control de la presión y flujo sanguíneo .....	31
2.6.3. Impulsos eferentes del centro cardiovascular <sup>(25)</sup> .....	32
2.6.4. Impulsos aferentes al centro cardiovascular <sup>(25)</sup> .....	32

2.6.5. Neuroregulación de la presión sanguínea .....	32
2.6.6. Otros reflejos que afectan la presión sanguínea .....	33
2.6.7. Reflejos de quimiorreceptores .....	34
2.6.8. Regulación hormonal de la presión sanguínea <sup>(15)(18)</sup> .....	34
2.6.9. Adrenalina y Noradrenalina .....	34
2.6.10. Mecanismos de acción de la NA y A <sup>(18)(28)</sup> .....	35
2.6.11 Regulación Local de la presión sanguínea <sup>(25)</sup> .....	35
2.7. Hipertensión Arterial (HTA) .....	36
2.7.2 Mortalidad <sup>(22)(25)</sup> .....	36
2.7.3. Tipos y causas de hipertensión.....	37
2.7.4. Efectos dañinos en el organismo.....	38
2.8. Tratamientos <sup>(13)(19)(25)</sup> .....	39
2.8.1. No farmacológico <sup>(13)(15)(19)</sup> .....	40
2.8.2. Farmacológico <sup>(13)(15)(25)(28)</sup> .....	40
2.8.2.1 Vasodilatadores <sup>(15)(28)</sup> .....	40
2.8.2.2. Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso simpático (simpátolíticos) <sup>(8)(9)(15)(28)</sup> .....	42
2.8.2.2.1 Agonistas de adrenorreceptores $\alpha$ <sup>(15)(28)</sup> .....	42
2.8.2.2.2. Bloqueadores ganglionares <sup>(15)</sup> .....	44
2.8.2.2.1. Fármacos bloqueadores neuronales adrenérgicos <sup>(15)(28)</sup> .....	45
2.8.2.2.4. Antagonistas de los receptores adrenérgicos <sup>(8)(15)(28)</sup> .....	47
2.8.2.3. Antagonistas de los canales de calcio <sup>(8)(13)(25)(28)</sup> .....	49
2.8.2.4. Inhibidores de la Angiotensina <sup>(15)</sup> .....	50
2.8.2.5. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).....	50
2.8.2.5. Diuréticos.....	52
2.8.3. Terapia Conjunta de Antihipertensivos .....	54
2.9. Changrolina como agente antiarrítmico.....	54
2.10. Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos .....	55
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>56</b>
3.1. Objetivo General.....	56
3.2. Objetivos Particulares.....	56
<b>4. Hipótesis.....</b>	<b>56</b>
<b>5. Desarrollo experimental .....</b>	<b>57</b>

5.1. Materiales, reactivos y equipos.....	57
5.2. Metodología .....	58
5.2.1. Preparación de la solución Krebs .....	58
5.2.2. Obtención de la muestra .....	58
5.2.3. Montaje de los anillos de aorta .....	59
5.2.4. Preparación de la Curva Concentración- Respuesta a la Noradrenalina (NA) en ausencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM1343.....	59
5.2.5. Preparación de la Curva Concentración- Respuesta a la NA en presencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM343. ....	60
<b>6. Resultados</b> .....	61
<b>7. Análisis de Resultados</b> .....	78
<b>8. Conclusiones</b> .....	83
<b>9. Referencias</b> .....	84
ANEXO I.....	86
ANEXO II.....	87
ANEXO III.....	95
ANEXO IV .....	108

**INDICE DE FIGURAS**

Figura 1 Fases del desarrollo de nuevos fármacos.....	17
Figura 2. Interacción y Respuesta celular.....	18
Figura 3 Comparación de la unión de sustancias endógenas, agonistas y antagonistas a un receptor.....	19
Figura 4. Aparato cardiovascular.....	20
Figura 5. Estructura del corazón.....	21
Figura 6. Estructura de las arterias.....	23
Figura 7. Anatomía de la aorta.....	23
Figura 8. Estructura y funciones de los Sistemas Nerviosos Simpático y Parasimpático.....	27
Figura 9. Efectos de los agonistas a los receptores $\alpha_1$ adrenérgicos.....	29
Figura 10. Efectos de los agonistas a los receptores $\alpha_2$ , $\beta_1$ y $\beta_2$ adrenérgicos.....	30
Figura 11 Presión sanguínea.....	30
Figura 12. Factores que determinan la presión arterial.....	31
Figura 13 Efectos del sistema nervioso simpático y parasimpático en los factores que influyen en la presión arterial.....	33
Figura 14. Síntesis de las catecolaminas A Y NA.....	35
Figura 15. Consecuencias de la HTA en el organismo.....	38
Figura 16. Estructura Química de la hidralazina.....	41
Figura 17. Estructura química del Minoxidil.....	41
Figura 18. Estructura Química de la metildopa.....	43
Figura 19. Mecanismo de acción de la clonidina.....	43
Figura 20. Estructura Química de la Clonidina.....	44
Figura 21. Estructura Química de la Reserpina.....	45
Figura 22. Mecanismo de acción de la reserpina.....	46
Figura 23. Estructura Química del propanolol.....	48
Figura 24. Mecanismo de acción de la Fentolamina, Propanolol y Prazosina.....	48
Figura 25. Estructura Química de la Prazosina.....	49
Figura 26. Mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales de calcio.....	50
Figura 27. Mecanismo de acción de los IECA.....	51
Figura 28. Estructura Química del Captopril.....	51
Figura 29. Diuréticos y sus sitios de acción en la nefrona. <sup>(28)</sup> .....	53
Figura 30. Obtención de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos <sup>(29)</sup> .....	55
Figura 31. Estructura de las catecolaminas.....	81
Figura 32. Estructura química de la Noradrenalina.....	81
Figura 33. Sistema cardiovascular y sus tipos de circulación: general y Pulmonar.....	86

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efecto directo de la actividad de nervios del SNA en el corazón y vasos sanguíneos .. <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	
Tabla 2. Localización de los diferentes tipos de Adrenorreceptores .....	28
Tabla 3. Lineamientos de clasificación de la HTA según el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure .....	36
Tabla 4. Complicaciones de HTA en diferentes órganos del cuerpo. ....	39
Tabla 5. Reactivos utilizados en la preparación de la solución Krebs .....	58
Tabla 6. Resultados generales de los análisis de varianza (ANOVA) .....	61
Tabla 7. KD para las diferentes porciones de aorta en ausencia y presencia de los compuestos LQM.....	62
Tabla 8. Efecto máximo obtenido en la curvas concentración-respuesta a NA, en ausencia y presencia de los compuestos LQM evaluados. ....	62
Tabla 9. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM302. ....	87
Tabla 10. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM302. ....	87
Tabla 11. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM304. ....	88
Tabla 12. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM304. ....	88
Tabla 13. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM309. ....	89
Tabla 14. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM309. ....	89
Tabla 15. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM313. ....	90
Tabla 16. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM313. ....	90
Tabla 17. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM314. ....	91
Tabla 18. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM313. ....	91
Tabla 19. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM336. ....	92
Tabla 20. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM336. ....	92
Tabla 21. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM343. ....	93
Tabla 22. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM343. ....	93

Tabla 23. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM345. ....	94
Tabla 24. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM345. ....	94
Tabla 25. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM302 en aorta torácica. ....	96
Tabla 26. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM302 en aorta abdominal. ....	96
Tabla 27 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM304 en aorta torácica. ....	97
Tabla 28. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM304 en aorta abdominal. ....	98
Tabla 29. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM309 en aorta torácica. ....	98
Tabla 30. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM309 en aorta abdominal. ....	99
Tabla 31. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM313 en aorta torácica ....	100
Tabla 32. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM313 en aorta abdominal. ....	101
Tabla 33 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM314 en aorta torácica ....	101
Tabla 34. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM314 en aorta abdominal. ....	102
Tabla 35. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM336 en aorta torácica. ....	103
Tabla 36. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM336 en aorta abdominal. ....	103
Tabla 37. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM343 en aorta torácica. ....	104
Tabla 38 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM343 en aorta abdominal. ....	105
Tabla 39 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM345 en aorta torácica. ....	106
Tabla 40. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM345 en aorta abdominal. ....	106
Tabla 41. Los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos.....	108

**INDICE GRAFICAS**

Gráfica A- 1. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM302 en aorta torácica.....	63
Gráfica A-2. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM302 en aorta Abdominal.....	64
Gráfica A- 3. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM304 en aorta torácica.....	65
Gráfica A- 4. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM304 en aorta Abdominal.....	66
Gráfica A- 5 . Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM309 en aorta torácica.....	67
Gráfica A- 6. Curva Concentración-respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM309 en aorta Abdominal.....	68
Gráfica A- 7. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM313 en aorta torácica.....	69
Gráfica A- 8.Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM313 en aorta Abdominal.....	70
Gráfica A- 9. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM314 en aorta Torácica.....	71
Gráfica A- 10 Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM314 en aorta Abdominal.....	72
Gráfica A- 11. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM336 en aorta Torácica.....	73
Gráfica A- 12. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM336 en aorta Abdominal.....	74
Gráfica A- 13. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM343 en aorta Torácica.....	75
Gráfica A- 14 Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM343 en aorta Abdominal.....	75
Gráfica A- 15. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM345 en aorta Torácica.....	76
Gráfica A- 16. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM345 en aorta Abdominal.....	76

Gráfica B- 1. Doble recíproca para la curva concentración-respuesta en aorta torácica a NA en ausencia y presencia del compuesto LQM302.....	63
Gráfica B- 2. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM304.....	65
Gráfica B- 3. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM309.....	67
Gráfica B- 4. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM309.....	68

Gráfica B- 5. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM313. ....	69
Gráfica B- 6. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM313. ....	70
Gráfica B- 7. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM314. ....	71
Gráfica B- 8. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM336. ....	73
Gráfica B- 9. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM336. ....	74
Gráfica B- 10. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM345. ....	77

## Abreviaturas

A = Adrenalina  
ACh= Acetilcolina  
ADH= Hormona Antidiurética  
AMP<sub>c</sub>= Monofosfato de adenosina ciclico  
ANOVA = Análisis de Varianza  
C° = Grados Centígrados  
Ca<sup>2+</sup> = Calcio  
DAG= Diacilglicerol  
ECA = Enzima Convertidora de Angiotensina  
ECV = Enfermedad Cerebro Vascular  
E<sub>MAX</sub>= Efecto Máximo  
F= Fisher  
FC = Frecuencia Cardíaca  
GC= Gasto Cardíaco  
HTA = Hipertensión Arterial  
IP<sub>3</sub>= 1,4,5-Trifosfato de Inositol  
KD = Constante de Disociación  
LQM = Laboratorio de Química Medicinal  
MAO = Monoaminooxidasa  
mm Hg= Milímetros de Mercurio  
NA = Noradrenalina  
Na+= sodio  
OMS = Organización Mundial de la Salud  
PA = Presión Arterial  
PMA = Presión Arterial Media  
RS= Retículo Sarcoplásmico  
RV = Resistencia Vascular  
SHR= Hipertensa Espontanea  
SNA = Sistema Nervioso Autónomo  
SNC = Sistema Nervioso Central  
SRAA = Sistema Renina Angiotensina Aldosterona  
VS = Volumen Sanguíneo

## 1. Introducción

La hipertensión arterial (HTA), es uno de los principales padecimientos, que afectan drásticamente la calidad de vida de la población mundial, siendo una afección común en países industrializados. <sup>(22)(26)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló por medio de una nota informativa que las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo, señalando que solo en el 2004 murieron por esta causa 17. 1 millones de personas, lo que representa un 29% de todas las muertes registradas en el mundo, se estima que existen 600 millones de personas que padecen HTA en el mundo. <sup>(21)(22)</sup>

Según el Instituto Mexicano del Seguro Social la HTA se ubica entre las primeras causas de morbilidad siendo uno de los padecimientos crónicos degenerativos de mayor impacto social y económico en nuestro país, ya que para el periodo 2000-2006 se estimó que existían poco más de 15 millones de personas hipertensas y de estas solo el 50% recibía tratamiento farmacológico como resultado del costo económico y/o baja adherencia por los efectos adversos generados por el tratamiento. <sup>(4)(22)(25)</sup>

La mortalidad está encubierta por su asociación con otras enfermedades, o complicaciones que se codifican en lugar de la causa básica de HTA. Por otra parte muchas muertes ocurren por complicaciones de este trastorno sin haberse diagnosticado previamente como HTA. <sup>(4)(13)</sup>

La HTA es una enfermedad de por vida (enfermedad crónica), donde por lo general se establece un tratamiento farmacológico que conlleva la administración diaria de medicamentos costosos, los cuales con frecuencia presentan efectos adversos. <sup>(21)(25)</sup>

De acuerdo a lo anteriormente mencionado, surge la necesidad de buscar el desarrollo de nuevos fármacos que ofrezcan una mejoría en la salud de la población, para lo cual la industria farmacéutica posee gran capacidad para explotar los descubrimientos académicos y gubernamentales, transformándolos en medicamentos, lo que se ve reflejado en progresos para la salud. <sup>(15)</sup>

Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos es todo un reto, ya que desde que se descubre una nueva molécula hasta llegar a la farmacia se requiere de pruebas de investigación pre-clínicas y clínicas para luego llegar a medicamentos originales con marca de referencia y sus posteriores estudios de farmacovigilancia. <sup>(3)(19)</sup>

Una vez que la molécula es sintetizada o extraída de fuentes naturales comienza un largo recorrido con el que se inician las etapas o fases de investigación pre clínicas las cuales incluyen estudios de laboratorios fisicoquímicos, toxicológicos y farmacológicos con el fin de probar la efectividad y disminuir reacciones adversas. <sup>(14)(16)</sup>

En el laboratorio de Química Medicinal a cargo del Dr. Enrique Ángeles Angiano, ubicado en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, se realiza una investigación la cual consiste en modificar sistemáticamente la estructura de la Changrolina, llevando a cabo la síntesis de los compuestos a partir de una reacción química entre un fenol sustituido, formaldehído y una molécula de morfólina, tiomorfolina y piperidina, obteniendo así una serie de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos con la clave LQM (Laboratorio de Química Medicinal). <sup>(5)(23)</sup>

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. <sup>(5)(23)</sup>

El propósito de este estudio fue evaluar los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, el piperidínico LQM336, el dipiperidínico LQM345, el morfolínico LQM304 y el ditiomorfolínico LQM343, con lo cual se busca obtener evidencias para continuar con los estudios in vivo en ratas y así avanzar en la siguiente fase clínica, en el desarrollo de nuevos medicamentos con las siguientes características:

- Que sean capaces de controlar la Hipertensión arterial y por ende evitar las enfermedades consecuentes debido a dicho padecimiento como son en general enfermedades cardiovasculares (ECV),
- Además de mostrar una menor toxicidad que los medicamentos actuales, mejorando así la calidad de vida de los pacientes en tratamiento farmacológico
- También que sus costos no sean elevados permitiendo ser una alternativa alcanzable para la mayoría de la población.

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Fármaco

Un fármaco es cualquier sustancia capaz de provocar un cambio fisiológico por medio de acciones químicas, con la finalidad de ser utilizado para el tratamiento de enfermedades, algunos autores consideran a las hormonas y a las toxinas como fármacos, y llaman xenobióticos a aquellas sustancias que no se sintetizan en el cuerpo. La mayoría de los fármacos interactúan de manera específica con un receptor del sistema biológico.<sup>(15)(16)</sup>

Para que pueda ocurrir esta interacción, la molécula debe tener el tamaño, carga eléctrica, forma y composición atómica adecuados, además de tener las propiedades necesarias para poder ser absorbido y distribuido desde su sitio de administración hasta su sitio de acción, asimismo debe poder ser metabolizado por el organismo a un ritmo adecuado, para poder eliminarse del mismo.<sup>(15)</sup>

Los fármacos interactúan con un receptor por medio de fuerzas químicas que forman enlaces con receptores biológicos, estas fuerzas pueden ser de tres tipos; covalentes, electrostáticos e hidrófobos. La mayoría de los enlaces que forman los fármacos con su receptor son de tipo electrostáticos, es decir van desde enlaces iónicos, puentes de hidrogeno y fuerzas de Van der Waals.<sup>(15)(8)</sup>

Para que un fármaco pueda interactuar con un receptor, debe de tener la forma adecuada para que se una al receptor que promueva los efectos deseados, de manera equivalente a una llave y su cerradura.<sup>(15)(9)</sup>

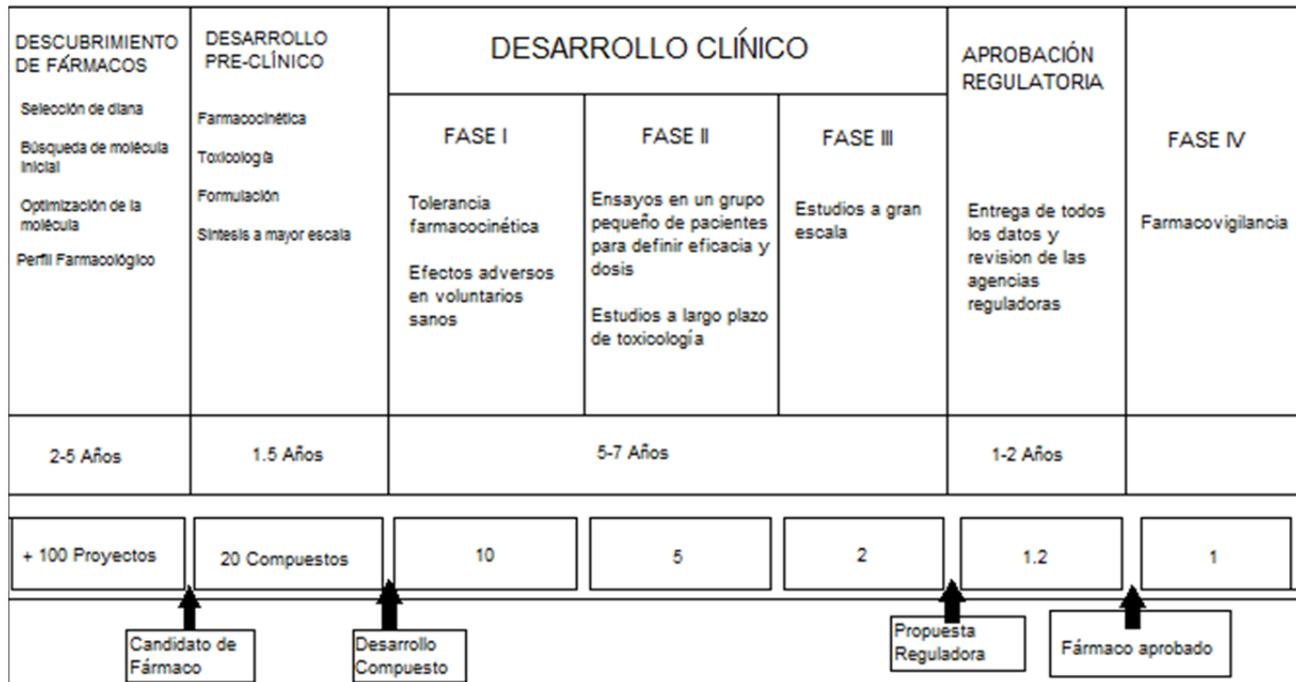
### 2.2. Diseño de fármacos

Entre los primeros pasos en el desarrollo de un nuevo fármaco se encuentra el descubrimiento o síntesis de un nuevo compuesto, una vez descubierto el principio activo (PA) los pasos subsecuentes buscan comprender la interacción de la sustancia con sus blancos biológicos, por lo que se realizan estudios *in vitro*.<sup>(3)</sup>

Además de los estudios *in vitro*, deben caracterizarse los efectos biológicos relevantes, el metabolismo farmacológico, perfiles farmacocinéticos y en especial se debe obtener la seguridad relativa del principio activo in vivo en animales, para poder realizar posteriormente estudios clínicos en seres humanos.<sup>(3)(15)</sup>

Una vez aprobado el estudio en seres humanos, se realizan tres fases antes de considerar la aprobación del fármaco, en estas fases se realizan estudios clínicos en poblaciones grandes y pequeñas de pacientes con y sin la enfermedad que se busca tratar.<sup>(15)</sup>

Actualmente para el diseño de fármacos se utilizan programas computacionales de diseño molecular, donde se tiene la información sobre los receptores específicos, de acuerdo con el mecanismo que busquemos utilizar para el tratamiento de algún padecimiento. Anteriormente los fármacos se desarrollaban mediante pruebas de ensayo y error de ciertas moléculas modificadas, las cuales se obtenían a partir de una molécula base, con actividad farmacológica conocida. Estos programas pueden ayudar a optimizar el diseño de fármacos ya que permiten obtener moléculas con la estructura apropiada con base al receptor biológico.<sup>(7)(14)(15)</sup>



**Figura 1** Fases del desarrollo de nuevos fármacos tiempo aproximado, utilidad, y número de compuestos que puede haber en cada fase. El desarrollo inicia desde el estudio de moléculas potenciales hasta su comercialización y vigilancia (farmacovigilancia).<sup>(13)</sup>

### 2.3 Receptores

Se establece de manera concreta que para producir una respuesta los sistemas celulares requieren de tres componentes básicos:

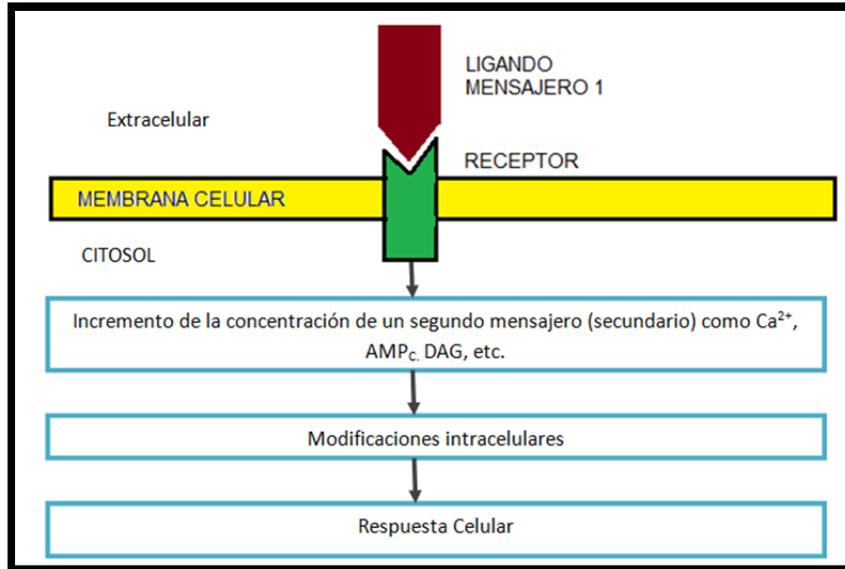
- Sustancias endógenas y exógenas (agonistas) que actúan selectivamente con
- Receptores celulares y
- Efectores

Los receptores son componentes celulares, generalmente de naturaleza proteica, los cuales tiene como función interactuar de manera selectiva con sustancias endógenas y exógenas (hormonas y fármacos), esta interacción provoca una respuesta, debido a una serie de efectos en cadena (activación celular), promovidos por la transducción de señales a través de la membrana celular, la repuesta va a depender del tipo de célula que se trate. Esto implica la activación de uno o más mensajeros secundarios (efectores).<sup>(12)(15)(18)</sup>

El número de receptores de un determinado tipo puede oscilar entre unos centenares y unos 10 000 por célula.<sup>(9)</sup>

Los receptores determinan en gran medida las relaciones cuantitativas entre la dosis o la concentración del fármaco y los efectos farmacológicos, por lo que el número total de receptores podría limitar el efecto máximo que puede tener un fármaco.<sup>(18)</sup>

Los receptores explican la selectividad de la acción farmacológica, por lo que los cambios en la estructura química de un fármaco pueden aumentar o disminuir en mucho las afinidades de un nuevo fármaco por distintas clases de receptores, con alteraciones consecuentes en los efectos terapéuticos y tóxicos. <sup>(9)(12)</sup>



**Figura 2.** Interacción y Respuesta celular. El mensajero primario (hormona, fármaco) interacciona con un receptor, promoviendo el aumento o disminución de segundos mensajeros, lo que finalmente tiene como consecuencia una respuesta celular (contracción, producción de una hormona, síntesis de ciertas proteínas etc.). <sup>(18)</sup>

### 2.3.1 Tipos de receptores <sup>(18)</sup>

Se considera que existen varios sistemas de transducción de señales a nivel celular y se clasifican en:

- Receptores de membrana en la superficie celular actuando a través de proteínas G, que dan lugar a AMP<sub>c</sub>, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>, DAG, como efectores.
- Receptores de membrana que son enzimas (tirosina-cinasas) que activan la fosforilación y la desfosforilación.
- Receptores de esteroides en el citoplasma de algunas células
- Receptores para hormonas polipeptídicas y proteínas

### 2.3.2. Estructura de los receptores en la superficie celular <sup>(9)(18)</sup>

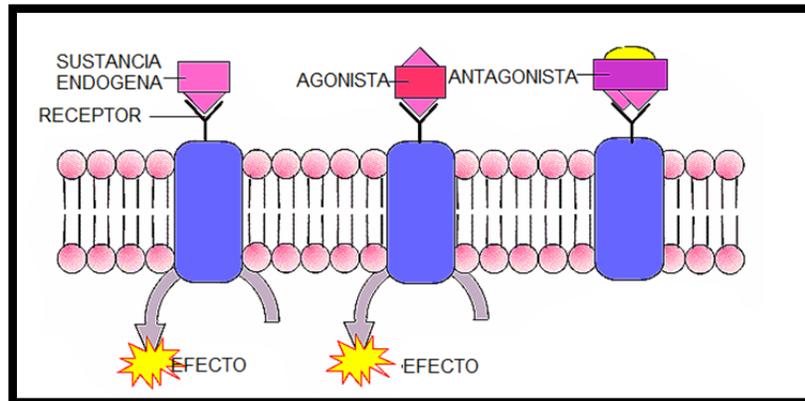
Los receptores de membrana son proteínas transmembranales integrales, que principalmente contienen tres regiones:

- Dominios extracelulares (dominios de unión a ligandos): algunas de sus regiones interactúan y se unen a ciertas hormonas, agonistas o antagonistas de estas.
- Dominios transmembranales: segmentos hidrofóbicos de aminoácidos que atraviesan la bicapa y sirven para anclar al receptor en la membrana.

- Dominios intracelulares o citoplasmáticos: extremos o asas del receptor que se encuentran dentro del citoplasma y reaccionan a la unión receptor-ligando, generando segundos mensajeros, es decir es la región efectora.

### 2.3.3. Agonista y Antagonista

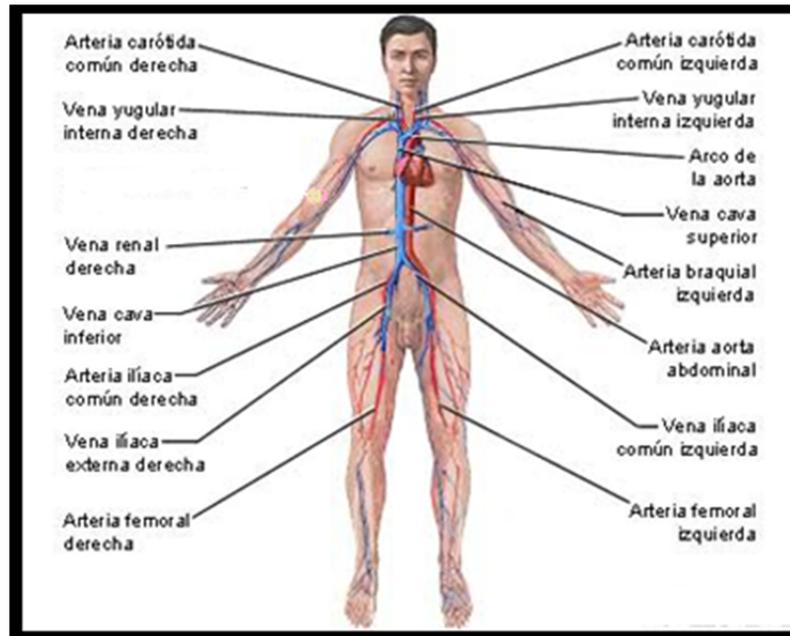
Se conoce como antagonista a aquella molécula capaz de inhibir o bloquear a un receptor específico, de manera contraria, un agonista es un activador de un receptor específico, lo cual induce el efecto en forma indirecta o directa Figura (3).<sup>(15)</sup>



**Figura 3** Comparación de la unión de sustancias endógenas, agonistas y antagonistas a un receptor. Tanto en la sustancia endógena como en el agonista observamos un efecto producto de la activación del receptor, en cambio en el antagonismo tenemos un bloqueo del receptor evitando así la unión con su ligando activador.

## 2.4. Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular (Figura 4) está formado por tres componentes: sangre, corazón y vasos sanguíneos.



**Figura 4.** Aparato cardiovascular. Está compuesto por corazón, sangre y vasos sanguíneos los cuales se dividen en venas (en azul) y arterias (en rojo).<sup>(1)</sup>

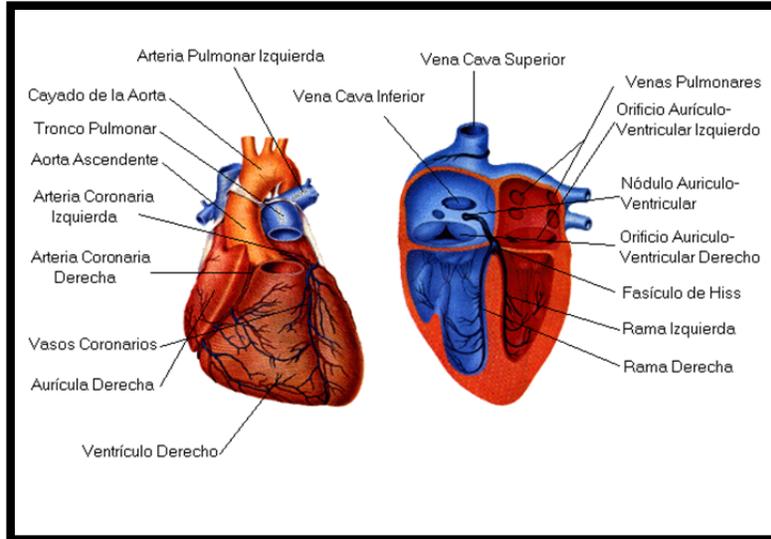
### 2.4.1. Sangre

La sangre es un tipo tejido compuesto de dos fracciones; una fracción líquida (plasma) y otra formada por diversos tipos de células y fracciones de estas. Su función principal consiste en transportar, a través de los vasos sanguíneos, el oxígeno proveniente de los pulmones, los nutrientes absorbidos del sistema digestivo y los mensajeros químicos a los diversos tejidos, así como también transportar el dióxido de carbono y otros desechos para su eliminación por las diferentes vías.<sup>(1)(25)</sup>

Además de estos procesos de transporte donde la sangre es protagonista, esta también ayuda a regular distintos procesos vitales.

### 2.4.2. Corazón

El corazón es un órgano compuesto por cuatro cavidades, este es el encargado de impulsar la sangre a través de los vasos sanguíneos, es decir, es la bomba impulsora del cuerpo, tiene una estructura cónica, de unos 12 cm de longitud, 9 cm de anchura y 6 cm de grosor. Su masa en promedio es de 250 y 300 g en mujeres y hombres adultos.<sup>(13)(25)</sup>



**Figura 5.** Estructura del corazón: A) características superficiales y B) su anatomía interna. <sup>(24)</sup>

La membrana que rodea al corazón y lo protege es el pericardio, el cual impide que el corazón se desplace de su posición, al mismo tiempo que permite libertad de movimientos suficiente para su contracción. La pared del corazón está formada con tres capas epicardio (la externa), miocardio (la intermedia) y endocardio (la interna). <sup>(25)</sup>

### 2.4.3. Cavidades del corazón

El corazón posee cuatro cavidades. Las dos superiores son aurículas y las dos inferiores son ventrículos. En la superficie anterior de cada aurícula se observa una estructura arrugada a manera de bolsa, la orejuela cuya función es aumentar levemente la capacidad de recepción sanguínea. <sup>(25)</sup>

La función cardíaca es impulsada por fenómenos eléctricos que ocurren en el corazón, esta actividad se transforma en acciones mecánicas. <sup>(1)(25)</sup>

### 2.4.4. Circulación sistémica o general y circulación pulmonar

La circulación de la sangre consiste en un sistema cerrado de vaso y se divide en dos: circulación general y circulación pulmonar. Los circuitos vasculares consisten en una continua red de vasos sanguíneos que comienzan y terminan en el corazón. <sup>(25)</sup>

La bomba de la circulación general es la mitad izquierda del corazón (hemicardio izquierdo), esta parte del corazón recibe sangre oxigenada de los pulmones y la bombea hacia la aorta, la cual se ramifica en un arreglo paralelo de vasos, este arreglo asegura que todos los órganos reciban sangre con la misma composición, además de que permite que el flujo sanguíneo de cada órgano pueda ser ajustado independientemente de acuerdo a sus necesidades. <sup>(1)(13)</sup>

De la aorta la sangre impulsada fluye a través de arterias las cuales van disminuyendo su calibre conforme se van adentrando en los órganos hasta formar a las arteriolas, las cuales se dividen en lechos extensos de capilares, esto con la finalidad de hacer posible el intercambio de gases y nutrientes con los diferentes tejidos del organismo. Después del intercambio de gases la sangre fluye, del capilar hasta las vénulas, las cuales van aumentando su calibre hasta formar a las venas, en estas fluye sangre desoxigenada la cual llega a la aurícula derecha para continuar el ciclo. Las arteriolas, capilares y vénulas son llamadas de manera conjunta micro circulación (Anexo I, Figura 31). <sup>(1)(13)(25)</sup>

La parte derecha del corazón (hemicardio derecho) es la encargada de la circulación pulmonar, recibe la sangre desoxigenada y la impulsa al tronco de la arteria pulmonar, que se ramifica en arterias pulmonares derecha e izquierda, por las que circula la sangre a los pulmones. En los capilares pulmonares ocurre nuevamente un intercambio de gases donde se elimina CO<sub>2</sub> y se recibe O<sub>2</sub>, la sangre oxigenada fluye hacia la aurícula derecha para realizar la circulación general (Anexo I, Figura 31). <sup>(1)(13)(25)</sup>

La privación transitoria de flujo sanguíneo por ejemplo provocada por una hemorragia afecta principalmente el cerebro provocándole un daño irreparable, después de 4 minutos sin O<sub>2</sub> puede ocurrir daño cerebral. <sup>(25)</sup>

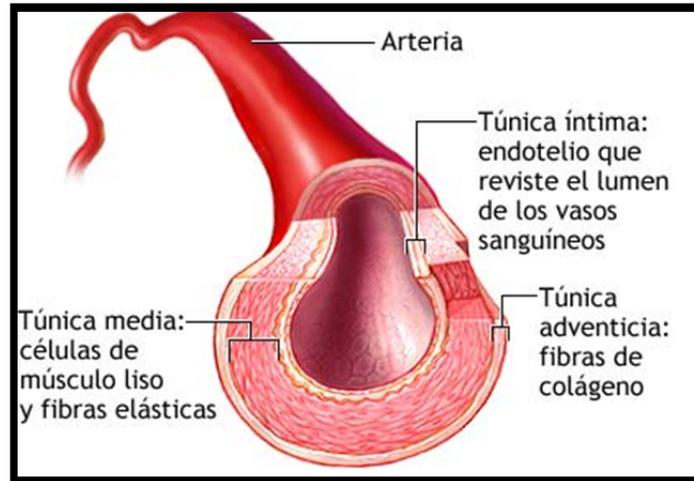
#### 2.4.5 Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos son un sistema de conductos con propiedades viscoelásticas que distribuyen el flujo sanguíneo por todo el organismo. La propiedad viscoelástica de la red arterial permite que el flujo capilar sea suave y continuo, en la red venosa permite el retorno de la sangre al corazón (Retorno venoso). Las arterias son vasos que van del corazón a los tejidos. Las arterias elásticas que provienen del corazón son de gran calibre y van disminuyendo este conforme se ramifican en arterias musculares de calibre intermedio, pasando a ser arteriolas de calibre pequeño y finalmente formando capilares, los cuales alimentan de nutrientes a los tejidos y reciben los desechos propios del metabolismo de los mismos, una vez ocurrido este intercambio, los capilares forman a las vénulas las cuales van aumentando su calibre al fusionarse, formando así a las venas, las cuales regresan la sangre al corazón. <sup>(1)(13)(25)</sup>

#### 2.4.6. Arterias

Las arterias funcionan como vías de tránsito rápido hacia los órganos y como reservas de presión.

La pared de las arterias están formadas por tres capas: túnica íntima (interna), intermedia y externa o adventicia. La túnica íntima, está compuesta de un revestimiento de epitelio escamoso simple llamado endotelio, una membrana basal y una lamina elástica interna, esta capa es la que tiene contacto directo con la sangre. <sup>(13)(27)</sup>

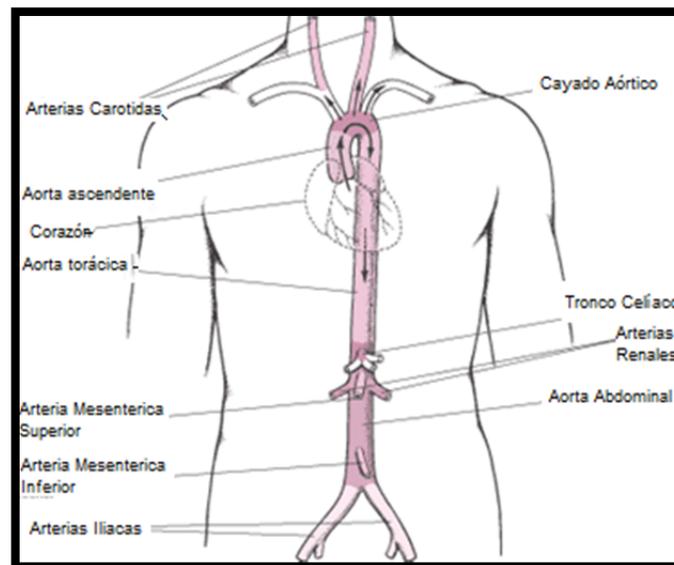


**Figura 6.** Estructura de las arterias, sus túnicas o capas y su composición.<sup>(27)</sup>

La capa intermedia por lo regular es más gruesa y está formada por fibras elásticas y músculo liso, dispuestas circularmente alrededor de la íntima. Debido a la abundancia de estas fibras las arterias tienen gran capacidad de distensión es decir que pueden extenderse en respuesta a incrementos en la presión.<sup>(25)(27)</sup>

#### 2.4.7. La aorta

La aorta es la arteria de mayor calibre en el cuerpo humano, con un diámetro de 2 a 3cm. Sus cuatro partes primordiales son aorta ascendente, cayado de la aorta, aorta torácica y abdominal. Esta arteria nace en el ventrículo izquierdo (aorta ascendente). La aorta ascendente emite dos ramas, las arterias coronarias y el cayado de la aorta. La fracción que comprende desde el cayado hasta el diafragma es la aorta torácica, y la que va del diafragma al nacimiento de las arterias iliacas es la aorta abdominal (Figura 7).<sup>(25)</sup>



**Figura 7.** Anatomía de la aorta.<sup>(11)</sup>

#### 2.4.8. Músculo liso vascular

Las células musculares lisas de los vasos sanguíneos son fusiformes o ramificadas, y establecen un contacto eléctrico y metabólico extenso con células adyacentes por medio de comunicaciones intercelulares. La membrana plasmática opuesta al retículo sarcoplásmico, constituye un sitio clave de transducción de señales a través de mecanismos mediados por receptor o compuertas de voltaje ya que en esta región podemos encontrar estructuras que conectan la membrana plasmática y el retículo sarcoplásmico (RS). <sup>(25)(27)</sup>

El RS de las células de músculo liso es el principal almacén de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular libre al interactuar con constituyentes proteínicos de las células musculares cardiacas inician procesos que promueven el desarrollo de la tensión. Estos constituyentes son la miosina, actina, troponosina y troponina. <sup>(25)</sup>

El sistema nervioso autónomo inerva por medio de fibras simpáticas el músculo liso vascular. Por lo que el aumento de la actividad simpática estimula la contracción del músculo liso, provocando la disminución de su luz es decir una vasoconstricción. En contraste cuando disminuye la estimulación simpática o en presencia de algunas sustancias ocurre la relajación del músculo liso es decir una vasodilatación. <sup>(25)(28)</sup>

Las arterias de mayor tamaño son llamadas arterias elásticas y de conducción debido a que contienen gran cantidad de fibras elásticas, estas arterias ayudan a impulsar el flujo sanguíneo cuando los ventrículos están relajados, debido a que funcionan como un reservorio de presión ya que proveen una fuerza de conducción de la sangre cuando el corazón se relaja, esto debido a que se almacena transitoriamente energía proveniente del estiramiento provocado por el gran volumen sanguíneo recibido del impulso cardiaco. A esta categoría pertenece la aorta, las arterias carótida primitiva entre otras. <sup>(25)</sup>

Las arterias de calibre intermedio son llamadas arterias musculares y de distribución debido a su gran proporción de músculo liso, por lo que en ellas es posible la vasoconstricción y la vasodilatación, estas llevan la sangre a diversas partes del organismo. <sup>(25)(27)</sup>

Las arteriolas al igual que las arterias están compuestas por músculo liso y fibras elásticas, por lo que también desempeñan un función en la regulación del flujo sanguíneo. Los cambios en el diámetro arteriolar también pueden tener efectos significativos en la presión sanguínea. <sup>(25)</sup>

#### 2.4.9. Venas

Al igual que las arterias las venas constan de las mismas capas, sin embargo el grosor difiere. Su íntima es más delgada que la arterial, y la media, mucho más fina que en las arterias, con fibras de músculo liso y elásticas relativamente escasas. A pesar de estas diferencias, las venas poseen distensibilidad suficiente para adaptarse a las variaciones de volumen y presión de la sangre. <sup>(25)(27)</sup>

#### 2.4.10. Hemodinámica

El volumen de sangre que circula por un tejido dado en un periodo de tiempo específico (mL/min) se denomina flujo sanguíneo. La velocidad de este flujo (cm/s) es inversamente proporcional con el diámetro del vaso sanguíneo (área transversal). <sup>(25)</sup>

La velocidad de flujo se reduce conforme la sangre circula por las arterias, arteriolas y capilares y se incrementa al salir de estos y regresar al corazón. <sup>(25)</sup>

#### 2.4.11. Gasto Cardíaco

El gasto cardíaco (GC) es la cantidad de sangre que expulsa el corazón hacia la aorta por minuto en algunos libros se menciona como tasa de flujo sanguíneo. Este se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{GC (mL/min)} = \text{VS (mL/latido)} \times \text{FC (latidos/min)} \dots\dots\dots \text{(Formula 1)}$$

Donde VS es Volumen sistólico que es la cantidad de sangre expulsada del corazón y FC es la frecuencia cardíaca definida como el número de latidos por minuto. <sup>(13)(25)</sup>

Existen otros dos factores que modifican el GC de acuerdo con la siguiente fórmula: la presión sanguínea y la resistencia vascular.

$$\text{GC} = \Delta\text{P} / \text{RV} \dots\dots\dots \text{(Formula 2)}$$

Donde GC es el Gasto cardíaco,  $\Delta\text{P}$  gradiente de presiones y RV resistencia vascular.

Despejando la presión sanguínea tenemos que:

$$\Delta\text{P} = \text{GC} \times \text{RV} \dots\dots\dots \text{(Formula 3)}$$

#### 2.4.12. Gradiente de presión

El gradiente de presión es la diferencia de presiones entre el inicio y el final de un vaso, la sangre fluye de las zonas de mayor a las de menor presión, por lo que el flujo sanguíneo a través de un vaso depende del gradiente de presión y de la resistencia vascular; mientras más alto sea el diferencial mayor será el flujo sanguíneo. Por otro lado, a mayor resistencia vascular, menor flujo sanguíneo. <sup>(13)(25)</sup>

#### 2.4.13. Resistencia vascular periférica (RV)

La resistencia vascular es la fricción entre la pared de los vasos sanguíneos y el flujo sanguíneo, produciendo una fuerza que se opone a este, esta resistencia depende tanto del radio promedio de los vasos y de la longitud de los mismos, así como de la viscosidad de la sangre. La RS es inversamente proporcional a la cuarta potencia de radio de los vasos sanguíneos, por lo que los cambios de la presión sanguínea momento a momento resultan de cambios en el radio vascular. <sup>(13)(25)</sup>

$$\text{RV} \propto 1/r^4 \dots\dots\dots \text{(Formula 4)}$$

Cuando la resistencia incrementa, el gradiente de presión debe aumentar de manera correspondiente para mantener el mismo gasto cardiaco. De esta forma cuando los vasos ofrecen mayor resistencia al flujo, el corazón debe trabajar mucho más para mantener una circulación adecuada. <sup>(13)</sup>

- La viscosidad se refiere a la fricción desarrollada entre las moléculas de un fluido cuando se deslizan una sobre otra durante el flujo de un líquido. La RS es directamente proporcional a la viscosidad, la cual depende del número de la densidad sanguínea la cual está determinada principalmente por la cantidad de eritrocitos presentes, la cual en una persona sana no se ve alterada. <sup>(13)(25)</sup>
- La longitud total de los vasos, La RS es directamente proporcional a la longitud de los vasos. Por lo que las personas obesas pueden sufrir hipertensión como resultado del aumento en la longitud total de los vasos sanguíneos por el número adicional de dichos conductos en el tejido adiposo, sin embargo la longitud de los vasos permanece constante en el cuerpo, esta es un factor variable en el control de la resistencia vascular. <sup>(13)(25)</sup>

El factor que más afecta a la RS es el radio de los vasos el cual se ve modificado por la vasoconstricción y el aumento en la presión arterial, contribuyendo en mayor medida los vasos de menor calibre, por lo que la constricción o dilatación mínima de las arteriolas tiene efectos considerables en la resistencia vascular de la circulación general conocida también como resistencia periférica total, tanto la presión como la vasoconstricción son parámetros producidos por la estimulación simpática, angiotensina y otros factores vasoactivos (Figura 12). <sup>(13)</sup>

## 2.5. Sistema nervioso autónomo (SNA)

El sistema nervioso se divide en central (SNC) y periférico. La sección motora a su vez se subdivide en dos, el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo (SNA). El sistema nervioso somático es el encargado de las funciones que están bajo control consciente del individuo como son los movimientos, respiración y postura. En cambio el SNA es el encargado de regular actividades que no están bajo control consciente de individuo, regulando así funciones primordiales en el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo como son la funciones en vísceras, el gasto cardiaco (al controla el calibre de los vasos sanguíneos y el ritmo cardiaco), el flujo sanguíneo a diversos órganos, la digestión, la secreciones exocrinas y endocrinas, etc. (Figura 8). <sup>(15)(28)</sup>

El SNA está formado por los axones eferentes que provienen del sistema SNC (con excepción de los que inervan en el músculo esquelético), inervando en diferentes tejidos estimulando o inhibiendo diferentes funciones, esta es la razón por la cual se han diseñado distintos tipos de fármacos que actúan sobre esta sistema, ya sea de forma directa o indirecta (afectando la liberación de neurotransmisores). <sup>(28)</sup>

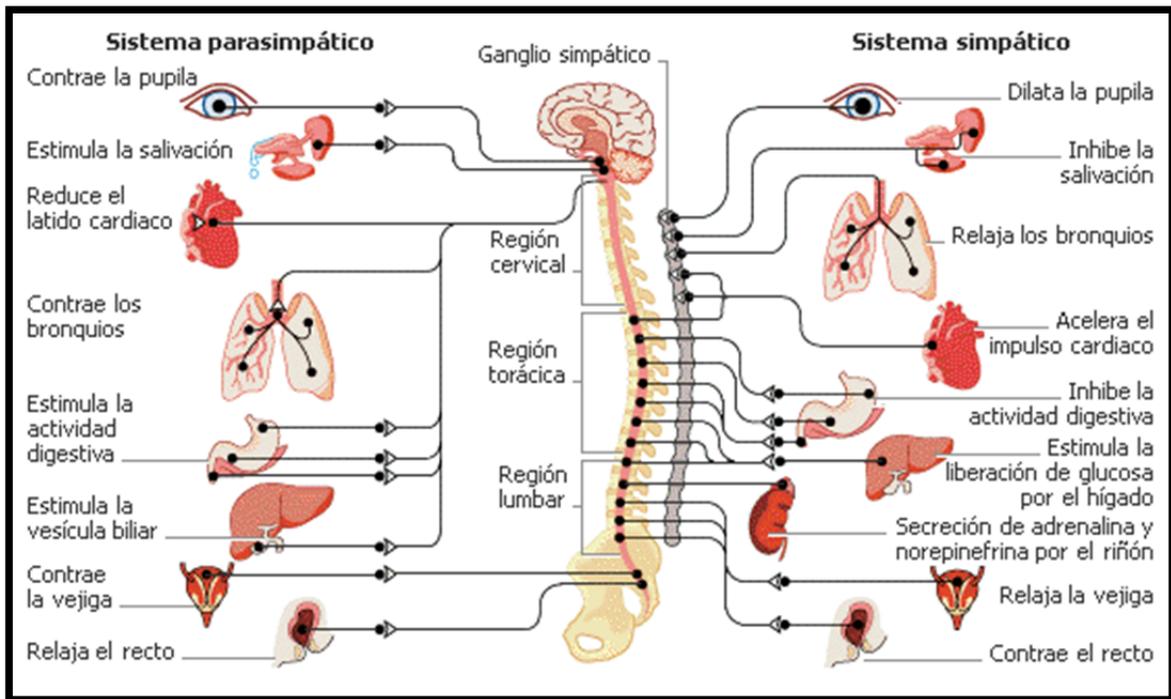
Ambos sistemas reciben estímulos aferentes (sensitivos) los cuales dan información para producir una respuesta de tipo eferente (motora), a través de arcos reflejos de distintas magnitudes y complejidades. <sup>(15)</sup>

### 2.5.1. Anatomía del SNA

El SNA está constituido por centros de control que se encuentran principalmente en el SNC formado por células nerviosas, así como de redes de nervios aferentes y eferentes, las células nerviosas del SNC forman fibras preganglionares las cuales establecen sinapsis con fibras posganglionares que se encuentran inervadas en

diferentes tejidos. Encontrándose el sitio principal de integración en el hipotálamo, además de otros centros como el bulbo raquídeo y el sistema límbico (centros de coordinación).<sup>(28)</sup>

Por anatomía y fisiología el SNA se divide en sistema simpático y parasimpático, ambos provienen de células de origen en diferentes porciones de la medula espinal, además el parasimpático también cuenta con células de origen en la parte inferior del tallo encefálico (Figura 8.) estos sistemas inervan en los diferentes tejidos, provocando estimulación o inhibición, esto no se aplica para todos los órganos debido a que algunos órganos solo están inervados por uno de los dos sistemas.<sup>(25)(28)</sup>



**Figura 8.** Estructura y algunas actividades de los Sistemas Simpático y Parasimpático, ambos sistemas inervan en los diferentes tejidos del organismo.<sup>(1)</sup>

La inervación en los órganos es diferente dependiendo del sistema, el sistema parasimpático está muy cerca de los órganos (en su interior o sobre ellos). Aunque ambos sistemas inervan en un mismo órgano generalmente van dirigidos a células diferentes, razón por la cual sus acciones son contrarias.<sup>(1)(28)</sup>

### 2.5.3. Transmisión de impulsos en el SNA

Este sistema funciona por medio de transmisores químicos (neurotransmisores) los cuales son acetilcolina (ACh) la cual se libera y almacena de fibras preganglionares y posganglionares y la noradrenalina (NA) la cual se libera y almacena solo de fibras posganglionares, por lo que las fibras se dividen en dos: fibras colinérgicas o fibras adrenérgicas dependiendo del neurotransmisor. Además la NA se libera junto con la adrenalina en las células cromafines de la medula suprarrenal (**ver en tema 2.6.9, A y NA**).<sup>(18)(28)</sup>

**Tabla 1.** Efecto directo de la actividad de nervios del SNA en el corazón y vasos sanguíneos, y los receptores que se activan para generar dicha actividad. <sup>(25)</sup>

Sitio Blanco	Actividad Simpática		Actividad Parasimpática	
	Acción	Receptor	Acción	Receptor
<b>Corazón</b>	Incremento de la contractibilidad y aceleración del ritmo cardiaco	$\beta_1$ , $\beta_2$	Disminución de la contractibilidad y desaceleración del ritmo cardiaco	$\mu_2$
<b>Vasos sanguíneos</b>	Contracción	$\alpha$	.....	.....
	Relajación	$B_2$	.....	.....

Una clasificación común de los nervios del sistema autónomo se basa en las moléculas primarias transmisoras como acetilcolina o noradrenalina. Las fibras simpáticas que liberan noradrenalina son conocidas como fibras adrenérgicas. <sup>(25)(28)</sup>

#### 2.5.4. Adrenorreceptores

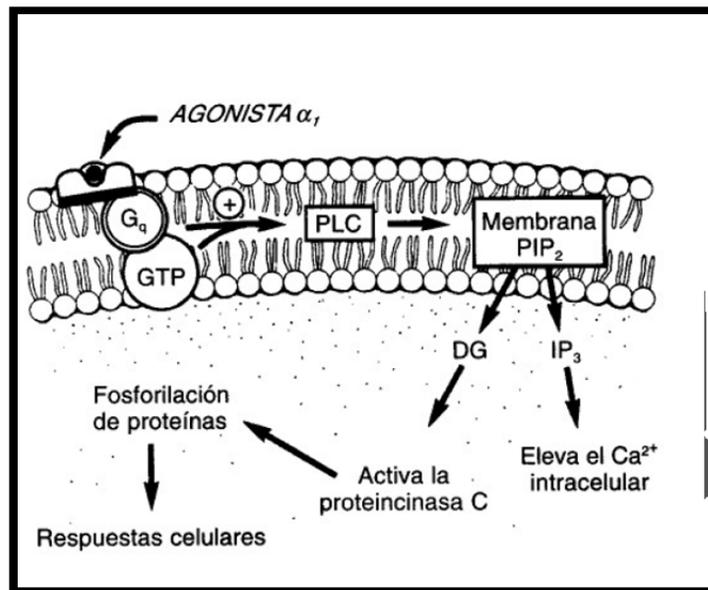
Son aquellos receptores que responden a catecolaminas como la NA Y A. En este tipo de receptores podemos encontrar los subtipos  $\alpha$ ,  $\beta$  y dopamínicos. A su vez se subclasifican según la tabla 2. Prevalciendo en diferentes lugares donde prevalecen y teniendo diferentes efectos al unirse a algún agonista, como por ejemplo en los vasos sanguíneos tenemos receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta_2$  sin embargo son los  $\alpha_1$  los que causan la constricción como respuesta al estímulo de NA. <sup>(9)(28)</sup>

**Tabla 1** Localización de los diferentes tipos de Adrenorreceptores y los resultados de la activación de los mismos. <sup>(28)</sup>

Nombre del receptor	Sitios comunes de localización	Resultados de Unión a Ligando
<b>Adrenorreceptores</b>		
$\alpha_1$	Células efectoras postsinápticas, en particular de músculo liso	Formación de $IP_3$ , Y DAG incremento de $Ca^{2+}$
$\alpha_2$	Terminaciones de nervios adrenérgicos presinápticos, músculo liso	Inhibición de adenilciclase, disminución de $AMP_c$ ocasionando hiperpolarización
$\beta_1$	Células efectoras postsinápticas, en particular del	Estimulación de la adenilciclase,

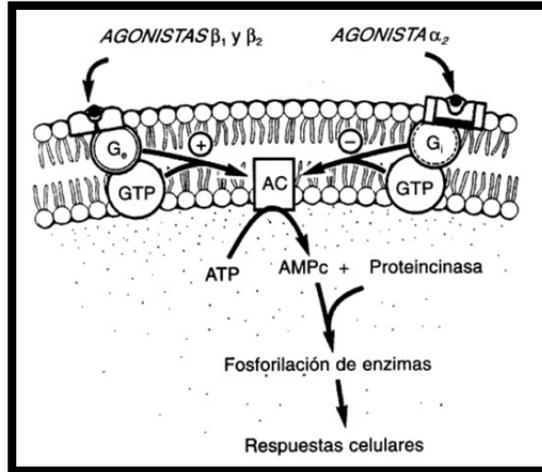
	corazón, lipocitos y encéfalo, y epitelio del cuerpo ciliar	incremento de AMP <sub>c</sub>
$\beta_2$	Células efectoras postsinápticas, en musculo liso y miocardio	Estimulación de la adenilciclase, incremento de AMP <sub>c</sub>
$\beta_3$	Lipocitos y corazón	Estimulación de la adenilciclase, incremento de AMP <sub>c</sub>

Son usuales los adrenorreceptores acoplados a proteína G. Los receptores acoplados a proteína G lo están a diversas proteínas efectoras cuyas actividades son reguladas por dichos receptores. La activación de los receptores acoplados a la proteína G por las catecolaminas incluyen ciclase de adenilato, fosfodiesterasa de GMP<sub>c</sub>, Fosfolipasa C y conductos iónicos, dependiendo del adrenorreceptor estimulado ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , y  $\beta_1$   $\beta_2$ ), por ejemplo en el caso del receptor  $\alpha_1$  se forman los mensajeros que se observan en la figura 9. <sup>(28)</sup>



**Figura 9.** Efectos de los agonistas a los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. <sup>(28)</sup>

Hoy en día se tiene conocimiento debido a estudios de clonación molecular, de que existen clases más específicas de adrenorreceptores  $\alpha_1$  (a, b, d) y cuatro  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  en el caso de estos últimos receptores los segundos mensajeros que se forman con su activación debido la unión con un agonista son los presentados en la Figura 10. <sup>(25)(28)</sup>

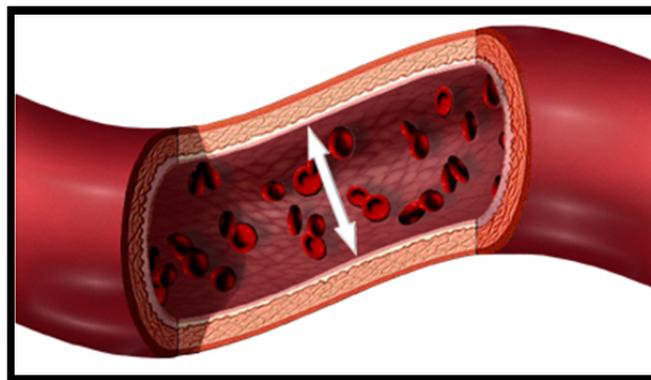


**Figura 10.** Efectos de los agonistas a los receptores  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  adrenérgicos. <sup>(28)</sup>

## 2.6. Presión sanguínea

Es la presión hidrostática que ejerce la sangre contra la pared de los vasos que la contienen (Figura 11), es máxima en la aorta y otras arterias de gran calibre. <sup>(25)</sup>

La presión media arterial (PMA) es la principal fuerza de conducción que impulsa la sangre a los tejidos, esta presión surge como resultado de todos los factores que regulan el GC y la RV (formula 2 y 3, Figura 12). Esta presión debe ser regulada por dos motivos. El primero, porque debe ser suficientemente alta para proveer un flujo adecuado, sin importar los ajustes locales que se hicieran en la resistencia de las arteriolas que los abastecen. En segunda, porque la presión no debe ser tan alta que produzca un trabajo exagerado para el corazón e incremente el riesgo de daño vascular y la posible ruptura de pequeños vasos sanguíneos. <sup>(1)(13)(25)(28)</sup>



**Figura 11.** Fuerza ejercida por la sangre contra la pared de los vasos que la contienen = Presión sanguínea. <sup>(27)</sup>

La presión sanguínea también depende del volumen total de este líquido en el sistema cardiovascular, todo factor que incremente este volumen, como la retención de líquidos en el cuerpo, tiende a aumentar la presión sanguínea. <sup>(25)</sup>

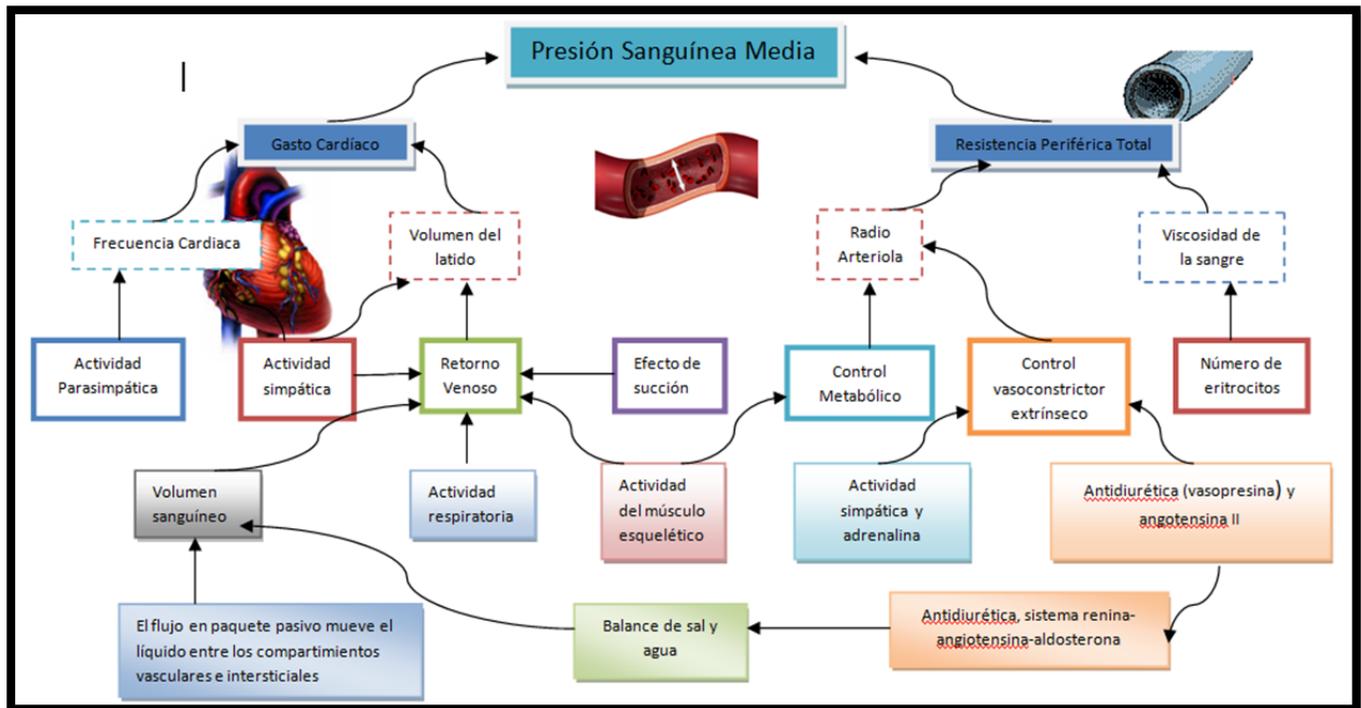
### 2.6.1. Retorno venoso

El retorno venoso o volumen sanguíneo que regresa al corazón por las venas de la circulación general depende del diferencial de presión entre las vénulas y el ventrículo derecho, esta es promovida por la vasoconstricción inducida simpáticamente. <sup>(13)(25)</sup>

Además del corazón, otros dos mecanismos actúan como bombas que facilitan el regreso sanguíneo; la contracción de los músculos en las extremidades inferiores y los cambios de presión en el tórax y abdomen durante la respiración. <sup>(13)(25)</sup>

### 2.6.2. Control de la presión y flujo sanguíneo

Tanto en individuos sanos como en hipertensos existen varios sistemas de retroalimentación negativa interconectados que regulan momento a momento la presión sanguínea, mediante ajustes de los dos factores ya mencionados con anterioridad; el gasto cardíaco y la resistencia periférica (formula 3), esto es ejercido en tres sitios anatómicos: arteriolas, vénulas poscapilares y corazón. Un cuarto sitio de control anatómico, está en los riñones, debido a que regula el volumen de líquido intravascular. <sup>(13)(25)</sup>



**Figura 12.** Factores que determinan la presión arterial media. <sup>(13)</sup>

El centro cardiovascular del bulbo raquídeo participa en la regulación de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Grupos de neuronas; dispersos en el centro cardiovascular regulan la frecuencia cardíaca, la contractilidad ventricular y el diámetro vascular.

### 2.6.3. Impulsos eferentes del centro cardiovascular <sup>(25)</sup>

Los impulsos con origen en el centro cardiovascular se transmiten por fibras de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático esto conforma la regulación autonómica del corazón.

El centro cardiovascular también envía continuamente señales al músculo liso de las paredes vasculares por medio de las fibras simpáticas denominadas nervios vasomotores. La regulación autonómica del diámetro de los vasos corresponde principalmente al sistema nervioso simpático.

La porción vasomotora del centro cardiovascular envía constantemente impulsos a las arteriolas de todo el cuerpo, el resultado es un estado de vasoconstricción, el cual ajusta el valor de reposo de la resistencia vascular general.

### 2.6.4. Impulsos aferentes al centro cardiovascular <sup>(25)</sup>

El centro cardiovascular recibe impulsos de centros cerebrales superiores como son la corteza cerebral, el sistema límbico, el hipotálamo y de receptores sensoriales los cuales pueden ser de tres tipos distintos, propioceptores, barorreceptores y quimiorreceptores. Los propioceptores detectan los movimientos de músculos y articulaciones. Los barorreceptores perciben los cambios de presión y de estiramiento de la pared vascular, y los quimiorreceptores, la concentración de diferentes sustancias en la sangre

### 2.6.5. Neuroregulación de la presión sanguínea

Los ajustes de la PSAM a corto plazo son realizados por modificaciones del GC y de la RV total, mediados por la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón, venas y arteriolas. <sup>(25)</sup>

El control a largo plazo involucra ajustar el volumen sanguíneo total, al restaurar el balance normal electrolítico e hídrico a través de mecanismos que modifican la producción de orina y modificando la conducta de sed. <sup>(25)</sup>

La PSA constantemente es monitoreada por barorreceptores en el sistema circulatorio. Cuando se detectan desviaciones de la normalidad, se inician múltiples respuestas reflejas para regresar la PSAM a su valor normal. <sup>(25)</sup>

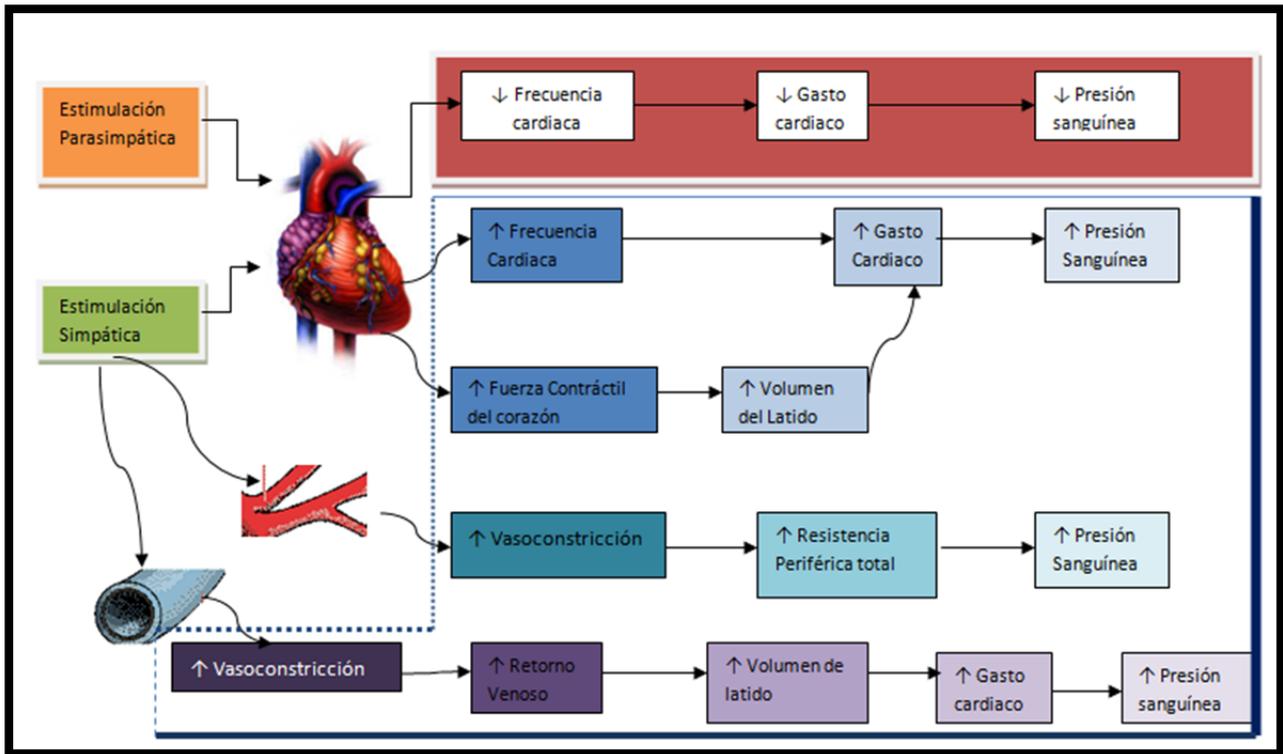
Los reflejos de barorreceptores influyen sobre el corazón y los vasos sanguíneos para ajustar el gasto cardiaco y la resistencia vascular, los más importantes son los pertenecientes a los reflejos aórtico los cuales regulan la presión general y de los senos carotídeos que ayudan a mantener la presión en el cerebro, estos receptores se estimulan por el estiramiento de las paredes de los vasos debido a la presión interna. <sup>(13)(25)</sup>

Al igual que cualquier reflejo, el reflejo barorreceptores incluyen además de un receptor, una vía aferente, un centro integrador, una vía eferente y los órganos efectores. <sup>(18)</sup>

Continuamente los barorreceptores generan potenciales de acción en respuesta a cambios en la presión constante de las arterias, por ejemplo el cambio de presión provocado por el cambio de una postura reclinada a una de pie. Cuando la presión arterial incrementa, el potencial de receptor de estos barorreceptores aumenta, subiendo la tasa del disparo en las neuronas aferentes correspondientes. <sup>(13)(25)</sup>

El centro integrador que recibe los impulsos aferentes sobre el estado de la presión arterial media es el centro de control cardiovascular, ubicado en el bulbo raquídeo. La vía eferente es el sistema nervioso autónomo. El

centro de control cardiovascular altera la proporción entre la actividad simpática y parasimpática en los órganos efectores que son el corazón y los vasos sanguíneos. <sup>(25)</sup>



**Figura 13** Efectos del sistema nervioso simpático y parasimpático en los factores que influyen en la presión arterial media. <sup>(13)</sup>

Los reflejos aórticos se inician por efecto de barorreceptores localizados en la pared de la aorta ascendente y su cayado, estos están colocados estratégicamente para que provean información crítica sobre la presión arterial, en los vasos que se dirigen al cerebro y en el tronco arterial principal. Estos reflejos al haber una disminución presión sanguínea provocan la disminución de la estimulación parasimpática y el aumento en la estimulación simpática, provocando la aceleración cardíaca y la mayor secreción de noradrenalina y adrenalina provocando vasoconstricción. Estos reflejos además actúan en combinación con mecanismos humorales, incluyendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. <sup>(13)(25)</sup>

Por el contrario cuando la presión aumenta, el centro cardiovascular incrementa la estimulación parasimpática y disminuye la estimulación simpática. <sup>(13)</sup>

### 2.6.6. Otros reflejos que afectan la presión sanguínea

Los receptores de volúmenes de la aurícula izquierda y los osmorreceptores hipotalámicos son importantes en el balance de agua y sal en el cuerpo, por lo que afectan a la regulación a largo plazo de la presión sanguínea al controlar el volumen plasmático. <sup>(25)</sup>

### 2.6.7. Reflejos de quimiorreceptores

Estos se localizan en estructuras llamadas cuerpos carotídeos y aórticos. Estos receptores son sensibles a cambios en los valores sanguíneos de  $O_2$ ,  $CO_2$  y  $H^+$ . La función principal de estos quimiorreceptores es incrementar la actividad respiratoria para satisfacer las demandas de  $O_2$  y remover el  $CO_2$ . En respuesta de una disminución de oxígeno o aumento de  $H^+$  o  $CO_2$  se produce un aumento en la estimulación simpática de las arteriolas y venas, lo cual produce vasoconstricción y por ende aumento en la presión sanguínea. <sup>(25)</sup>

### 2.6.8. Regulación hormonal de la presión sanguínea <sup>(15)(18)</sup>

- Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los riñones desempeñan un papel primordial para mantener el equilibrio de sodio y agua en el cuerpo, las células yuxtaglomerulares liberan renina al torrente sanguíneo al detectar una disminución en la volemia o el flujo sanguíneo renal. La renina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) actúan en sus respectivos sustratos para que se produzca angiotensina II, hormona que provoca el aumento de la presión sanguínea de dos maneras, la primera al aumentar la resistencia vascular ya que esta hormona es un poderoso vasoconstrictor, la segunda ocurre al aumentar la producción de aldosterona provocando la retención de  $Na^+$  y agua aumentando así la volemia.

- Adrenalina y Noradrenalina

Estas catecolaminas aumentan la contractilidad y la frecuencia cardíaca provocando un aumento en el gasto cardíaco (ver más adelante en tema 2.6.9.)

- Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina.

Esta hormona provoca vasoconstricción.

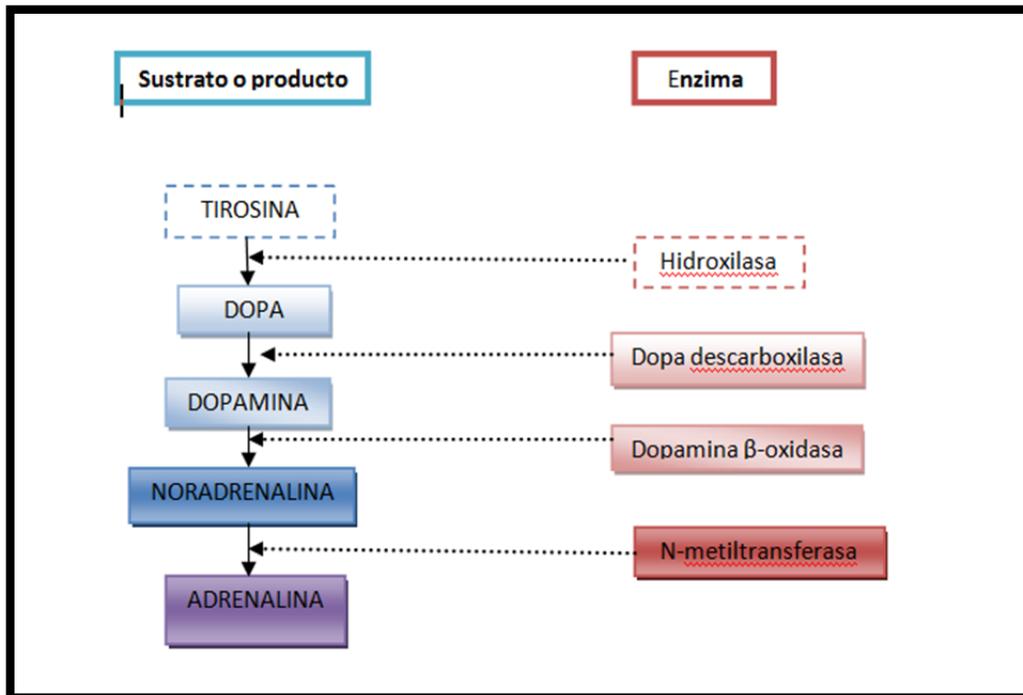
- Péptido natriurético auricular

Disminuye la presión sanguínea al aumentar la vasodilatación, promueve la excreción de sal y agua en la orina, lo cual disminuye la volemia.

### 2.6.9. Adrenalina y Noradrenalina

Son parte de una serie de compuestos fenólicos dihidroxilados conocidos como catecolaminas, estos compuestos son sintetizados, almacenados y secretados por las células cromafines inervadas por fibras simpáticas preganglionares en la medula suprarrenal. El proceso de formación de Noradrenalina y Adrenalina no solo se realiza en las células de la medula suprarrenal, también en el sistema nervioso se forman como una actividad secundaria, en las neuronas y sus prolongaciones. Otra fuente de NA, es la sinapsis neuromuscular, sitio donde las fibras nerviosas simpáticas transmiten sus estímulos a las células musculares lisas de las arteriolas. <sup>(15)(18)(28)</sup>

La A y la NA derivan de aminoácidos específicos obtenidos de elementos nutricionales, inicia con la formación de la 3,4 dehidroxi-fenilalanina (dopa) mediante la hidroxilación de la tirosina por acción de la tirosinasa, la síntesis de tirosina a adrenalina se observa en la figura 14. <sup>(18)(28)</sup>



**Figura 14.** Síntesis de las catecolaminas A Y NA. <sup>(18)</sup>

Las catecolaminas pasan rápidamente de la circulación sanguínea a los tejidos, integrándose a sus componentes celulares y después se degradan.

#### 2.6.10. Mecanismos de acción de la NA y A <sup>(18)(28)</sup>

Los efectos celulares de las catecolaminas se ejercen por un incremento o una disminución del AMP<sub>c</sub> intracelular y causan respuestas diferentes en los tejidos. La actividad de ambos compuestos está mediada por receptores  $\alpha$  y  $\beta$ .

En el caso de la NA, esta se une principalmente a receptores de tipo  $\alpha_{1,2}$  y  $\beta_1$ . Aumentando la presión arterial como consecuencia del aumento de RV.

Las respuestas  $\alpha$  mediadas son aquellas en las que la concentración de AMP<sub>c</sub> baja, en cambio las respuestas  $\beta$  la concentración aumenta.

Los efectos de las catecolaminas en el sistema cardiovascular es el siguiente:

Excitabilidad miocárdica que a veces induce extrasistólica y arritmias severas. La NA causa hipertensión, vasoconstricción generalizada, incremento en las resistencias periféricas y concomitante elevación de la fracción diastólica. También la A provoca constricción de la red cutánea, mientras dilata la red vascular de los músculos esqueléticos y del hígado provocando una caída de las resistencias periféricas.

#### 2.6.11 Regulación Local de la presión sanguínea <sup>(25)</sup>

Existen diferentes cambios auto reguladores dentro de los órganos en respuesta a cambios físicos (calor o frío) o a mediadores químicos producidos por las mismas células de los tejidos. Estos cambios aumentan o disminuyen

la presión sanguínea dependiendo de las necesidades particulares ciertos órganos producidas por algún incremento en alguna actividad física o mental.

## 2.7. Hipertensión Arterial (HTA)

Es la enfermedad cardiovascular crónica más común, de etiología multifactorial, la cual requiere de tratamiento y supervisión médica de por vida, este padecimiento esta caracterizado por una elevación anormal persistente de la presión arterial sistólica y/o diastólica a cifras iguales o mayores de 140/90 mm Hg-1, el número superior se denomina presión arterial sistólica y el número inferior presión arterial diastólica, dependiendo de estos valores el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure en el 2003 estableció diferentes lineamientos de clasificación de la HTA (Tabla 3).<sup>(8)(9)(15)(25)</sup>

Los aumentos transitorios de la presión arterial, producidos por el estrés o excitación, no constituyen en si como una enfermedad antihipertensiva, pero puede indicar una tendencia a la evolución de esta.<sup>(13)</sup>

**Tabla 2.** Lineamientos de clasificación de la HTA según el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure establecido en el 2003.<sup>(25)</sup>

<b>Categoría</b>	<b>Sistólica (mm Hg)</b>	<b>Diastólica (mm Hg)</b>
<b>Normal</b>	Menor a 120	Menor a 80
<b>Prehipertensión</b>	120-139	80-89
<b>Hipertensión estadio 1</b>	140-159	90-99
<b>Hipertensión estado 2</b>	Mayor a 160	Mayor a 100

Se estima en 7,1 millones el número de muertes debidas a la hipertensión, cifra que representa aproximadamente el 13% de la mortalidad total. En los países industrializados la HTA es un trastorno frecuente, y constituye la causa más importante de insuficiencia cardiaca, nefropatías y accidente cerebro-vascular, debido al daño producido a los vasos sanguíneos de riñones, corazón y encéfalo, otra particularidad de esta enfermedad es que los síntomas aparecen años después de que la enfermedad está bien constituida y de que ya ha ocurrido un daño permanente, esta es la razón por la que también se le llama a este padecimiento el asesino silencioso.<sup>(13)(22)(25)</sup>

### 2.7.2 Mortalidad<sup>(22)(25)</sup>

La mortalidad específica constituye solo parte de la causa por esta enfermedad, que se asocia con otras causas, como enfermedad vascular, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, nefropatías, accidente vascular cerebral, etc.

La mortalidad ocasionada por la HTA no se conoce su magnitud real por la falta de un registro adecuado de la causa en los certificados de defunción; por lo que no se toma en cuenta como causa básica, sin embargo se observa una tendencia ascendente.

### 2.7.3. Tipos y causas de hipertensión

La HTA se clasifica en dos, HTA primaria o esencial donde se desconoce la causa de la afección, y la HTA secundaria donde se tiene una causa conocida, del 90 al 95% de los casos de HTA son de tipo primario. <sup>(25)</sup>

La HTA esencial suele provocarse por una combinación de varios factores (enfermedad multifactorial) que por si solas no serian capaces de incrementar la presión a valores anormales, algunas pruebas epidemiológicas señalan que factores hereditarios, estrés y factores ambientales, así como alimentarios predisponen a padecer HTA. <sup>(25)(28)</sup>

Algunos factores que probablemente estén implicados en el desarrollo de la HTA esencial son los siguientes: <sup>(4)(9)(19)(25)</sup>

- Hiperactividad de sistema nervioso simpático, es posible una participación de los barorreflejos en la génesis de la hiperactividad adrenérgica.
- Sistema renina-angiotensina (ver en inhibidores de la ECA).
- Defecto de la natriuresis, los pacientes hipertensos (excepto en hipertensos crónicos ya que en estos la carga de sodio se elimina de manera normal), muestran una disminución de la capacidad de excreción de sodio. Este defecto se manifiesta con la retención de líquidos debido al incremento del volumen plasmático.
- Sodio y calcio intracelulares, en la hipertensión esencial se incrementa el Na<sup>+</sup> en el citosol de células sanguíneas y en las de otros tejidos. Un incremento en el Na<sup>+</sup> intracelular puede llevar a incrementos en las concentraciones intracelulares de Ca<sup>2+</sup>. Esto explica el aumento en el tono del músculo liso vascular característico de la hipertensión establecida.
- Factores relacionados con el estilo de vida, la obesidad se relaciona con un incremento en el volumen intravascular y un gasto cardiaco alto, la ingestión elevada de sodio, el consumo excesivo de alcohol debido quizás a un aumento en las catecolaminas plasmáticas, el tabaquismo debido a un aumento al igual que en el caso del alcohol de catecolaminas plasmáticas, el uso de antiinflamatorios no esteroideos producen incremento significativo de la presión arterial.

En el caso de la HTA secundaria es más probable que esta se presente en pacientes que desarrollan hipertensión en una edad muy temprana sin antecedentes familiares positivos, aquellos quienes manifiestan la hipertensión por primera vez cuando son mayores de 50 años.

Algunas de las causas de la HTA secundaria son:

Uso de estrógenos, ocurre un incremento considerable en la PSA como efecto adverso en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales, presentándose con mayor incidencia en mujeres mayores de 35 años, con obesidad y quienes han estado con anticonceptivos por más de 5 años. La causa es el aumento del volumen sanguíneo debido al incremento de la actividad del sistema renina angiotensina- aldosterona. <sup>(13)(25)</sup>

Afecciones renales lo que provoca una secreción excesiva de renina lo que provoca un desajuste en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de un aumento de adrenalina y Noradrenalina teniendo como resultado vasoconstricción y aumento en la frecuencia cardíaca, provocando así un aumento en la resistencia vascular sistémica. <sup>(13)(25)</sup>

La hipersecreción de aldosterona (aldosteronismo primario), por lo general la hipersecreción es debido a una lesión (adenoma) suprarrenal, lo que provoca un reabsorción exagerada de agua lo que tiene como consecuencia el incremento de la volemia.

Feocromocitoma, la cual es una enfermedad ocasionada por un tumor que se origina en las células cromafines del sistema simpato adrenal, principalmente en las localizadas en la medula suprarrenal. <sup>(18)</sup>

Coartación de la aorta, es el término utilizado para describir el estrechamiento de la aorta, dificultando el flujo sanguíneo. <sup>(11)</sup>

Hipertensión asociada con el embarazo, es una causa común de morbilidad y mortalidad materno fetal. <sup>(25)</sup>

Otras causas de hipertensión secundaria, la HTA también se relaciona a la hipercalcemia de cualquier origen, hipertiroidismo, hipotiroidismo y diversos trastornos neurales causantes de un incremento en la presión intracraneal.

#### 2.7.4. Efectos dañinos en el organismo

En los vasos sanguíneos, la hipertensión provoca engrosamiento de la túnica media, acelera el desarrollo de arterioesclerosis y enfermedad coronaria e incrementa la resistencia vascular sistémica, el riesgo es casi el doble por cada 6mm Hg de incremento en la presión arterial diastólica. En el corazón aumenta la poscarga, lo cual fuerza a los ventrículos a trabajar con mayor intensidad, lo cual puede tener como consecuencia la hipertrofia del miocardio, acompañada de daño muscular y fibrosis. <sup>(13) (25)</sup>

Debido a que las arterias del cerebro se encuentran menos protegidas, la HTA puede causar su ruptura provocando un accidente vascular.

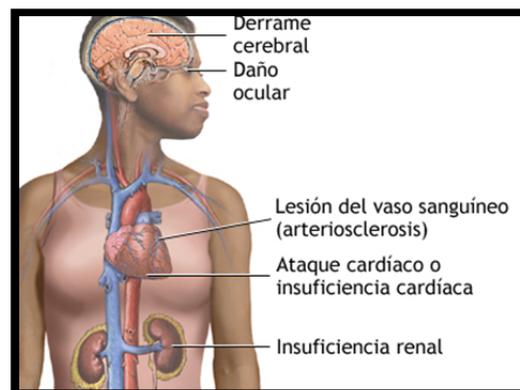


Figura 15. Consecuencias de la HTA en el organismo.

Estudios epidemiológicos indican que los riesgos de daño a riñones, corazón y encéfalo están relacionados directamente con el grado de aumento de la presión arterial. Incluso la hipertensión leve aumenta el riesgo de daño orgánico final. A partir de 115/75mm Hg el riesgo de enfermedad cardiovascular es el doble con cada incremento de 20/10 mm de Hg. <sup>(15)</sup>

**Tabla 3.** Complicaciones de HTA en diferentes órganos del cuerpo. <sup>(13)(15)(18)</sup>

<b>Complicación</b>	<b>Órgano Blanco</b>	<b>Daño</b>
<b>Enfermedad Cardiovascular hipertensiva</b>	Corazón	Hipertrofia ventricular- que conlleva insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias ventriculares, isquemia del miocardio y muerte súbita.
<b>Enfermedad cerebro vascular</b>	Cerebro	Evento vascular cerebral- provocando hemorragia intracerebral, infarto cerebral isquémico.  Aumenta también la incidencia de demencia ya sea de tipo vascular o Alzheimer.
<b>Enfermedad Renal</b>	Riñones	Provoca nefroesclerosis, la cual es una causa común de insuficiencia renal
<b>Diseccción aortica</b>	Vasos sanguíneos	Puede provocar sangrado dentro y a lo largo de la pared de la aorta, estrechamiento de otros vasos.
<b>Arterioesclerosis</b>		Causa común de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.

Por lo que instituir un tratamiento es de primordial importancia dependiendo de la magnitud del ascenso en la presión arterial. Existe una mayor predisposición a daño orgánico en personas de raza negra y una menor predisposición en mujeres premenopáusicas. <sup>(13)</sup>

Los factores de riesgo de esta enfermedad son el tabaquismo, hiperlipidemia, diabetes, y antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares. La posibilidad de heredar la HTA primaria se estima alrededor de 30%. Se ha encontrado mutación de varios genes a causas diversas de HTA. <sup>(25)</sup>

## 2.8. Tratamientos <sup>(13)(19)(25)</sup>

Por lo que el realizar un diagnostico acertado es de gran importancia ya que el objetivo de cualquier tratamiento es normalizar la presión sistólica y diastólica.

El diagnostico de hipertensión debe efectuarse solo después de observar aumentos en tres lecturas realizadas en diferentes ocasiones, por lo general en un periodo de varios meses.

Para establecer un tratamiento adecuado se debe tomar en cuenta el nivel de presión arterial, la edad y el sexo del paciente, la gravedad del daño orgánico y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, esto con la finalidad de encontrar el mejor tratamiento ya sea farmacológico o no.

La selección de los fármacos se dicta por el nivel de la presión arterial, la presencia y gravedad de daño orgánico final, así como la concurrencia de otras enfermedades.

#### 2.8.1. No farmacológico <sup>(13)(15)(19)</sup>

La hipertensión continua no necesariamente implica que se requiera tratamiento farmacológico. Los criterios no farmacológicos y la valoración individual del costo – beneficio del uso de fármacos deben prevalecer en el tratamiento de pacientes con prehipertensión (Tabla 3)

El tratamiento no farmacológico trae consigo una serie de cambios en el estilo de vida como son la pérdida de peso, realizar ejercicio, disminuir el consumo de sodio, limitar el consumo de alcohol y de tabaco, recurrir a diversas técnicas de relajación para disminuir el estrés y una sana alimentación que incluya alimentos que contengan potasio, calcio y magnesio

#### 2.8.2. Farmacológico <sup>(13)(15)(25)(28)</sup>

Se ha demostrado que la terapia farmacológica disminuye la presión arterial evitando el daño a los vasos sanguíneos y reduciendo sustancialmente las tasas de morbilidad y mortalidad, el uso racional de estos agentes, solos o combinados, pueden tener un efecto benéfico en la salud del paciente con un riesgo mínimo de toxicidad grave.

El tratamiento farmacológico actúa en una o más de los cuatro sitios de control mencionados anteriormente y producen sus efectos al interferir en los mecanismos normales de regulación de la PA. Dentro de estos fármacos se incluyen diuréticos, inhibidores de la ECA, bloqueadores simpáticos, bloqueantes o antagonistas de los canales de calcio y vasodilatadores.

El hecho de que estos grupos de fármacos actúen por mecanismos distintos permite combinar fármacos de uno o más grupos con aumento en la eficacia y, en algunos casos, disminución de la toxicidad.

##### 2.8.2.1 Vasodilatadores <sup>(15)(28)</sup>

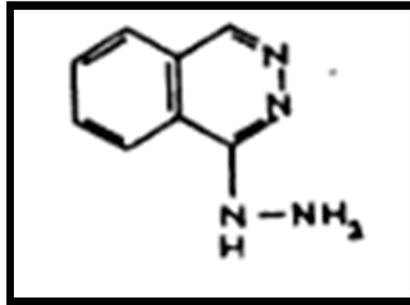
El más utilizado de estos fármacos es la hidralazina, también se utilizan la nitroglicerina y varios nitratos han sido utilizados para el tratamiento de las enfermedades cardiacas, estos agentes tienen un efecto de relajación intenso al actuar directamente en el músculo liso vascular, produciendo vasodilatación periférica, de modo que en dosis relativamente bajas aumentan la capacitancia vascular, debido a esto son utilizados en el tratamiento de la HTA a largo plazo. De manera general pueden provocar retención de líquidos y taquicardia.

El decremento en la resistencia arterial y la presión arterial media provoca respuestas compensatorias mediadas por barorreceptores y el sistema nervioso simpático, así como la renina, la angiotensina y la aldosterona. Debido a que los reflejos simpáticos quedan intactos, los vasodilatadores no provocan hipotensión ortostática o disfunción sexual.

Los vasodilatadores son más efectivos en administración conjunta con otros antihipertensivos.

- Hidralazina

Es un derivado de la hidracina, provoca la dilatación de las arteriolas, pero no de las venas. Se utiliza principalmente en conjunto con otros antihipertensivos para el tratamiento de la HTA severa.



**Figura 16.** Estructura Química de la hidralazina.

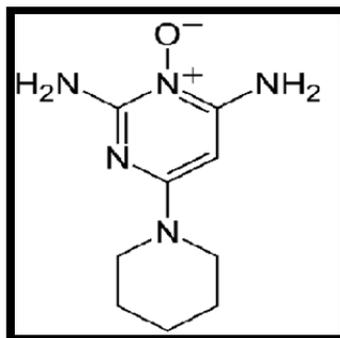
- Efectos adversos

Dentro de estos se tiene informe de cefalea, náuseas, anorexia, palpitaciones, sudoración y rubor. En algunos pacientes se puede presentar un síndrome parecido al Lupus eritematoso presentando artralgia, mialgia, exantema cutáneo y fiebre. También se puede presentar neuropatía periférica y fiebre medicamentosa, pero estos efectos son muy poco comunes.

- Minoxidil

Es un vasodilatador muy eficaz activo por vía oral. Su efecto es debido a la apertura de los canales de potasio en las membranas del músculo liso debido a su metabolito activo (sulfato de minoxidil).

La permeabilidad aumentada del potasio estabiliza la membrana en su potencial de reposo y hace la contracción menos probable, por lo que dilata las arteriolas, pero al igual que la hidralazina no dilata las venas.



**Figura 17.** Estructura química del Minoxidil.

- **Efectos adversos**

Los pacientes que están en tratamiento con minoxidil pueden presentar taquicardia, palpitaciones, angina y edema, son relativamente comunes la cefalea, sudoración e hirsutismo.

### 2.8.2.2. Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso simpático (simpátolíticos) <sup>(8)(9)(15)(28)</sup>

Como se menciono anteriormente cuando los nervios simpáticos son estimulados, las terminaciones nerviosas liberan NA, la cual estimula a su vez a los receptores  $\alpha$  produciendo contracción de las arteriolas. En las personas hipertensivas la actividad de los nervios simpáticos es mayor, por lo que los bloqueadores simpáticos reducen esta hiperactividad provocando una inhibición del funcionamiento cardiaco además de un incremento en el estancamiento venoso en los vasos de capacitancia.

Este tipo de fármacos se clasifican conforme a sus sitios de acción en el arco reflejo simpático, estos incluyen; simpátolíticos de acción central, los betabloqueadores pre o postganglionares del sistema nervioso simpático, bloqueadores del adrenergico  $\alpha$ , agonistas del adrenergico  $\beta$ . Las diferentes subclases de este tipo de fármacos presentan diferentes patrones de toxicidad potencial. Además de que el efecto antihipertensivo, puede estar limitado por la retención de sodio en los riñones y la expansión del volumen sanguíneo. Por estas razones. Los antihipertensivos de este tipo son más efectivos cuando se combinan con un diurético.

#### 2.8.2.2.1 Agonistas de adrenergicos $\alpha$ <sup>(15)(28)</sup>

Dentro de estos fármacos tenemos como principales representantes a la clonidina, la guanfacina y la metildopa, los tres fármacos actúan sobre receptores  $\alpha_2$ .

- **Mecanismo de acción**

Estos fármacos interfieren con el control simpático de los centros vasopresores en el tallo cerebral, pero permiten a estos centros retener o incluso aumentar su sensibilidad al control del barorreceptor. Tal efecto reduce el nivel de actividad simpática y promueven la vasodilatación de los vasos sanguíneos.

- **Metildopa**

Este fármaco es un análogo de la L-dopa y debido a su metabolismo en el sistema nervioso central se transforma en  $\alpha$  metildopamina y en  $\alpha$  metilnoradrenalina, esta vía se acopla directamente a la síntesis de noradrenalina con la de dopa, su acción antihipertensiva se debe a la estimulación de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos centrales por la  $\alpha$ metilnoradrenalina o la  $\alpha$  metildopamina, la metilnoradrenalina se une más fuertemente a los receptores adrenérgicos de tipo  $\alpha_2$  las cuales se localizan en neuronas adrenérgicas presinápticas, así como en algunos sitios postsinápticos.

Este fármaco es útil en el tratamiento de HTA que va de leve a moderadamente severa. Reduce la presión arterial al reducir la RV, provocando además un decremento variable en la frecuencia y el gasto cardiacos.

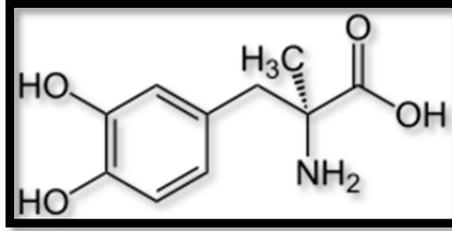


Figura 18. Estructura Química de la metildopa

- **Efectos adversos**

Produce sobre sedación, principalmente al inicio del tratamiento. En tratamientos prolongados produce lasitud mental persistente y trastornos de la concentración mental. Se presentan pesadillas, depresión mental, vértigo y signos extrapiramidales.

En algunos casos se presenta lactación tanto en hombres como en mujeres, debido al aumento de secreción de prolactina.

- **Clonidina**

Su acción vasodepresora se debe a la estimulación directa de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos en las arteriolas. El fármaco se clasifica como un agonista parcial de los receptores  $\alpha$  debido a que también inhibe los efectos vasopresores de otros agonistas  $\alpha$ . El efecto hipotensor se ejerce en los receptores  $\alpha$  adrenérgicos en la medula cerebral. La clonidina reduce el tono simpático y aumenta el parasimpático, lo que da como resultado un decremento en la presión arterial y bradicardia. La disminución de la presión arterial se ve acompañada de una disminución en las catecolaminas circulantes debido a que la clonidina sensibiliza los centros vasopresores del tallo encefálico para la inhibición de los barorreflejos.

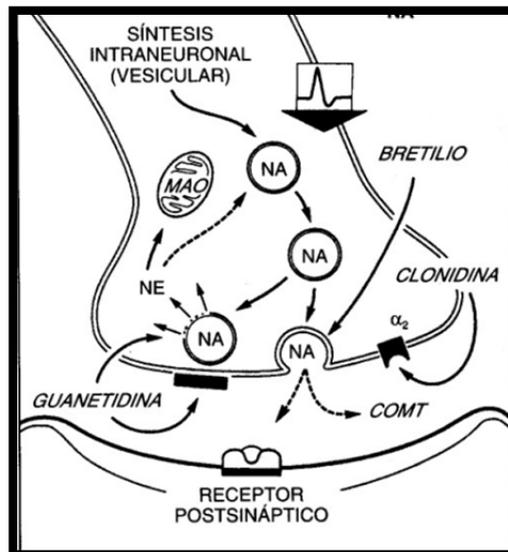
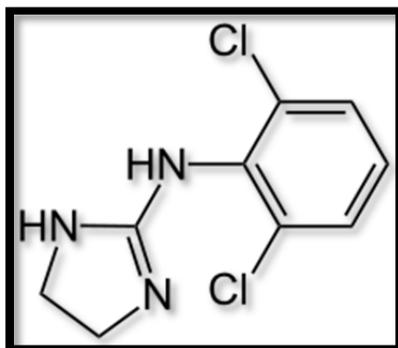


Figura 19. Mecanismo de acción de la clonidina.

Algunos estudios demuestran que la clonidina también se une a sitios de receptores no adrenérgicos, el receptor de imidazolina, que también puede mediar efectos antihipertensivos.

La reducción de la presión arterial por este principio activo se acompaña de disminución en la resistencia vascular renal y flujo sanguíneo renal sostenido



**Figura 20.** Estructura Química de la Clonidina.

- **Efectos adversos**

Incluyen boca seca, estreñimiento, somnolencia y sedación, puede producir reacciones de abstinencia como cefalea, náuseas y crisis hipertensiva que amenaza la vida del paciente, cuando se interrumpe de manera abrupta su administración, esto ocurre particularmente con dosis altas (mayores de 1 mg/día). Por lo que su interrupción debe hacerse de manera gradual, mientras se sustituye por otros agentes antihipertensivos.

El tratamiento de las crisis hipertensivas consiste en reinstaurar la clonidina o administrar bloqueadores de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos.

Todos los efectos adversos mencionados dependen de la dosis y coinciden temporalmente con el efecto antihipertensivo del fármaco.

El fármaco no debe administrarse a personas que padecen depresión mental, y se debe restringir su uso en el caso de presentarse durante su administración. No se debe administrar conjuntamente con antidepresivos cíclicos debido a que estos inhiben el efecto antihipertensivo. Se cree que esto es debido a interacciones de los antihipertensivos con receptores  $\alpha$  adrenérgicos.

#### 2.8.2.2.2. Bloqueadores ganglionares <sup>(15)</sup>

Son fármacos que bloquean la estimulación de neuronas autónomas posganglionares por la acetilcolina son de los primeros agentes utilizados en el tratamiento de la hipertensión.

Los bloqueadores ganglionares bloquean competitivamente los receptores colinérgicos nicotínicos en neuronas postganglionares, tanto en los ganglios simpáticos como en los parasimpáticos. De igual forma estos fármacos pueden bloquear directamente el canal de acetilcolina nicotínicos neuromusculares.

- **Efectos adversos**

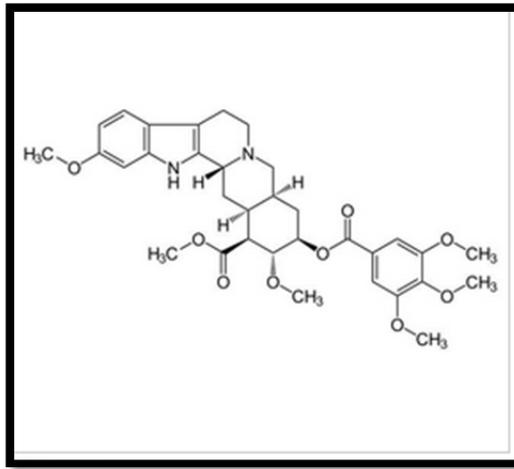
Muchos de estos fármacos ya no están disponibles debido a sus efectos no deseables los cuales se consideran intolerables. Dentro de estos efectos adversos tenemos hipotensión ortostática excesiva y disfunción sexual) estreñimiento, retención urinaria, precipitación de glaucoma, visión borrosa, boca seca etc.

### 2.8.2.2.1. Fármacos bloqueadores neuronales adrenérgicos <sup>(15)(28)</sup>

Estos fármacos previenen la liberación fisiológica de NA a partir de neuronas simpáticas posganglionares.

- **Reserpina**

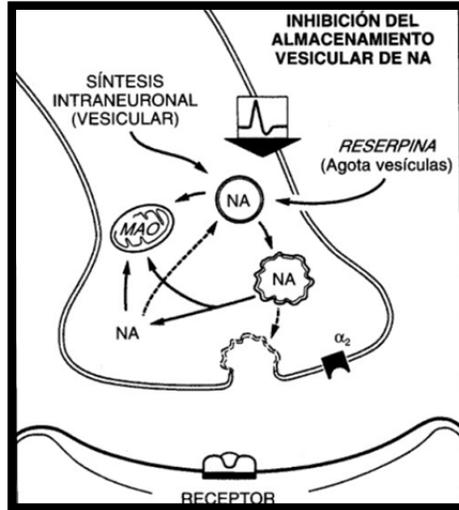
Es un alcaloide extraído de las raíces de una planta de la India, *Rauwolfia serpentina*, fue uno de los medicamentos utilizados a gran escala para el tratamiento de la HTA que va de leve a moderada.



**Figura 21.** Estructura Química de la Reserpina

- **Mecanismo**

Este principio activo bloquea la capacidad de captar y almacenar aminas biogénicas de las vesículas de transmisor aminérgico, probablemente al interferir con el transportador vesicular asociado a la membrana. Este efecto se presenta en todo el organismo con, lo que produce la disminución de la NA, dopamina y serotonina tanto en neuronas centrales como en neuronas periféricas.



**Figura 22.** Mecanismo de acción de la reserpina.

En dosis bajas la reserpina es utilizada para el tratamiento de la hipertensión leve, ya que reduce tanto el GC como la RV.

- **Efectos adversos**

En dosis bajas puede producir hipotensión postural leve. La mayoría de efectos no deseables se deben a su actividad en el cerebro y el trato digestivo.

En dosis altas tenemos sedación, lasitud, pesadillas y depresión mental grave, en algunas ocasiones en dosis bajas se pueden presentar estos efectos. En dosis normales puede presentar efectos similares a los de la enfermedad de Parkinson, debido probablemente a la disminución de dopamina en el cuerpo estriado.

Este fármaco está contraindicado para pacientes con antecedentes de úlcera péptica y aquellos que presenten depresión mental, y se debe suspender su administración en el caso de que se presentara.

A menudo también se presenta diarrea leve, cólicos gastrointestinales y aumento en la producción de ácido gástrico.

- **Guanetidina**

Por muchos años fue la base del tratamiento de la HTA severa, sin embargo debido a sus notables efectos adversos, su uso ya es poco común. La guanetidina es muy polar para entrar en el SNC. Como resultado, este fármaco no tiene ninguno de los efectos centrales como los que presentan otros fármacos simpáticos.

- **Mecanismo**

La guanetidina inhibe la secreción de noradrenalina a partir de las terminaciones de los nervios simpáticos. El fármaco es transportado a través de la membrana nerviosa simpática por el mismo mecanismo que transporta la

noradrenalina, una vez dentro, el fármaco la reemplaza. Debido a esta sustitución el fármaco agota de manera gradual las reservas de noradrenalina en las terminaciones nerviosas.

Se cree que la inhibición de la noradrenalina es debido a las propiedades de la guanetidina como anestésico local sobre las terminaciones nerviosas simpáticas, ya que en ocasiones presenta un bloqueo local de la actividad eléctrica de la membrana en las terminaciones nerviosas, debido a que estas últimas captan específicamente y concentran el medicamento.

La guanetidina presenta interacciones con aquellos fármacos que bloqueen el proceso de captación de catecolaminas o desplazan a las de la terminal nerviosa, ya que estos inhiben su acción antihipertensiva. Dentro de estos fármacos se incluyen los antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, anfetaminas, cocaína y fenoxibenzamina.

La acción hipotensora de la guanetidina se debe al inicio del tratamiento se relaciona con la disminución del gasto cardíaco, debido a la bradicardia y la relajación de los vasos de capacitancia. Con terapia a largo plazo se disminuye de igual forma la RV.

- **Efectos adversos**

Dentro de estos efectos tenemos hipotensión postural sintomática e hipotensión posterior al ejercicio, pudiendo producir una caída peligrosa del flujo sanguíneo a corazón y cerebro. La simpaticolisis puede relacionarse con eyaculación retardada o retrograda, de manera común este fármaco provoca diarrea, debido a que aumenta la motilidad gastrointestinal.

Este Principio activo está contraindicado a pacientes que presenten feocromocitoma, ya que puede provocar crisis hipertensivas, debido a la liberación de catecolaminas.

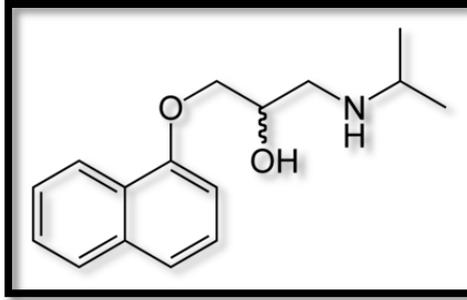
#### 2.8.2.2.4. Antagonistas de los receptores adrenérgicos <sup>(8)(15)(28)</sup>

Estos son fármacos que antagonizan las catecolaminas en los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos. Se ha demostrado que los  $\beta$  bloqueadores reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, y presenta grandes beneficios en el tratamiento de la HTA en estos pacientes.

- **Propranolol**

Fue el primer fármaco de este tipo que se demostró eficaz para el tratamiento de la HTA leve a moderada y de la cardiopatía isquémica.

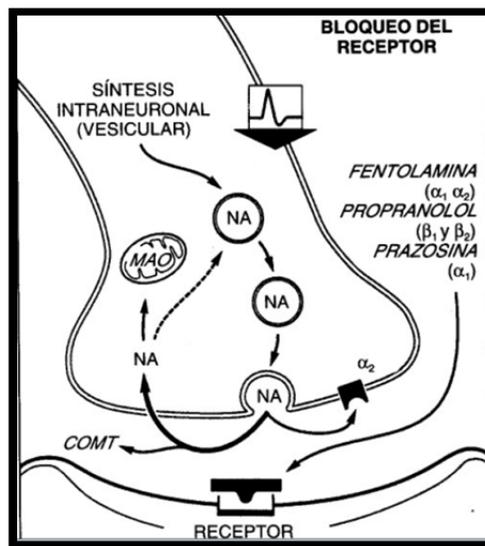
En la hipertensión severa, es útil para prevenir la taquicardia refleja, la cual suele resultar del tratamiento con vasodilatadores directos.



**Figura 23.** Estructura Química del propranolol.

- **Mecanismo de acción**

Este fármaco es un bloqueador no selectivo de los receptores  $\beta$  adrenérgicos en el cerebro, riñones y neuronas adrenérgicas periféricas. Disminuye la presión arterial como resultado de una disminución del GC. Inhibe la estimulación de la producción de renina por catecolaminas. Es probable que el efecto del propranolol se deba en parte a la depresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los  $\beta$  bloqueadores podrían actuar también antes de su unión con los receptores  $\beta$  adrenérgicos presinápticos periféricos para disminuir la actividad nerviosa simpática vasoconstrictora.



**Figura 24.** Mecanismo de acción de la Fentolamina, Propranolol y Prazosina.

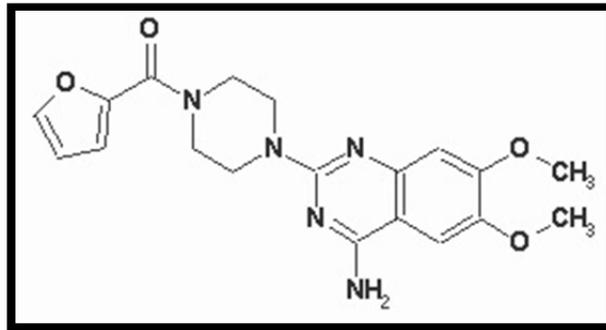
- **Efectos adversos**

Los más graves se presentan cuando se suspende su administración de manera abrupta, algunos pacientes presentan síndrome de supresión manifestado por nerviosismo, taquicardia, mayor intensidad de la angina aumento de la presión arterial. Se tiene conocimiento que en algunos pacientes se ha presentado infarto al miocardio.

- **Prazosina**

Produce su efecto debido al bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  en arteriolas y en las vénulas. La selectividad por los receptores  $\alpha_1$  representa un mayor beneficio al provocar menores efectos adversos en comparación de otros bloqueadores  $\alpha$  adrenérgicos, ya que permite a la noradrenalina ejercer una retroalimentación negativa sin oposición en su propia liberación.

Los bloqueadores  $\alpha$  adrenérgicos reducen la presión arterial mediante la dilatación tanto de los vasos de resistencia como de los vasos de capacitancia.



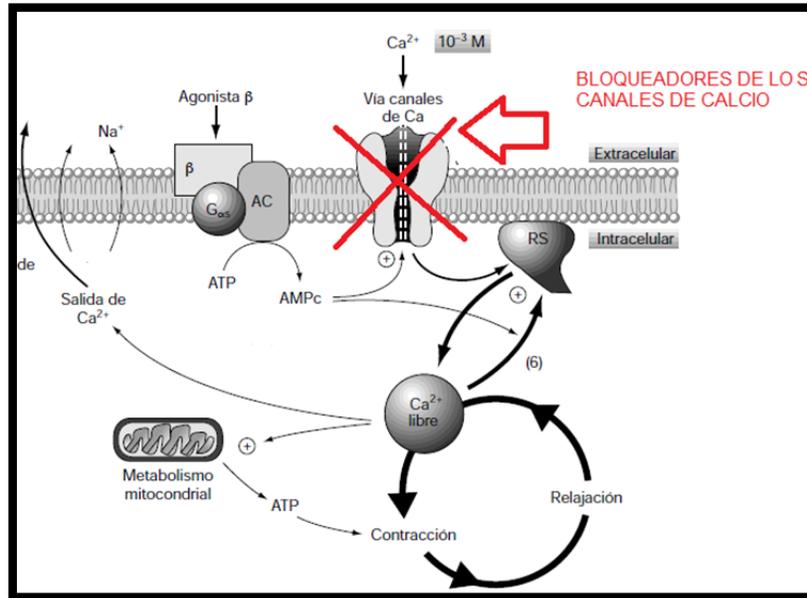
**Figura 25.** Estructura Química de la Prazosina

Este fármaco se debe de administrar conjuntamente con un diurético ya que provoca retención de líquidos, de la misma forma es recomendable administrarse con otros agentes, como bloqueadores  $\beta$ .

### 2.8.2.3. Antagonistas de los canales de calcio <sup>(8)(13)(25)(28)</sup>

Los antagonistas del calcio inhiben el flujo de calcio en el músculo cardiaco y en el músculo liso arterial, además de ser utilizados en el tratamiento de hipertensión también son utilizados por sus efectos antiarrítmicos y antianginosos. La interferencia ocasiona vasodilatación principalmente de las arteriolas periféricas provocando la reducción de la presión arterial.

Los antagonistas del calcio constan de dos subclases, los que tienen acciones depresoras adicionales al corazón y los más nuevos que solo producen vasodilatación.



**Figura 26.** Mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales de calcio

Son más apropiados los bloqueadores de calcio de liberación sostenida o los bloqueadores de calcio con vida media prolongada para un control sostenido de la presión arterial y para el tratamiento de la hipertensión crónica.

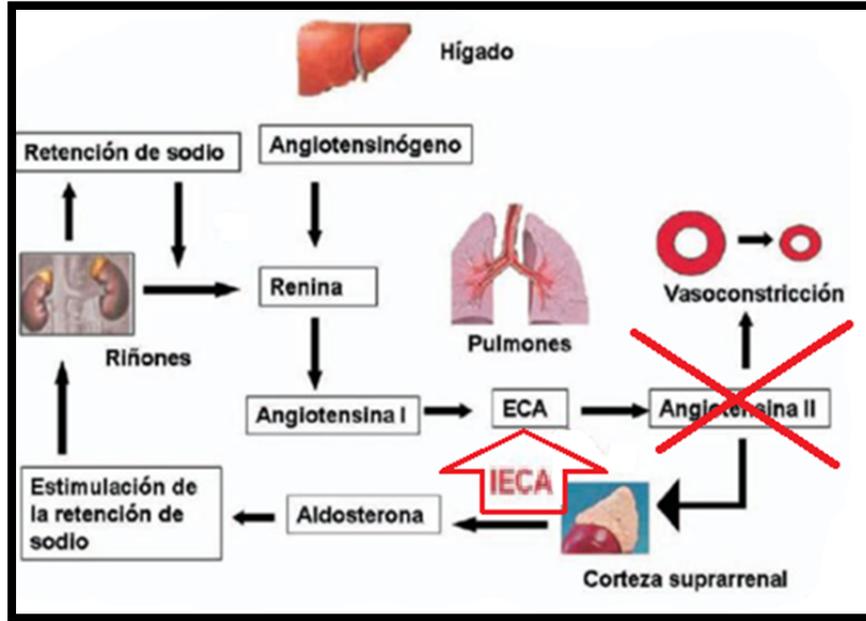
#### 2.8.2.4. Inhibidores de la Angiotensina <sup>(15)</sup>

Este tipo de fármacos son utilizados de manera conjunta con bloqueadores adrenérgicos principalmente en pacientes con hipertensión y renina alta ya que responden de manera muy adecuada a la administración de bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos los cuales disminuyen la actividad de la renina plasmática y de los inhibidores de angiotensina, lo que apoya la participación de un exceso de renina y angiotensina en estas personas.

#### 2.8.2.5. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

El representante de este tipo de fármacos es el captopril, estos fármacos reducen la resistencia vascular y el volumen sanguíneo.

Su principal efecto como su nombre lo indica consiste en inhibir a la ECA (enzima convertidora peptidil dipeptidasa) provocando así la reducción de la formación de angiotensina II, la cual proviene de la hidrólisis de la angiotensina I, como se mencionó con anterioridad la angiotensina II es un poderoso vasoconstrictor, por lo que su disminución provoca vasodilatación lo que da como resultado la disminución de la presión arterial al disminuir la RV. Además tiene otro efecto el cual consiste en incrementar el flujo sanguíneo renal, lo que es un efecto deseable. <sup>(8)(13)(18)(24)</sup>



**Figura 27.** Mecanismo de acción de los IECA.

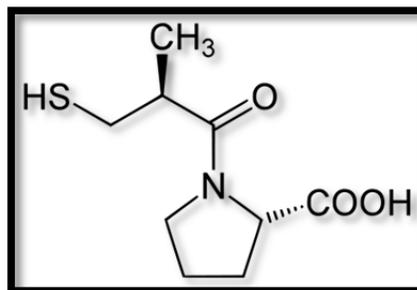
Muchos de los inhibidores de la ECA son profármacos, es decir se convierten en fármacos activos por hidrólisis, en especial en el hígado, otra característica es que son de acción prolongada.<sup>(15)</sup>

Estos agentes antihipertensivos no dan por resultados una estimulación simpática, y pueden utilizarse con seguridad en personas con cardiopatía isquémica.

Los inhibidores de la ECA tienen un uso particularmente útil en pacientes en tratamiento con nefropatía diabética, porque reducen la proteinuria y estabilizan el funcionamiento renal. Estos beneficios tal vez son resultado de mejoría en la hemodinámica intrarrenal, con disminución en la resistencia arterial glomerular y descenso resultante en la presión capilar intraglomerular.<sup>(15)</sup>

- **Captopril**

La actividad hipotensiva del captopril resulta de una acción inhibitoria sobre el sistema renina-angiotensina y una acción estimulante sobre el sistema caliceína-cinina.



**Figura 28.** Estructura Química del Captopril

- **Efectos adversos** <sup>(13)(15)(28)</sup>

Después del uso de inhibidores de la ECA se puede presentar hipotensión severa en pacientes hipovolemicos debido a diuréticos, restricción de sal o perdida de líquidos gastrointestinales

Entre los efectos adversos que tiene en general los IECA se encuentran la insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia, tos seca, angionema, cefalea, mareo, alteraciones gastrointestinales y exantema. El captopril además reporta perdida de la sensación del gusto, tos, angioedema de rostro y la cavidad bucal. En pacientes con insuficiencia renal, puede provocar neutropenia o protenuria.

En pacientes con insuficiencia renal o diabetes se puede presentar en lugar de la hipopotasemia, una hiperpotasemia.

El uso de inhibidores de la ECA esta contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de hipotensión fetal, anuria e insuficiencia renal, que en algunos casos se relaciona con insuficiencia renal y muerte.

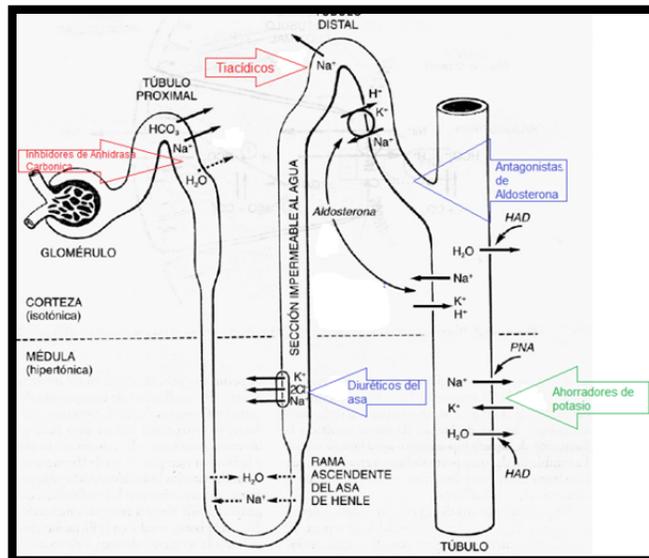
Las interacciones farmacológicas importantes ocurren con complementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, que pueden originar hiperpotasemia. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden afectar los efectos hipotensores de los inhibidores de la ECA bloqueando la vasodilatación mediada por bradicina.

#### 2.8.2.5. Diuréticos

Las tiacidas y los tiacidicos son los diuréticos más utilizados para el control de la HTA, estos actúan directamente en los muros de los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración de sodio. Esta reducción de sodio disminuye la capacidad que tienen la norepinefrina, la epinefrina y otros vasoconstrictores. Estos fármacos reducen la PA al disminuir el sodio del cuerpo y el volumen sanguíneo. Los diuréticos son eficaces para reducir la PA 10 a 15 mm Hg en la mayoría de los pacientes, los diuréticos solos con frecuencia son utilizados en el tratamiento de la HTA de leve a moderada. En casos graves de HTA los diuréticos son útiles combinados con simpáoliticos y vasodilatadores <sup>(13)(15)(28)</sup>

- **Mecanismo de acción**

Los diuréticos reducen la presión arterial principalmente al disminuir las reservas de sodio en el cuerpo. Al principio, los diuréticos reducen la presión arterial disminuyendo el volumen sanguíneo y el GC sin embargo la RV puede aumentar. Después de un periodo de uno a dos meses de tratamiento el GC se normaliza y la RV disminuye.



**Figura 29.** Diuréticos y sus sitios de acción en la nefrona. <sup>(28)</sup>

Se piensa que el sodio contribuye a la RV aumentando la rigidez de los vasos y la reactividad neural, posiblemente relacionado con mayor intercambio de sodio y calcio, y consecuentemente, incremento del calcio intravascular. Por lo que se utiliza en terapias combinadas como se menciono anteriormente con la finalidad de controlar la tendencia a la retención de sodio causada por otros fármacos.

- **Selección de diuréticos** <sup>(15)</sup>

Los diuréticos tiacídicos son adecuados para la mayoría de los paciente con HTA leve a moderada y funcionamiento cardiaco y renal normal. En la HTA grave son necesarios diuréticos más potentes, cuando se utilizan múltiples fármacos con capacidades retenedoras de sodio, en caso de insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o cirrosis, cuando es notable la retención de sodio.

Los diuréticos ahorradores de potasio son útiles para evitar la disminución excesiva de potasio, especialmente para aquellos pacientes en tratamiento con digitalicos. Particularmente los antagonistas

Algunos diuréticos tienen efectos vasodilatadores directos, además de su acción diurética. Como consecuencia de la vasodilatación, el gasto cardiaco permanece sin cambios o aumenta ligeramente.

- **Efectos adversos** <sup>(15)(28)</sup>

Son los ocasionados por la pérdida excesiva de agua, sodio y potasio lo cual tiene por resultado deshidratación, fatiga y debilidad muscular. Estos principios activos interfieren con la eliminación de acido úrico, provocando en algunos pacientes un padecimiento conocido como gota. Además de que algunos diuréticos interfieren también con la acción de la insulina pudiendo provocar hiperglucemia.

En la mayoría de los diuréticos tenemos la depleción de potasio, excepto aquellos que tienen propiedades ahorradoras de este elemento, hecho que se ve aumentado en pacientes que ingieren digitalicos, arritmias crónicas o con infarto agudo del miocardio o disfunción de ventrículo izquierdo. La pérdida de potasio esta

acoplada con la resorción de sodio, por lo que la disminución de su consumo en la dieta ayudara a la reducción de este efecto. En el caso de los diuréticos ahorradores de potasio estos tienden a producir hiperpotasemia, principalmente en pacientes con insuficiencia renal, en aquellos que toman inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina.

De igual forma algunos diuréticos pueden provocar la depleción de magnesio, alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones de lípidos en sangre.

### 2.8.3. Terapia Conjunta de Antihipertensivos

Para el tratamiento de la HTA leve la terapia farmacológica puede ser con la administración de un solo medicamento. Sin embargo muchas veces la administración de un solo fármaco no es suficiente para normalizar la presión arterial, por lo que se requiere de la administración de dos o más antihipertensivos con distintos sitios de acción para reducir eficazmente la presión arterial al mismo tiempo que se minimiza la toxicidad. <sup>(15)(25)</sup>

Los diuréticos, los simpáto líticos, los IECA, vasodilatadores y los bloqueadores de los canales de calcio han mostrado reducir las complicaciones y la mortalidad, y se recomiendan para la terapia inicial en dichos pacientes. <sup>(13)</sup>

La presencia de enfermedades concomitantes debe de influir en la elección de fármacos antihipertensivos, ya que dos enfermedades se pueden tratar con el uso de un solo medicamento. <sup>(13)(15)</sup>

Además del incumplimiento de la medicación, las causas de falta de respuesta del tratamiento farmacológico incluyen ingestión excesiva de sodio y tratamiento diurético inadecuado con volumen de sangre excesivo, y el uso de medicamentos como antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos, exceso de cafeína y anticonceptivos orales. <sup>(15)</sup>

### 2.9. Changrolina como agente antiarrítmico

En el año de 1970 un grupo de investigación en la república de China mientras que examinaban las propiedades contra la malaria de derivados de la Febrifugina, notaron que durante los ensayos clínicos la changrolina era efectiva como agente antiarrítmico, por lo que llevaron a cabo el estudio de la changrolina como un antiarrítmico efectivo. Esta molécula presentaba una diferencia estructural con los antiarrítmicos comúnmente conocidos hasta ese momento. Para el análisis de la actividad biológica dividieron la estructura en tres regiones: en la primera denominada heteroatómica consiste en la estructura de la quiazolona, la segunda llamada aromática y la tercera reconocida como la región de unión entre las dos anteriores. Su investigación consistió en el modificar sistemáticamente cada una de ellas para determinar que parte de la molécula era necesaria para mostrar actividad antiarrítmica. <sup>(5)(23)</sup>

Las conclusiones obtenidas fueron: en la región I la quinazolina puede reemplazarse por una gran variedad de heterociclos sin perder la actividad antiarrítmica. En la II el esqueleto de 2,6-bis(pirolidin-1-il-metil) fenol tetrasustituido presento la mejor actividad y sin este la actividad es nula. Por último en la región III si se incluyen grupos carbonilo la actividad aumenta y la toxicidad disminuye. <sup>(5)(23)</sup>

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

Un puente de hidrogeno intramolecular entre el grupo hidroxilo del fenol y el nitrógeno no protonado de uno de los anillo pirrolidínicos lo que proporción una estabilidad a la molécula y le permite actuar como monoamina, característica que se encontró en otros antiarrítmicos como la disopiramida.<sup>(5)(23)</sup>

Este tipo de agentes cardiovasculares como entidades individuales pueden ser aplicados como antiarrítmicos, vasodilatadores y como medicamentos antihipertensivos.<sup>(5)(23)</sup>

## 2.10. Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos

De acuerdo a lo mencionado en la introducción, la obtención de estos compuesto se fundamenta en la reacción química entre un fenol sustituido, un formaldehido más una molécula de morfina, tiomorfinina o piperidina con lo cual se obtiene una serie de compuestos con la clave LQM estudiados en el presente trabajo (ANEXO IV, Figura 30).<sup>(5)(23)</sup>

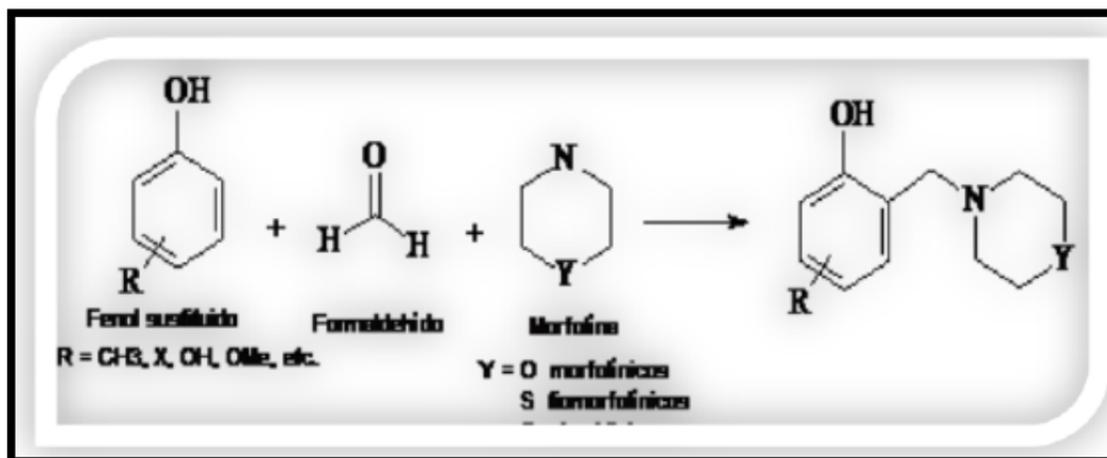


Figura 30. Obtención de compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos<sup>(29)</sup>

### 3. Objetivos

#### 3.1. Objetivo General

- Realizar la valoración *in vitro* de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM343, en presencia de un agente vasoconstrictor (noradrenalina) para comprobar así su efecto vasodilatador sobre el músculo liso de la aorta de rata hipertensa espontánea (SHR)

#### 3.2. Objetivos Particulares

- Determinar el posible mecanismo de acción de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, el piperidínico LQM336, el dipiperidínico LQM345, el morfolínico LQM304 y el ditiomorfolínico LQM343, dependiendo de los resultados obtenidos de las curvas concentración-respuesta en presencia de la NA.
- Instruirse en el uso del software ACQ ACKNOWLEDGE versión 8.1 para la obtención de las tensiones obtenidas en el modelo *in vitro* en presencia y ausencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, el piperidínico LQM336, el dipiperidínico LQM345, el morfolínico LQM304 y el ditiomorfolínico LQM343, para realizar las curvas concentración-respuesta.
- Determinar, mediante el método de doble recíproca, las constantes de afinidad (KD) de NA en presencia y ausencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, el piperidínico LQM336, el dipiperidínico LQM345, el morfolínico LQM304 y el ditiomorfolínico LQM343.
- Determinar el tipo de antagonismo que presentan los compuestos dimorfolínicos LQM 302, 309, 313,314, el piperidínico LQM 336, el dipiperidínico LQM 345, el morfolínico LQM 304 y el ditiomorfolínico LQM 343 mediante la interpretación de las KD obtenidas a través del método de las dobles recíproca.
- Aplicar técnicas estadísticas a los resultados obtenidos durante la experimentación, utilizando los programas apropiados, con la finalidad de determinar si existe una disminución significativa de la tensión producida por la presencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, el piperidínico LQM336, el dipiperidínico LQM345, el morfolínico LQM304 y el ditiomorfolínico LQM343.

### 4. Hipótesis

Se sabe que los compuestos a evaluar han presentado efecto hipotensor y antihipertensivo por lo que si aplicamos un modelo *in vitro* con aorta de rata SHR y se realizan curvas concentración-respuesta a la noradrenalina en presencia y ausencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, el piperidínico LQM336, el dipiperidínico LQM345, el morfolínico LQM304 y el ditiomorfolínico LQM343 entonces podremos determinar por medio de curvas concentración respuesta y la obtención de las KD el efecto vasodilatador, su probable mecanismo de acción y el tipo de antagonismo al efecto vasoconstrictor.

## 5. Desarrollo experimental

### 5.1. Materiales, reactivos y equipos

#### Materiales

- |     |                                |     |                             |
|-----|--------------------------------|-----|-----------------------------|
| 6.  | Piseta                         | 15. | Hilo seda 4/0               |
| 7.  | Microespátula                  | 16. | Anillos y ganchos metálicos |
| 8.  | espátula                       | 17. | Cajas petri                 |
| 9.  | Matraz aforado de 2L           | 18. | Estuche de disección        |
| 10. | Vaso de precipitados de 250 mL | 19. | Gasas                       |
| 11. | Barra magnética                | 20. | Tijeras pequeñas            |
| 12. | Viales ambar                   | 21. | Jeringa de 1mL              |
| 13. | Micropipeta de 100µL           | 22. | Canastilla para animales    |
| 14. | Micropipeta de 1000 µL         |     |                             |

#### Equipos

- Equipo de estudio *in vitro* con cámaras para tejido aislado
- Termómetro Widder<sup>®</sup> (-20 a +110°C)
- Computadora integrada al equipo *in vitro*
- Agitadores magnéticos con calentador IKA\_ RH basic KT/C)
- Balanza granataria para animales (OHAUS<sup>®</sup> 0.1-2610g)
- Balanza analítica (Sartorius<sup>®</sup>, BL60S 0.1mg-60g)

#### Material biológico

- 40 ratas Wistar SHR macho de 9 a 11 meses con un peso promedio de 220-400g

#### Reactivos y Soluciones

- Carbógeno (PRAXAIR: 95% O<sub>2</sub> y 5%CO<sub>2</sub>)
- Pentobarbital Sódico de uso veterinario (0.063g/mL)
- Ácido clorhídrico HCl (0.01N)
- Noradrenalina

#### Solución Krebs

- Cloruro de Sodio RA
- Dextrosa Anhidra RA
- Bicarbonato de Sodio RA
- Cloruro de Potasio RA
- Sulfato de Magnesio RA
- Fosfato de Potasio monobásico RA
- Cloruro de Calcio RA
- EDTA Sodio, Calcio RA

## Compuestos LQM a evaluar

- Los dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314
- El piperidínico LQM336
- El dipiperidínico LQM345
- El morfolínico LQM304
- El ditiomorfolínico LQM343

## Software

- EXEL
- ACQ 381 KNOWELEDGE versión 8.1

## 5.2. Metodología

### 5.2.1. Preparación de la solución Krebs

Se pesó en balanza analítica la cantidad correspondiente de cada una de las sales (tabla.1 Reactivos utilizados en la preparación de la solución Krebs), posteriormente estas se disolvieron de manera individual en un vaso de precipitados con agua destilada, utilizando un agitador magnético, dejando al final al cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ). Cada sal disuelta se adicionó en un matraz aforado de 2L, al que posteriormente se le había incorporado una cama de agua, el cual debía estar en constante agitación para evitar la precipitación de las sales. Finalmente se llevo a la marca de aforo con agua destilada.

**Tabla 4** Reactivos utilizados en la preparación de la solución Krebs

Reactivo	2L
NaCl	13.8g
Dextrosa	4.2g
NaHCO <sub>3</sub>	4.2g
KCl	0.7g
MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	0.58g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.32g
CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0.74g
Ca-Na-EDTA	0.02g

### 5.2.2. Obtención de la muestra

Se anestesió a la rata SHR macho con pentobarbital sódico con una dosis de 45mg/Kg vía intraperitoneal. Una vez realizado lo anterior se dejaron expuestos y visibles los órganos internos correspondientes a la cavidad

torácica de la rata mediante la realización de un corte transversal en dicha área. Posteriormente se retiró el corazón y los pulmones con la finalidad de dejar visible la aorta la cual se extrajo con la ayuda de unas pinzas y unas tijeras de disección.

La aorta extraída se dividió en dos secciones, la sección torácica y la sección abdominal, las cuales se colocaron en una caja petri con solución Krebs a una temperatura de 37 °C alimentada con carbógeno por medio de burbujeo constante. Posteriormente se limpió la aorta retirando todo el tejido conjuntivo, una vez limpia se dividió en segmentos de aproximadamente 3mm.

### 5.2.3. Montaje de los anillos de aorta

Primeramente se encendió el equipo, se llenó con solución Krebs el matraz enchaquetado que alimenta a todo el equipo de tejido aislado, una vez realizado esto, se prosiguió a enjuagar tres veces cada una de las cámaras, para después ajustar el volumen dejándolo aproximadamente en 10 mL, posteriormente se introdujo la manguera de burbujeo de carbógeno en el matraz enchaquetado.

Se ajustó la temperatura a 37 °C y se inició el burbujeo constante del carbógeno en cada una de las cámaras.

Posteriormente un gancho metálico se sujetó con hilo seda 4/0, en este gancho se colocó un anillo de aorta, el hilo se sujetó al transductor de tensión y un segundo anillo metálico se colocó sujetando la parte inferior de la aorta en el brazo de la cámara de tejido aislado de tal manera que la aorta quedó sujeta por ambos ganchos de manera vertical.

El procedimiento anterior se realizó para cada anillo de aorta que se montó, tres anillos de aorta de la sección abdominal y tres anillos de la sección torácica, los cuales se montaron en el equipo de manera intercalada.

Para todos los anillos de aorta montados se ajustó la tensión a 3 g, para posteriormente estabilizar las muestras con lavados cada 15 minutos durante una hora.

### 5.2.4. Preparación de la Curva Concentración- Respuesta a la Noradrenalina (NA) en ausencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM1343

Se realizaron los cálculos necesarios para preparar 2 mL de la solución de NA de concentración  $1 \times 10^{-3}$ , posteriormente se pesó la cantidad requerida en la balanza analítica y se adicionaron dos mL de solución Krebs con la micropipeta, a partir de esta concentración se realizaron diluciones de 0.2 mL a los cuales se les adicionaba 1.8 mL de solución Krebs con la finalidad de obtener concentraciones de  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-8}$ ,  $1 \times 10^{-9}$ ,  $1 \times 10^{-10}$ ,  $1 \times 10^{-11}$ .

Terminando la estabilización mencionada en el punto final del montaje, se añadió a cada cámara 0.1 mL de la solución de noradrenalina  $1 \times 10^{-11}$  y se esperó el tiempo necesario para que se alcanzara el efecto máximo, se procedió de la misma manera con las demás concentraciones de forma ascendente.

Al término de la curva de NA, se realizaron tres lavados cada quince minutos en cada una de las cámaras con el fin de eliminar la noradrenalina presente, durante 45 minutos, para posteriormente calibrar la tensión a 0 g posteriormente se llevó nuevamente a 3 g utilizando los tornillos.

Posteriormente se realizaron 3 lavados más con una frecuencia entre ellos de 15 minutos.

Al finalizar los lavados se procedió a la realización de las curvas concentración- respuesta a la Noradrenalina en presencia de cada uno de los compuestos LQM 300s.

5.2.5. Preparación de la Curva Concentración- Respuesta a la NA en presencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM343.

Se pesó en balanza analítica la cantidad necesaria de cada compuesto para poder obtener una concentración de  $10^{-5}M$ , en un volumen final de 1mL en solución Krebs, utilizando para este fin una micropipeta de 1mL. Todos los compuestos evaluados fueron disueltos con la cantidad mínima necesaria (menos de 0.4mL) de HCL 0.01N utilizando para medir este volumen una micropipeta de 0.1 mL.

Posteriormente se adicionó a cada cámara 0.1 mL del compuesto a evaluar y se incubó durante treinta minutos. Finalmente se realizó una segunda curva de NA, de la misma forma como se realizó en el apartado anterior.

Se midió la contracción provocada por dicho agente y se registró en el programa ACQ381 Aknowledge. Después se evaluaron los resultados experimentales obtenidos, aplicando los análisis estadísticos para determinar la significancia de los efectos farmacológicos.

## 6. Resultados

Los resultados se adquirieron a partir de datos obtenidos del programa ACQ 381 KNOWELEDGE versión 8.1, los cuales provenían de la realización de curvas concentración respuesta a la NA en presencia y ausencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM343, en porción abdominal y torácica de aorta de rata SHR.

A estos resultados se les realizó un análisis estadístico (ANOVA) esto con la finalidad de establecer la existencia de una diferencia significativa entre los efectos provocados por la NA y por aquellos producidos por esta misma en presencia de los compuestos ya mencionados (Tabla 5). Una vez establecida esta diferencia se realizó el método de doble recíproca para identificar el tipo de antagonismo que se lleva a cabo, lo que se puede observar en las gráficas 1B-8B obteniendo además las KD (Tabla 6) y % de efecto (Tabla 7).

Los análisis de varianza correspondientes a cada uno de los compuestos se encuentran en el ANEXO III.

**Tabla 5.** Resultados generales de los análisis de varianza (ANOVA) para los compuestos LQM 300's evaluados en el presente trabajo.

COMPUESTO	PORCION TORACICA	PORCION ABDOMINAL
LQM302	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
LQM304	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
LQM309	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA
LQM313	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA
LQM314	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
LQM336	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA
LQM343	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA
LQM345	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA RESPUESTA

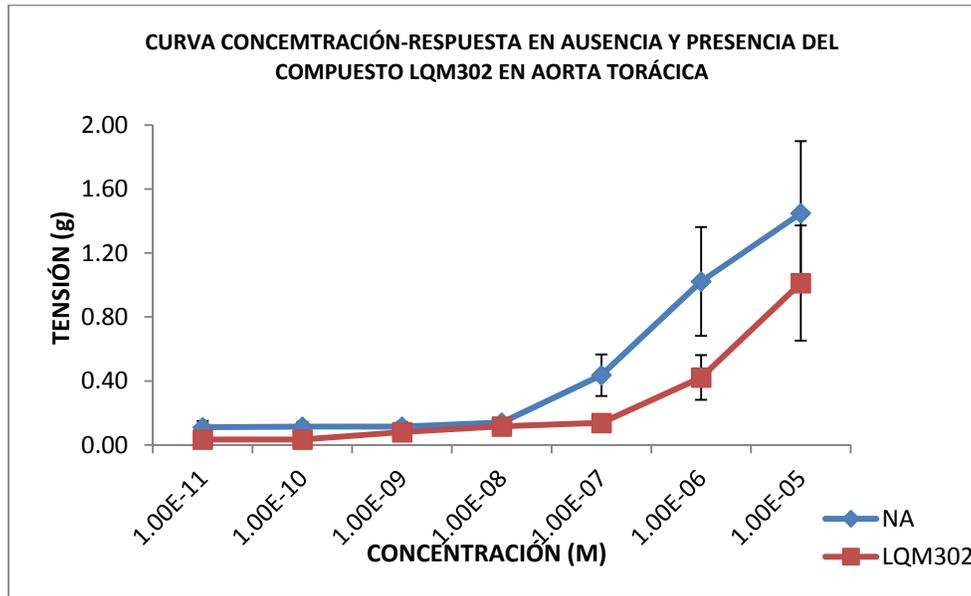
**Tabla 6.** KD para las diferentes porciones de aorta en ausencia y presencia de los compuestos LQM evaluados.

COMPUESTO	TORÁCICA		ABDOMINAL	
	KD NA 10 <sup>-11</sup> M	KD NA + LQM 10 <sup>-11</sup> M	KD NA 10 <sup>-11</sup> M	KD NA + LQM 10 <sup>-11</sup> M
LQM302	2.68	4.47	-----	-----
LQM304	2.81	1.18	-----	-----
LQM309	1.10	1.99	1.07	1.90
LQM313	1.36	1.39	0.93	1.0
LQM314	2.03	2.36	-----	-----
LQM336	1.05	1.18	0.96	1.04
LQM343	-----	-----	-----	-----
LQM345	-----	-----	8.73	8.29

**Tabla 7.** Efecto máximo obtenido en la curvas concentración respuesta a NA, en ausencia y presencia de los compuestos LQM evaluados.

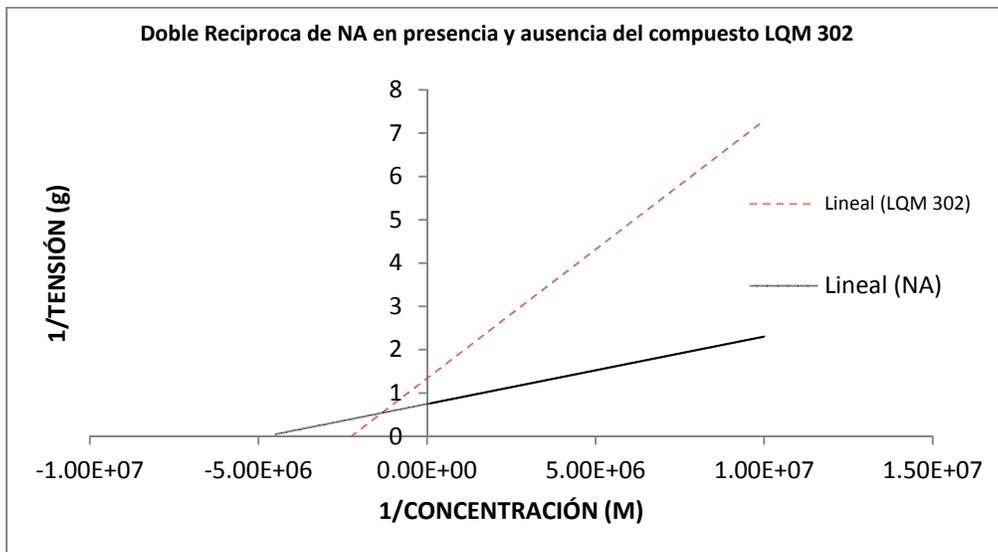
COMPUESTO	% E <sub>MAX</sub> aorta torácica	% E <sub>MAX</sub> aorta abdominal
NA	100	100
LQM302	55.97	-----
LQM304	53.39	-----
LQM309	90.18	58.90
LQM313	81.98	65.63
LQM314	66.28	-----
LQM336	83.90	76.94
LQM343	-----	-----
LQM345	-----	76.01

- LQM302



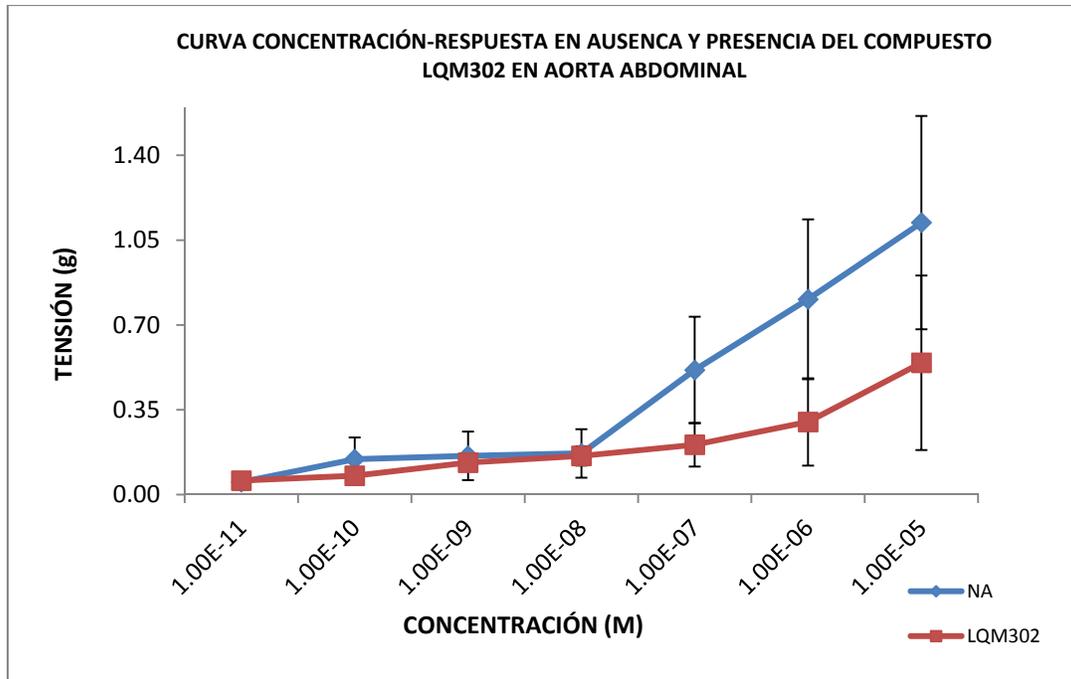
Gráfica A- 1. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM302 en aorta torácica.

Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM302, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 24, ANEXOIII).



Gráfica B- 1. Doble recíproca para la curva concentración-respuesta en aorta torácica a NA en ausencia y presencia del compuesto LQM302.

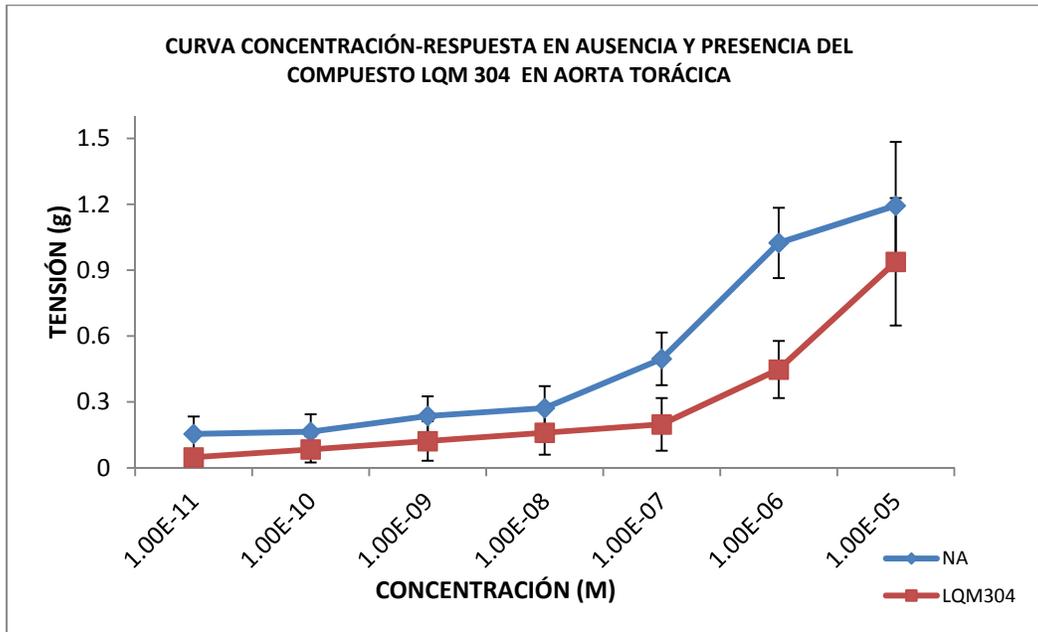
El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM302, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.



Gráfica A-2. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM302 en aorta Abdominal.

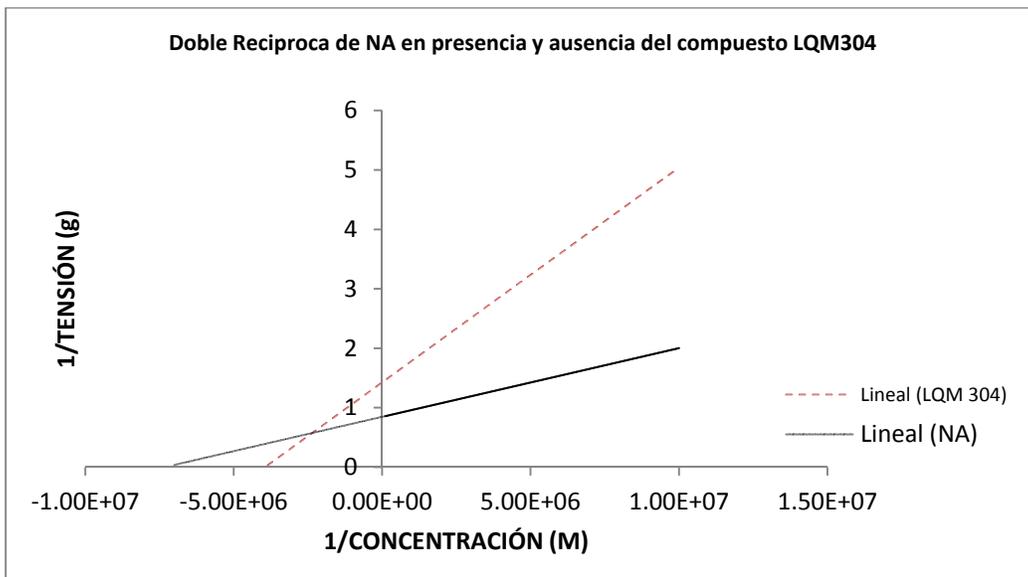
Se muestra un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes de NA en presencia y ausencia del compuesto LQM302, sin embargo en presencia del compuesto no se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 25, ANEXOIII).

- LQM304



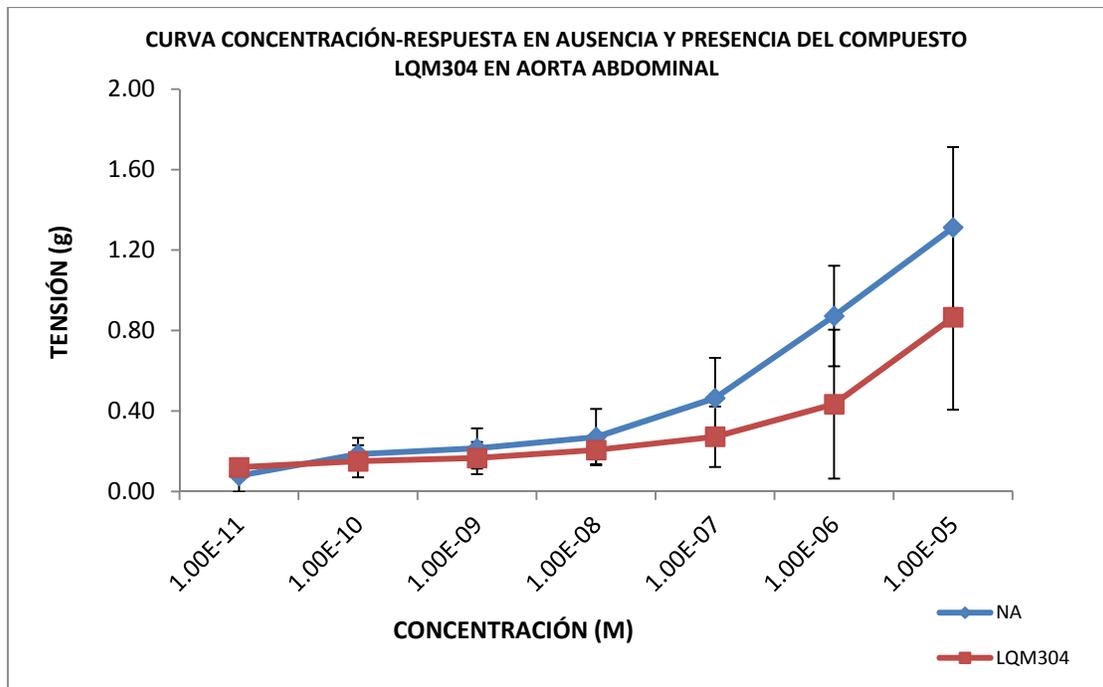
Gráfica A- 3. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM304 en aorta torácica.

Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM 304, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 26, ANEXOIII).



Gráfica B- 2. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM304.

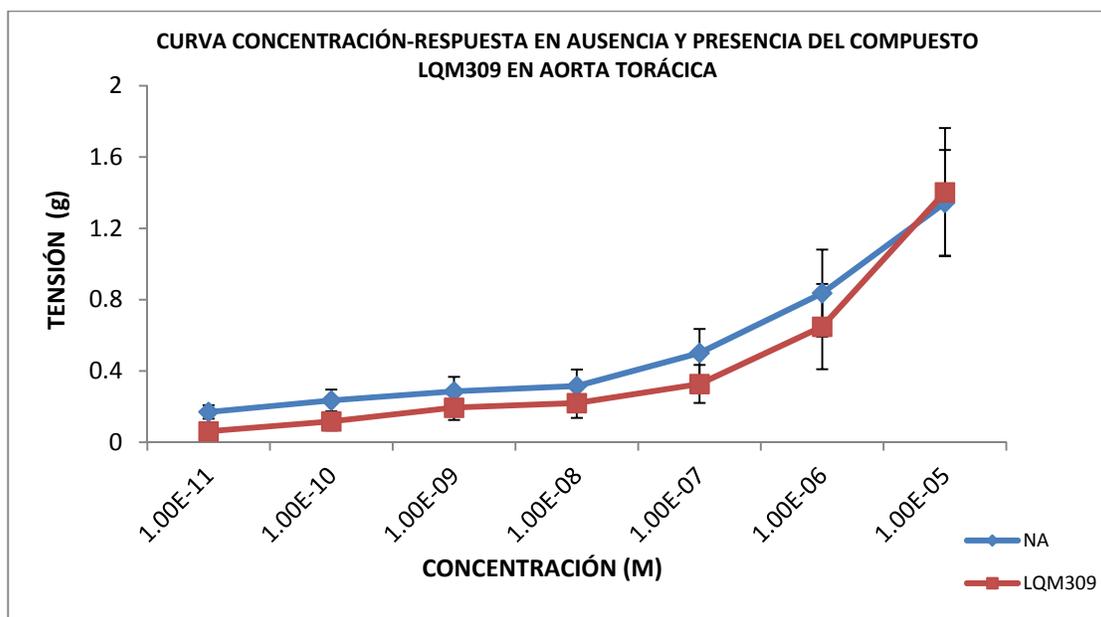
El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM 304, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.



Gráfica A- 4. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM304 en aorta Abdominal

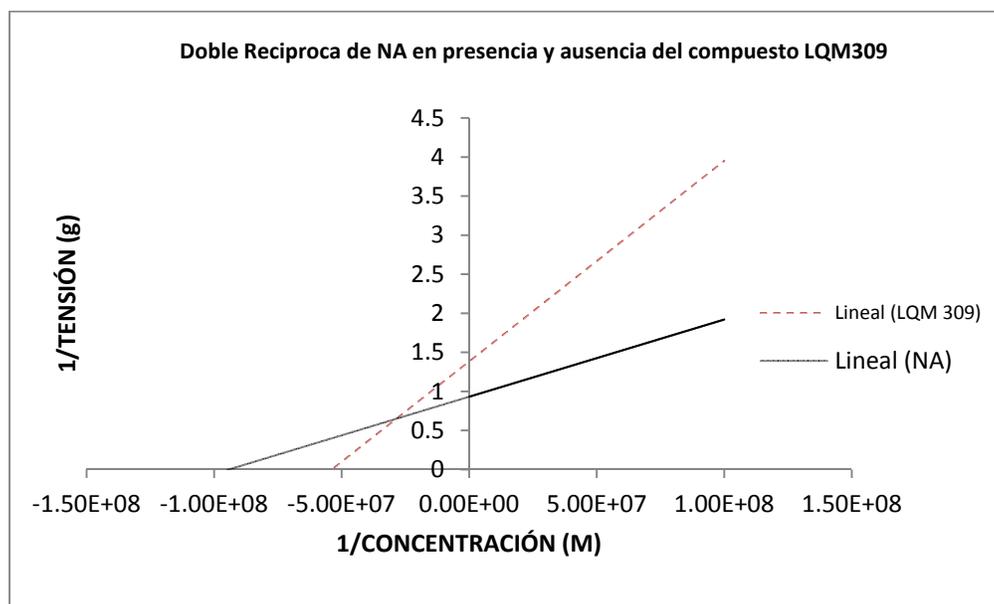
Se muestra un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes de NA en presencia y ausencia del compuesto LQM 304, sin embargo en presencia del compuesto LQM302 no se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 27, ANEXOIII).

- LQM309



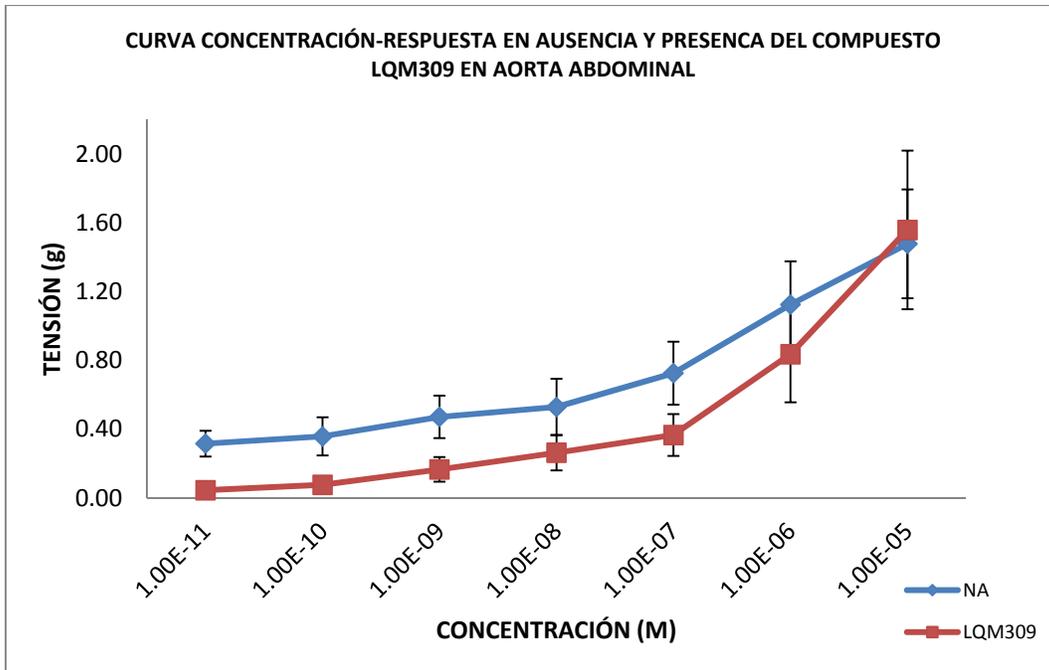
Gráfica A- 5. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM309 en aorta torácica.

Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM309, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 28, ANEXOIII).



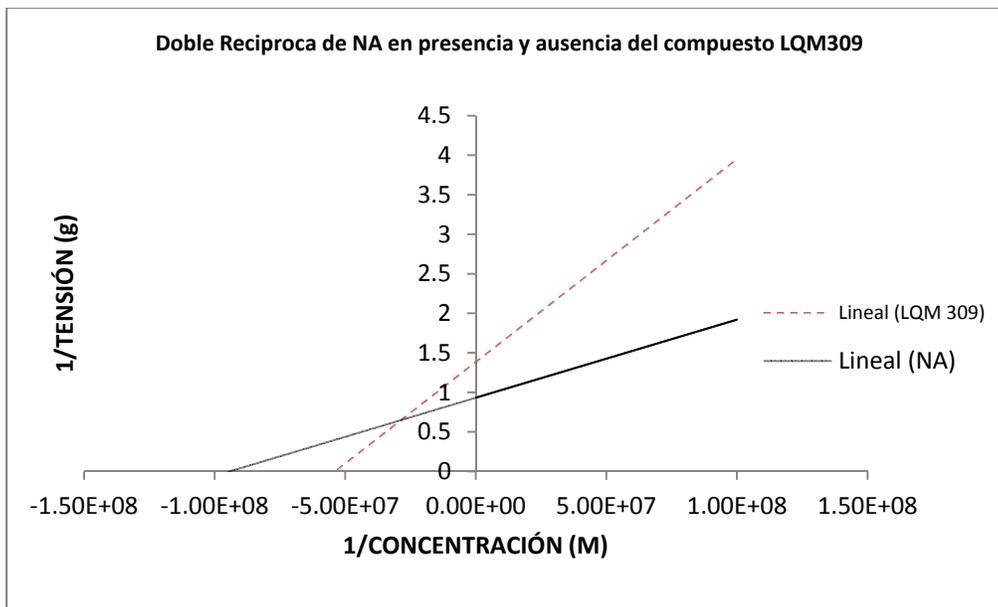
Gráfica B- 3. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM309.

El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM309 sin embargo se observa, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.



Gráfica A- 6. Curva Concentración-respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM309 en aorta Abdominal.

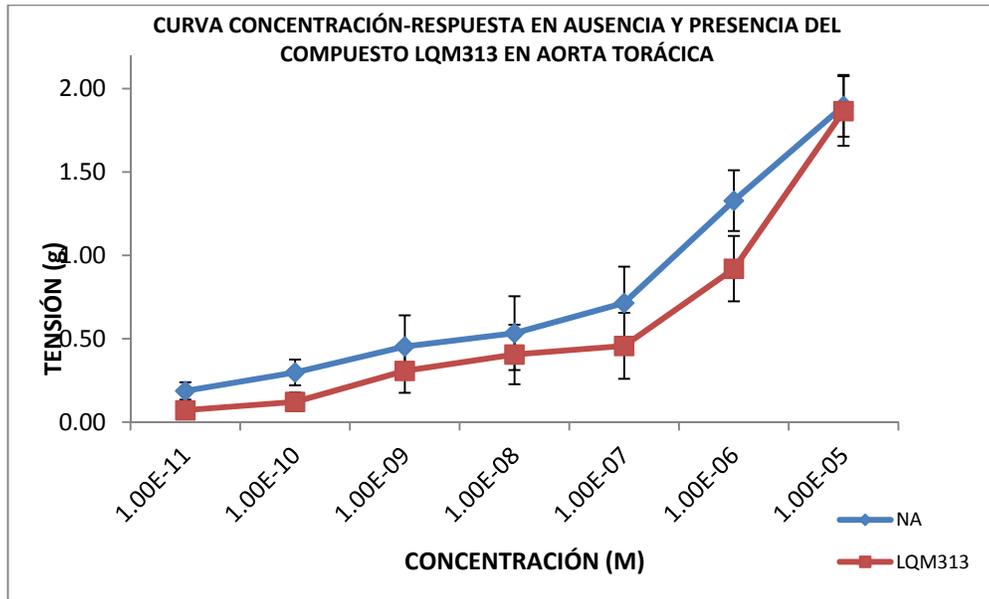
Se muestra un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes de NA en ausencia y presencia del compuesto LQM309, Se puede observar que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 29, ANEXOIII).



Gráfica B- 4. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM309.

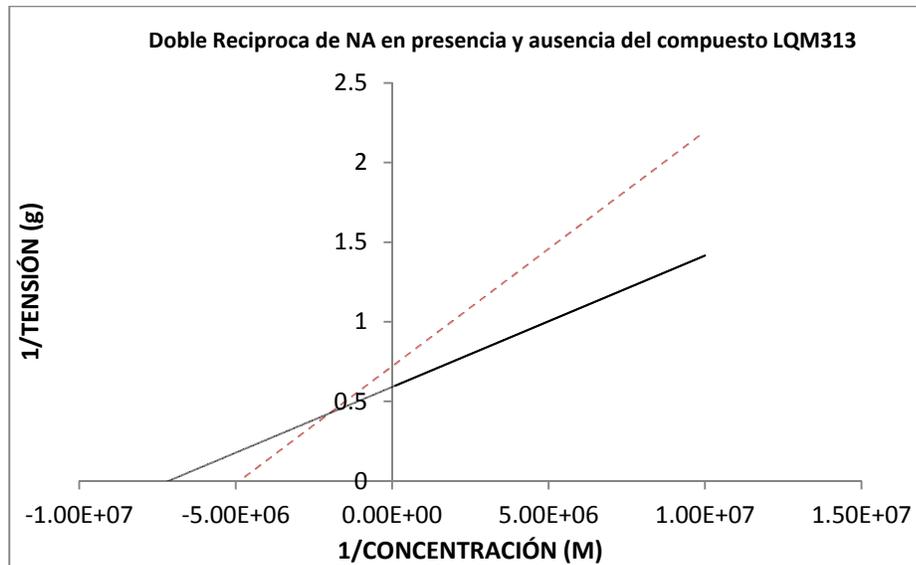
El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM309, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.

- LQM313



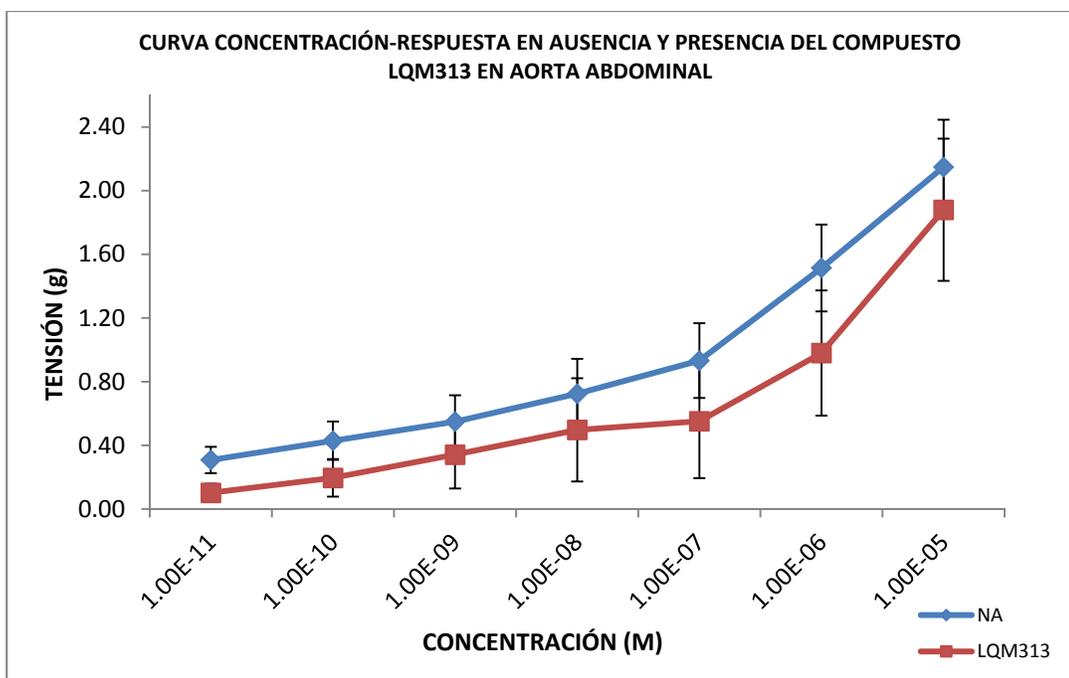
Gráfica A- 7. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM313 en aorta torácica.

Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM313, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 30, ANEXOIII).



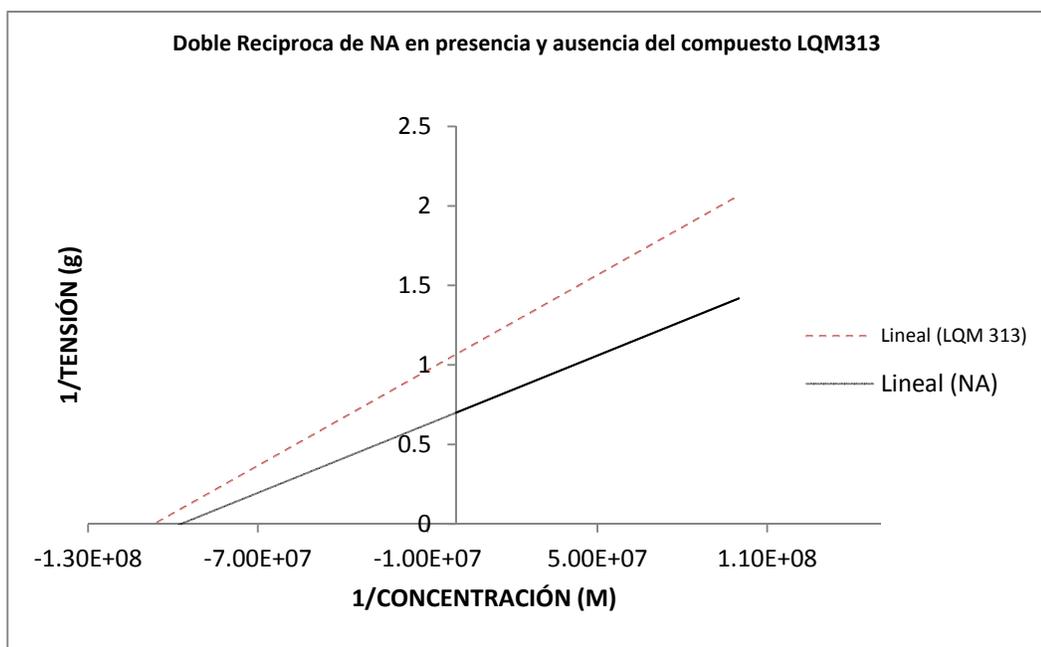
Gráfica B- 5. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta torácica en ausencia y presencia del compuesto LQM313.

El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM313, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.



Gráfica A- 8. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM313 en aorta Abdominal.

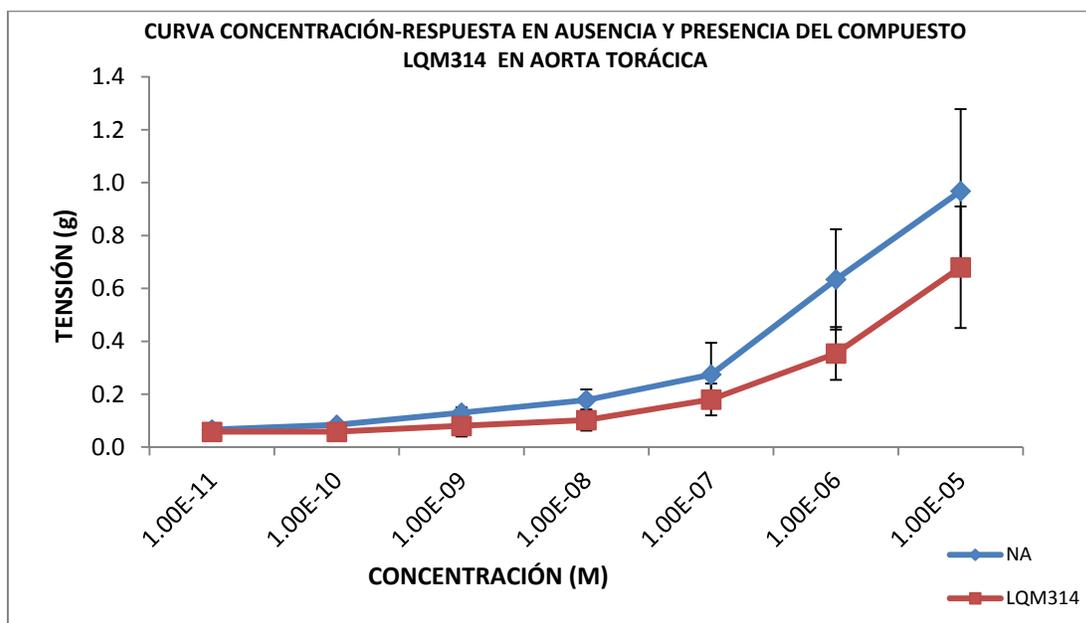
Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM313, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 31, ANEXOIII).



Gráfica B- 6. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM313.

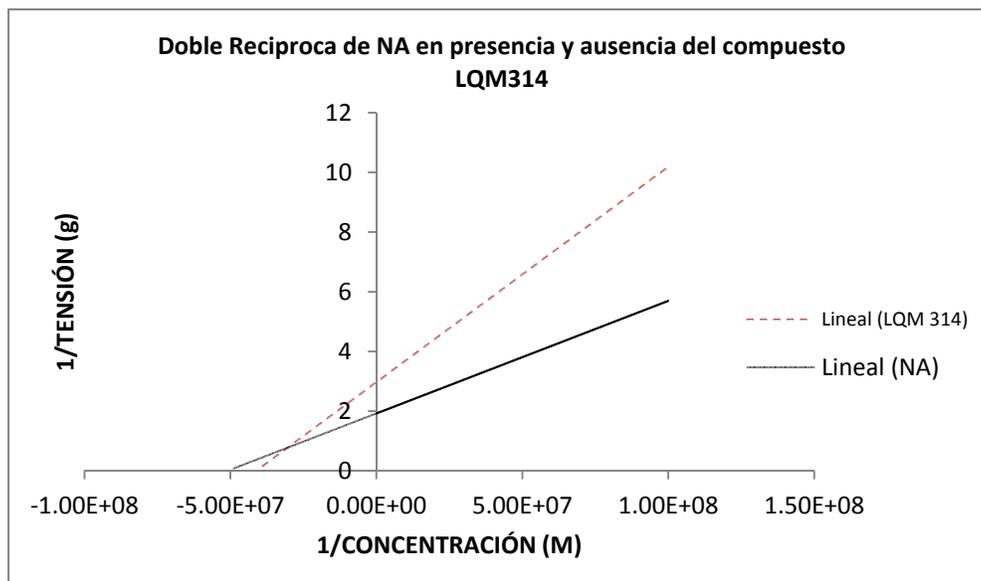
El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM313, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo

- LQM314



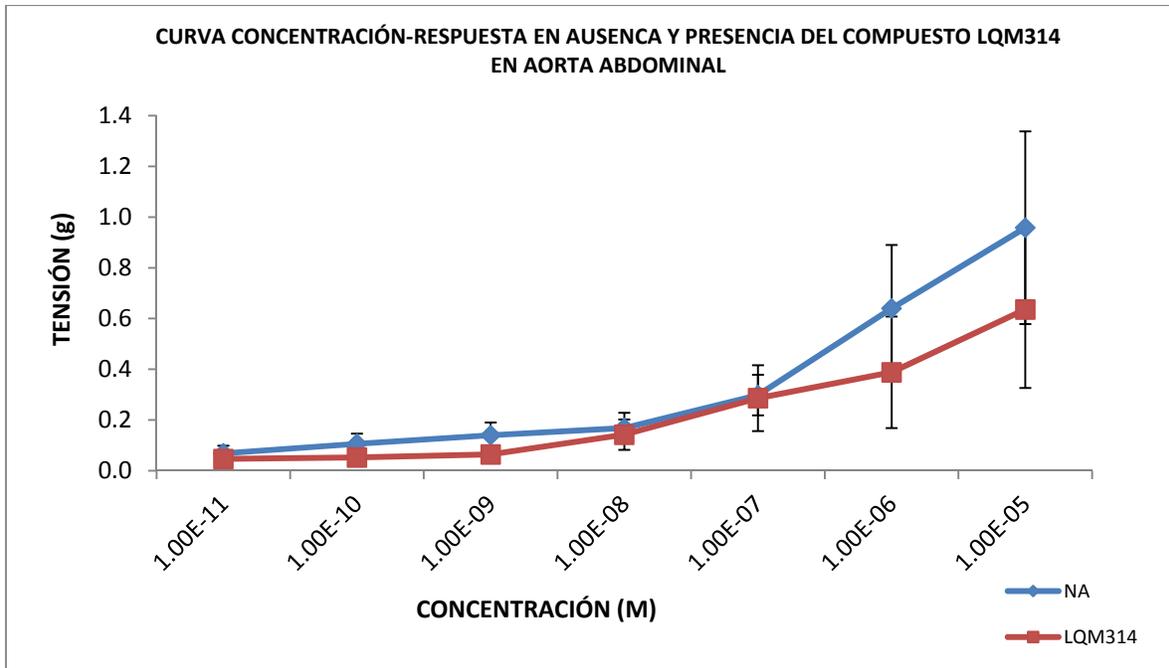
Gráfica A- 9. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM314 en aorta Torácica.

Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM314, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 32, ANEXOIII).



Gráfica B- 7. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM314.

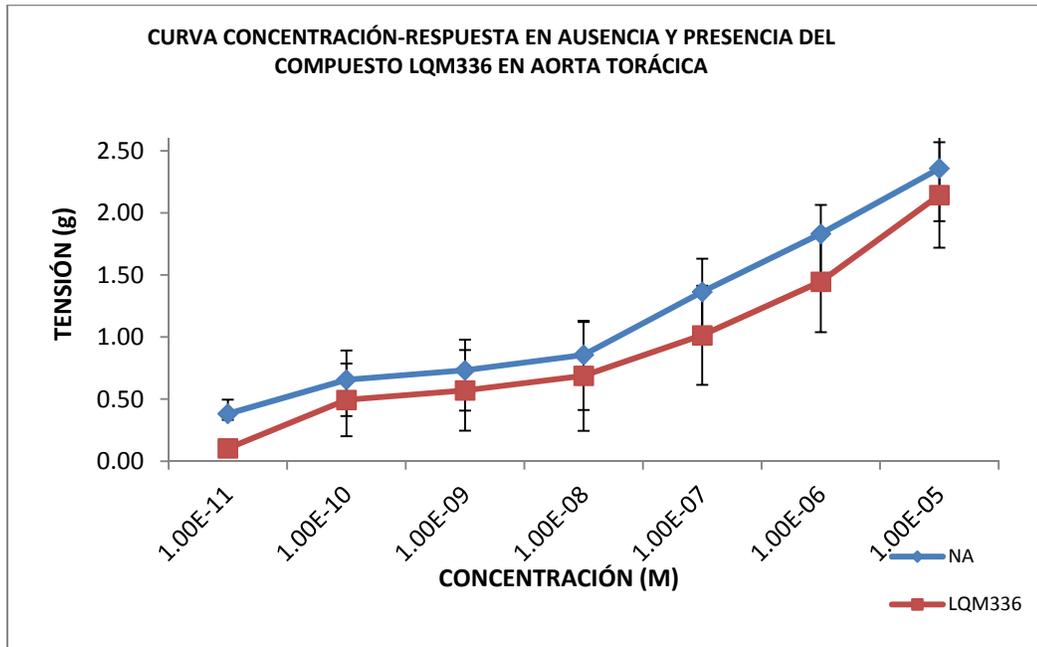
El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM314, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.



Gráfica A- 10 Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM314 en aorta Abdominal.

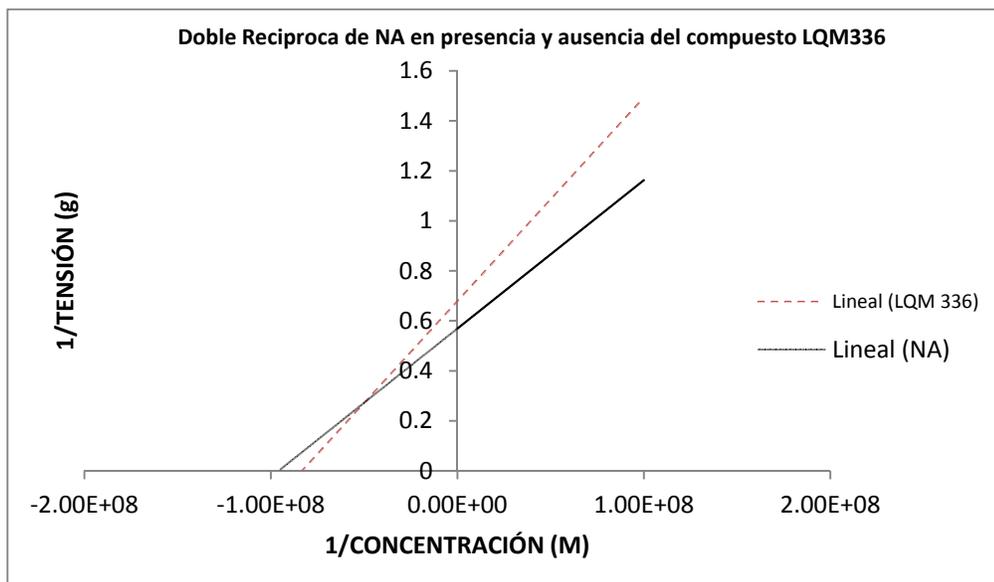
Se muestra un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes de NA en presencia y ausencia del compuesto LQM314, sin embargo en presencia del compuesto no se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 33, ANEXOIII).

- LQM336



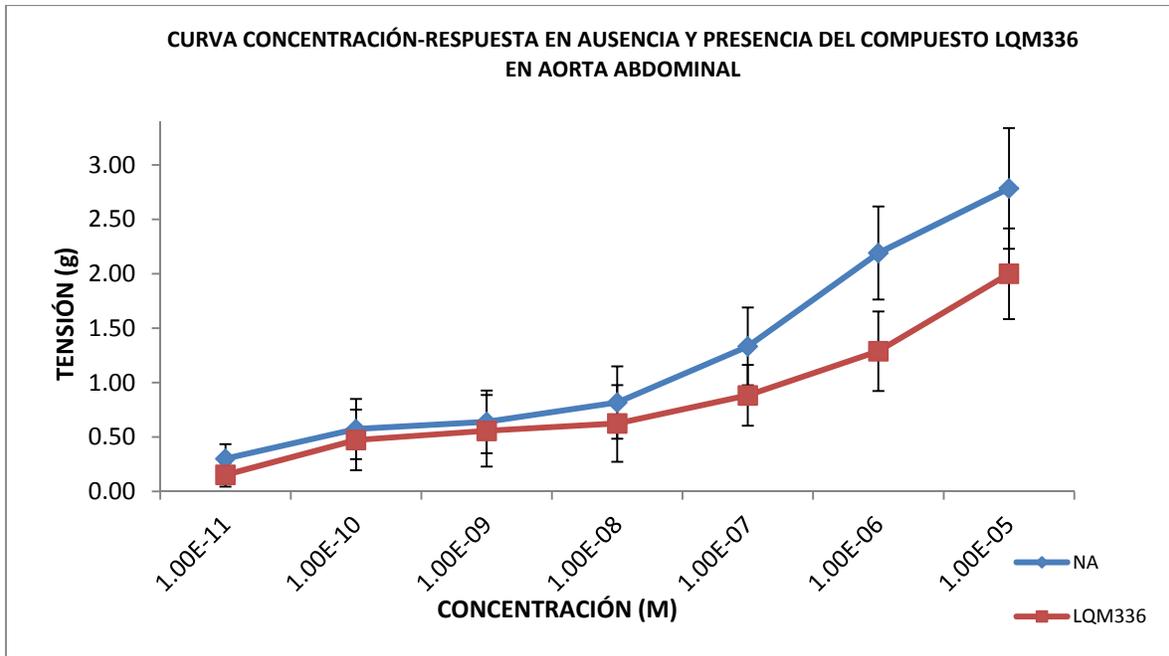
Gráfica A- 11. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM336 en aorta Torácica.

Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM336, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 34, ANEXO III).



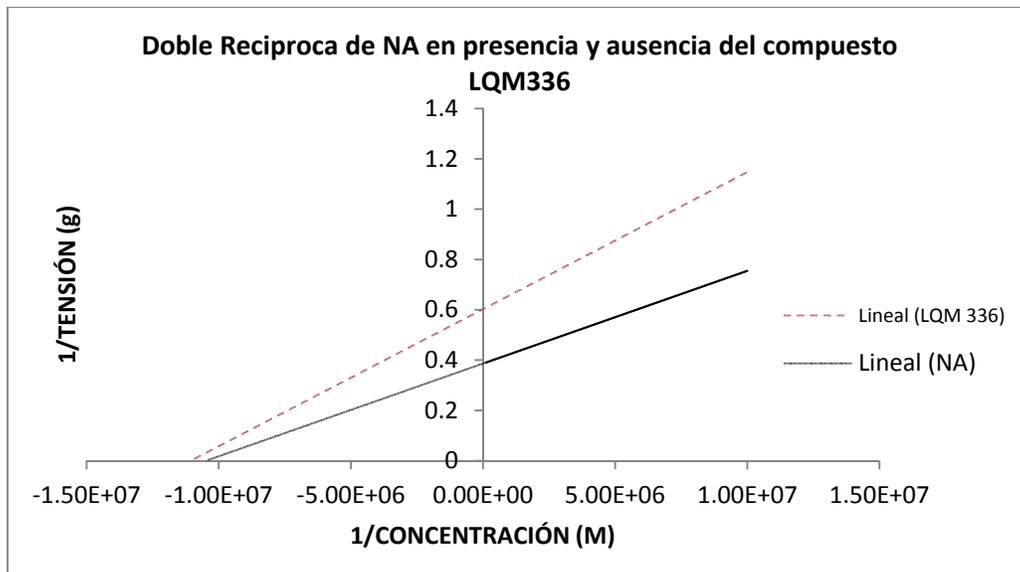
Gráfica B- 8. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM336.

El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM336, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.



Gráfica A- 12. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM336 en aorta Abdominal.

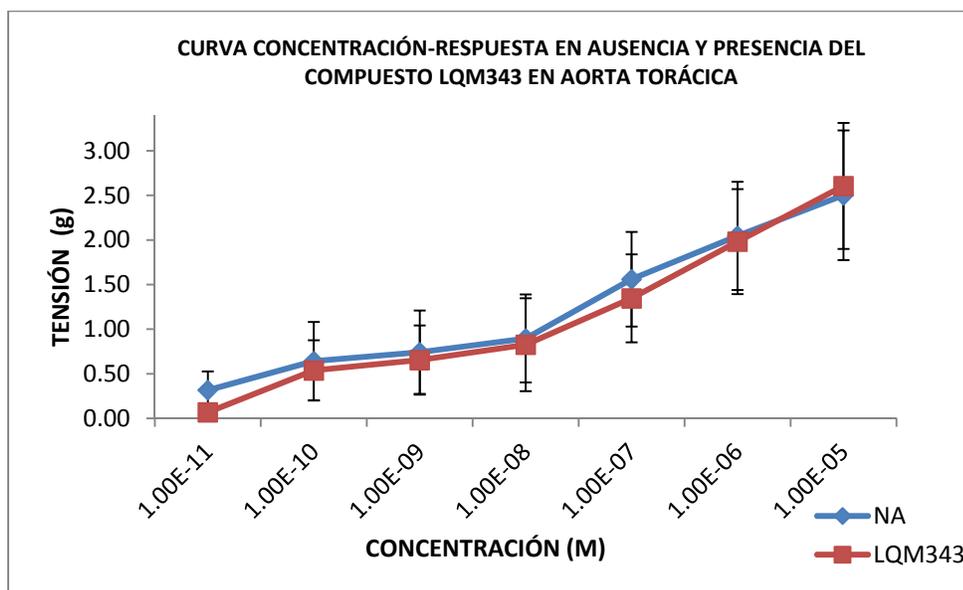
Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM336, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 35, ANEX III).



Gráfica B- 9. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM336.

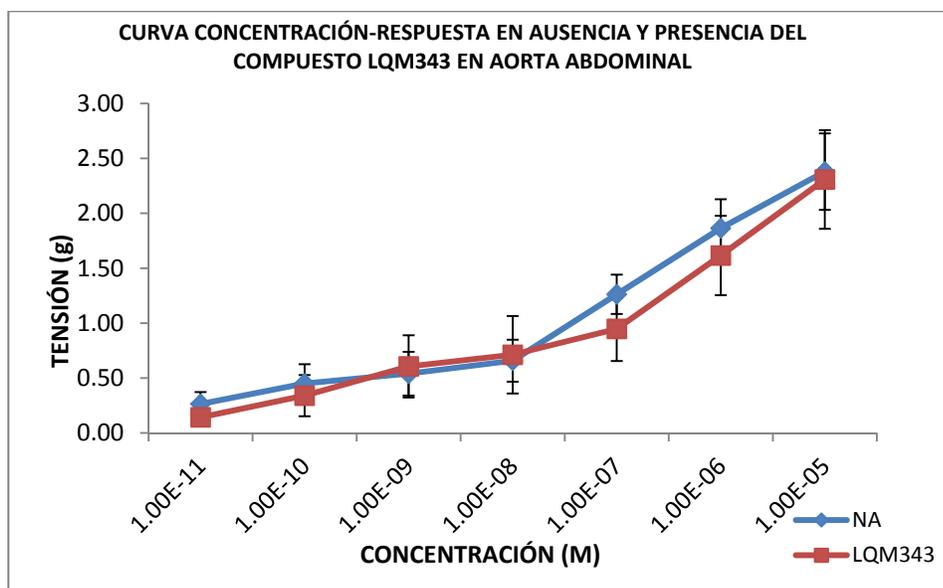
El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM336, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.

- LQM343



Gráfica A- 13. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM343 en aorta Torácica.

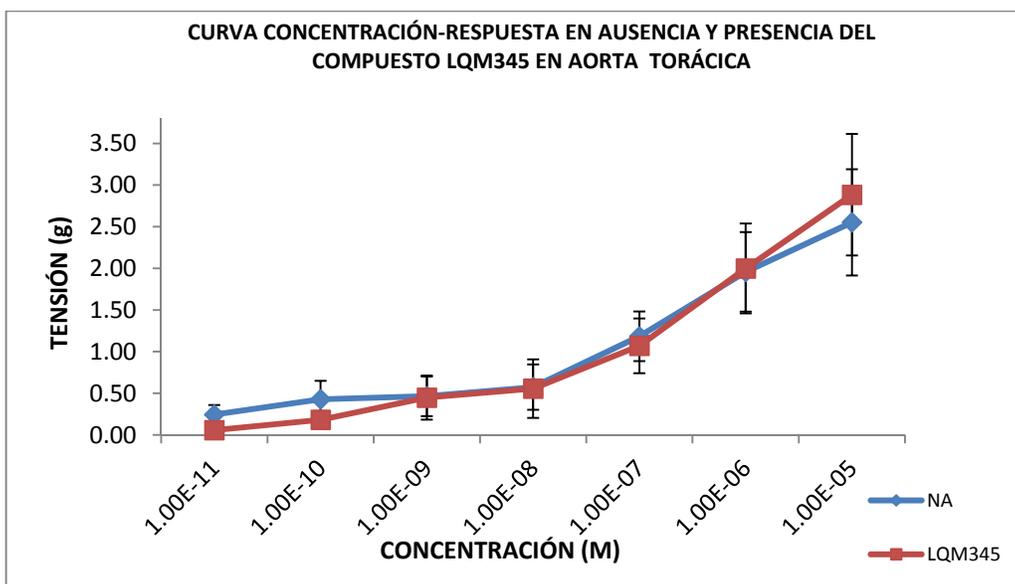
Se muestra un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes de NA en presencia y ausencia del compuesto LQM343, sin embargo en presencia del compuesto no se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 36, ANEXOIII).



Gráfica A- 14. Grafica Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM343 en aorta Abdominal.

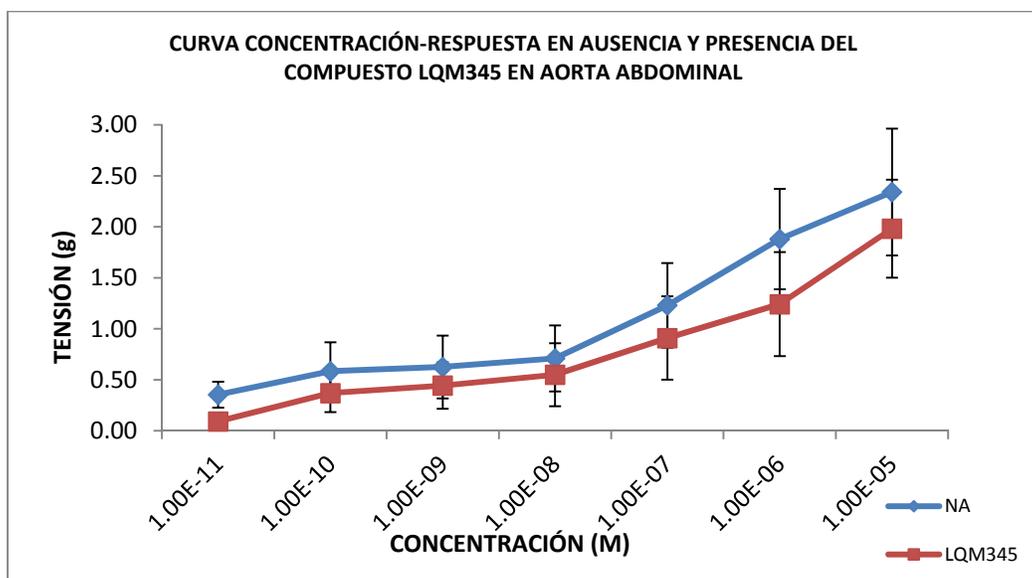
Se muestra un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes de NA en presencia y ausencia del compuesto LQM343, sin embargo en presencia del compuesto no se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 37, ANEXOIII).

- LQM345



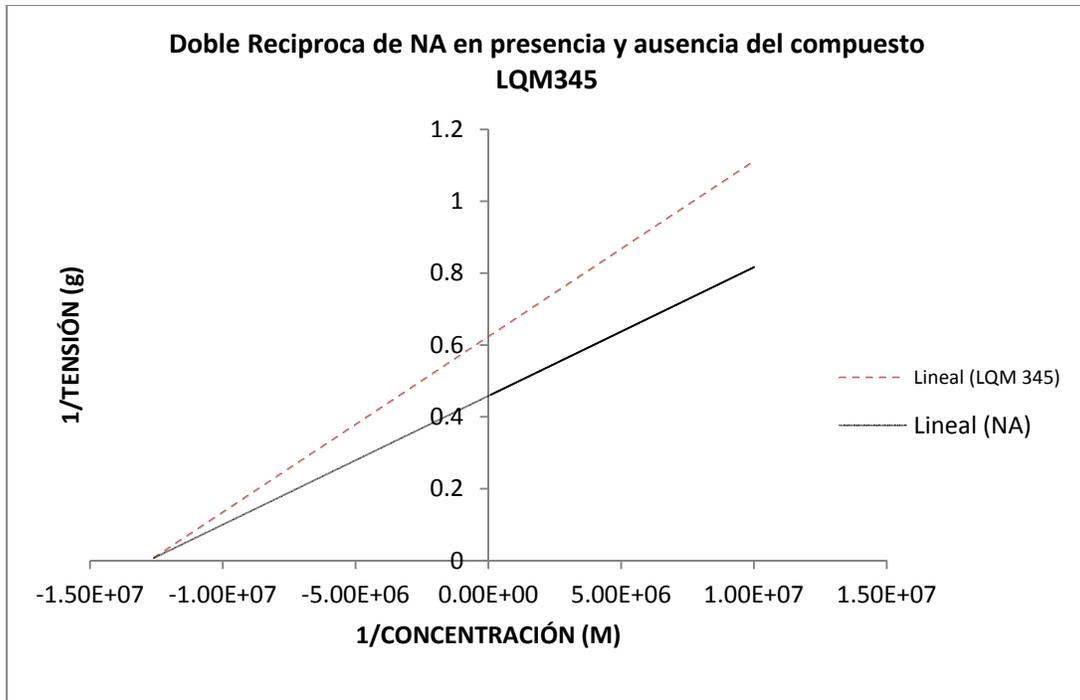
Gráfica A- 15. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM345 en aorta Torácica.

Se muestra un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes de NA en presencia y ausencia del compuesto LQM345, sin embargo en presencia del compuesto no se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 38, ANEXOIII).



Gráfica A- 16. Curva Concentración respuesta al vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM345 en aorta Abdominal.

Se observa un aumento en la tensión debido a la presencia de concentraciones ascendentes del vasoconstrictor NA en presencia y ausencia del compuesto LQM345, se muestra que en presencia del compuesto se obtiene un efecto vasodilatador significativo, esto se ve reflejado en el ANOVA (tabla 39, ANEXO III).



Gráfica B- 10. Doble recíproca de la Curva concentración-respuesta a en aorta abdominal en ausencia y presencia del compuesto LQM345.

El efecto se muestra reducido por la presencia del compuesto LQM345, por lo que el antagonismo es de tipo no competitivo.

## 7. Análisis de Resultados

De acuerdo a lo mencionado en la Introducción y en el tema 2.7 Hipertensión arterial surge la necesidad de brindarle a la población, sobre todo de nuestro país, opciones de tratamientos farmacológicos efectivos, con menos efectos adversos y al alcance del sector de salud público, esto con la finalidad de ofrecer beneficios tanto económicos como sociales.

Las instituciones educativas tienen el compromiso de buscar a través de la investigación, el desarrollo de fármacos. Por lo que en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en la Unidad de Posgrado, se han realizado estudios, que indican que los compuestos LQM300s presentan efectos antihipertensivos al provocar una relajación vascular, tanto en aurícula como en aorta de rata SHR, al realizar curvas concentración respuesta a la fenilefrina en un modelo in vitro. <sup>(15)(23)(29)</sup>

En el presente trabajo se utilizó NA para verificar si los compuestos LQM300 evaluados, antagonizan a la NA por medio de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos. Por lo que según los resultados obtenidos, se puede observar que en las gráficas (1A-16A) obtenemos una disminución del efecto vasoconstrictor provocado por las concentraciones ascendentes de NA, esto en presencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302 en porción torácica, LQM309 ambas porciones, LQM313 ambas porciones, LQM314 en porción torácica, el morfolínico LQM304 en porción torácica, el piperidínico LQM336 en ambas porciones y el dipiperidínico LQM345 en porción abdominal.

Es decir que los compuestos LQM300 mencionados son capaces de disminuir el efecto vasoconstrictor de la NA, es decir son antagonistas de la misma, lo que indica que estos compuestos impiden que ocurra la activación de los receptores  $\alpha$  en el anillo de aorta de Rata SHR. <sup>(13)</sup>

Al realizar el estudio sobre un tejido aislado, el cual se mantiene vivo debido a que este se encuentra bajo condiciones controladas (proporcionándole el ambiente adecuado), podemos realizar el estudio del mecanismo de acción, ya que al ser un tejido independiente se puede saber si actúa directamente sobre algún receptor de alguna de las células de dicho tejido, sin la intervención de otros componentes del organismo (como son otras células, hormonas, lípidos, etc.) <sup>(3)(14)</sup>

Según fuentes bibliográficas, la evolución creó muchos receptores diferentes que actúan para mediar respuestas a cualquier señal química individual. En algunos casos, la misma sustancia actúa sobre clases de receptores con estructuras diferentes. Además de que cada clase estructural de receptores incluye subtipos a menudo con señalización y efectos distintos, el principio de selectividad farmacológica puede aplicarse a receptores con estructura idéntica expresados en distintas células, esto explica el hecho de que un agonista como la NA tenga tantos efectos conocidos sobre diferentes órganos del cuerpo. La distribución del receptor determina la respuesta característica debido a que la liberación endógena de NA y A estimula todos los adrenorreceptores y los efectos en un órgano dado dependen del equilibrio entre los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  y sus respectivos subtipos. <sup>(15)(18)(28)</sup>

En el caso de los receptores para NA, al ser considerada agonista mixto tenemos los  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  y dopamínicos, identificados por medio de la realización de curvas concentración respuesta de agonistas y antagonistas identificados (por ejemplo fenilefrina, clonidina) a un receptor o receptores específicos, además de subtipos de estos, identificados por medio de bases genómicas, uso de isotopos como marcadores de ligandos y clonación molecular. <sup>(15)(28)</sup>

En los vasos sanguíneos encontramos receptores a NA  $\alpha$  y  $\beta_2$ , siendo los  $\alpha$  los que tienen como efecto en este tipo de células la contracción. Con referencia a la afinidad, la bibliografía nos señala que la NA tiene la misma afinidad a receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , y mayor afinidad a  $\beta_1$  que a  $\beta_2$ . <sup>(15)(28)(29)</sup>

Los efectos de las catecolaminas son mediados por receptores de superficie celular. Son usuales los adrenorreceptores acoplados a las proteínas G. La proteína receptora tiene un extremo N extracelular, atraviesa la membrana siete veces y forma tres asas extracelulares tres intracelulares. Cada proteína G cuenta con subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , en el caso de  $\alpha_2$  el efecto celular que se obtiene es la disminución de AMP<sub>c</sub> y en el caso de  $\alpha_1$  es la formación de IP<sub>3</sub>, Y DAG e incremento de Ca<sup>2+</sup> intracelular. Al estar unido el receptor a proteínas G y no a canales iónicos la respuesta celular suele ser más prolongada y demorar más en comenzar. <sup>(15)(28)(29)</sup>

Al igual que el presente estudio con NA, se han realizado estudios in vitro con fenilefrina la cual es un agonista exógeno a receptores  $\alpha_1$ . Además de la importancia del mecanismo de acción que siguen los LQM300 tiene importancia el hecho de haber realizado el protocolo experimental con NA debido a que es una sustancia endógena, sintetizada no solo en terminales nerviosas, si no también en la medula suprarrenal en estados de

alerta, ya que afecta la presión arterial al provocar constricción de vasos sanguíneos y aumentar la frecuencia cardíaca. <sup>(18)(29)</sup>

Para verificar el tipo de antagonismo, se realizaron dobles recíprocas, obteniendo que el tipo de antagonismo es, no competitivo, ya que el efecto máximo se ve reducido y las constantes de disociación  $K_D$  son similares. <sup>(15)</sup>

El antagonismo no competitivo es cuando el antagonista se une a un lugar relacionado con el receptor, bloqueando solo una parte de este, impidiendo así la unión con el agonista, esto debido a un cambio conformacional o por una unión parcial provocada por el agonista, por lo que se observa una disminución del Efecto máximo ( $E_{max}$ ). El aumento de la concentración del agonista no consigue revertir el efecto del antagonista. Este tipo de antagonismo lo presentaron todos los compuestos que presentaron una disminución en la vasoconstricción provocada por la activación de los receptores  $\alpha_1$ , en alguna de las porciones de la aorta o en ambas. <sup>(5)(28)</sup>

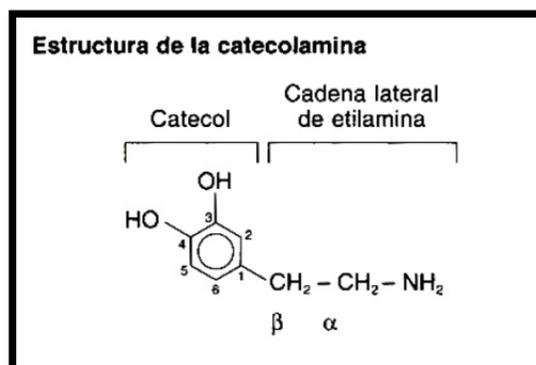
De manera general el mecanismo por el cual la activación de los receptores  $\alpha_1$  actúa, es por medio de la formación de la activación de la fosfolipasa (PLC) lo que conlleva la formación de diacilglicerol (DG) e  $IP_3$  lo que provoca un aumento en el  $Ca^{2+}$  intracelular y su posterior respuesta celular. <sup>(15)(28)</sup>

En las gráficas de la 5-7A pertenecientes a los compuestos LQM309 y LQM113 podemos observar que en la concentración de  $10^{-5}$  las líneas que representan la relación entre concentración respuesta de la NA en presencia y ausencia de dichos compuestos se empalman, esto puede ser debido a una desensibilización, que es un proceso que puede ocurrir después de la exposición en este caso a la NA, produciendo así una menor respuesta ante la estimulación adicional de esta. Por lo que se sugiere realizar las curvas concentración-respuesta con un mayor rango de concentraciones. <sup>(15)</sup>

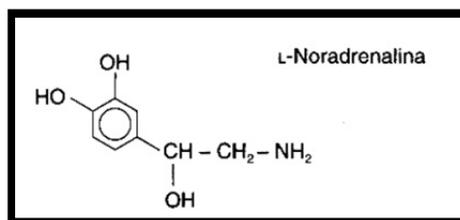
Cuando nos referimos a la activación de un receptor (sea del tipo que sea) debe ocurrir una interacción entre un ligando y el receptor, se debe tomar en cuenta que para que pueda ocurrir esta interacción, la molécula debe tener el tamaño, carga eléctrica, forma y composición atómica adecuados. <sup>(8)(15)</sup>

Según estudios realizados a catecolaminas, se sabe que se requieren radicales hidroxilo en las posiciones C-3 y C-4 para lograrla máxima actividad adrenérgica. Además se cree que el hidroxilo en C-4 también podría conferir cierta capacidad para actuar sobre adrenorreceptores  $\alpha_2$ . Las sustituciones de cadena lateral también modifican

la actividad de las catecolaminas. Por ejemplo, la del carbono  $\alpha$  bloquea la oxidación por acción de la monoaminoxidasa y en consecuencia, prolonga el tiempo que dura la acción de fármacos que no son catecolaminas. <sup>(28)</sup>



**Figura 31.** Estructura de las catecolaminas.



**Figura 32.** Estructura química de la Noradrenalina.

De acuerdo a la estructura de los LQM300's al compararlo con las estructuras de las catecolaminas podemos observar que no cuenta con los grupos hidroxilo en las posiciones mencionadas, lo que evita que estos compuestos se acoplen específicamente a los receptores  $\alpha$  adrenérgicos.

Tomando en cuenta esto se sugiere continuar con los estudios necesarios para conocer sobre que tipo de receptores actúan los compuestos que se observo que presentaron un efecto vasorelajante, para así poder continuar con estudios *in vivo*.

Como se menciona en un inicio el uso de modelos *in vitro* requiere el control de ciertos factores para asegurar la vitalidad prolongada y la respuesta esperada de las células en estudio, estos factores son: control de la temperatura (aproximadamente de 36 °C a 37 °C), la administración continua de carbógeno y las concentraciones de sales similares a las fisiológicas (solución Kerbs), además existen otros factores como son la

manipulación excesiva del tejido (lo que provoca daños en este), el tiempo de incubación, las características genéticas propias de cada rata, el diámetro de cada anillo de aorta utilizado para cada cámara de tejido aislado, la edad del animal, entre otros. <sup>(3)(14)</sup>

Por todo lo expuesto anteriormente las respuestas pueden variar de experimento a experimento, razón por la cual las kD varían a pesar de lo referenciado en fuentes bibliográficas, donde indica que estas no deben de variar al tratarse de un antagonismo de tipo no competitivo, de igual manera esta variación en la respuesta aumenta el error, señalado en cada una de las graficas realizadas. <sup>(15)</sup>

## 8. Conclusiones

Se aplicó el modelo experimental in vitro utilizando aorta de rata SHR macho, para evaluar el efecto de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM343 para disminuir la contracción provocada por las concentraciones ascendentes de NA.

Se determinó por medio del método estadístico ANOVA que existe diferencia significativa en la disminución de la vasoconstricción provocada por la NA debido a la presencia de los compuestos LQM302, LQM304, LQM309, LQM313, LQM314, LQM336 y LQM345.

El compuesto LQM343 no presentó ningún efecto sobre ninguna de las dos porciones de aorta.

El compuesto LQM309 mostró una mayor eficacia para disminuir la contracción provocada por la NA.

Se determinó que los compuestos LQM300 actuaron como antagonistas no competitivos de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos mediante la realización de dobles recíprocas y comparando tanto sus KD como la disminución de los  $E_{MAX}$  de la NA en ausencia y presencia de los compuestos dimorfolínicos LQM302, LQM309, LQM313, LQM314, piperidínico LQM336, dipiperidínico LQM345, morfolínico LQM304 y ditiomorfolínico LQM343.

Se sugiere continuar con los estudios sobre otros mecanismos de acción que actúen sobre el músculo liso arterial, utilizando para este fin agonistas y antagonistas específicos a diferentes receptores.

También se sugiere realizar curvas concentración respuesta con un mayor rango de concentraciones para los compuestos LQM309 y LQM313 con la finalidad de verificar si ocurre una desensibilización debido a la exposición tanto de los compuestos LQM300 como de la NA.

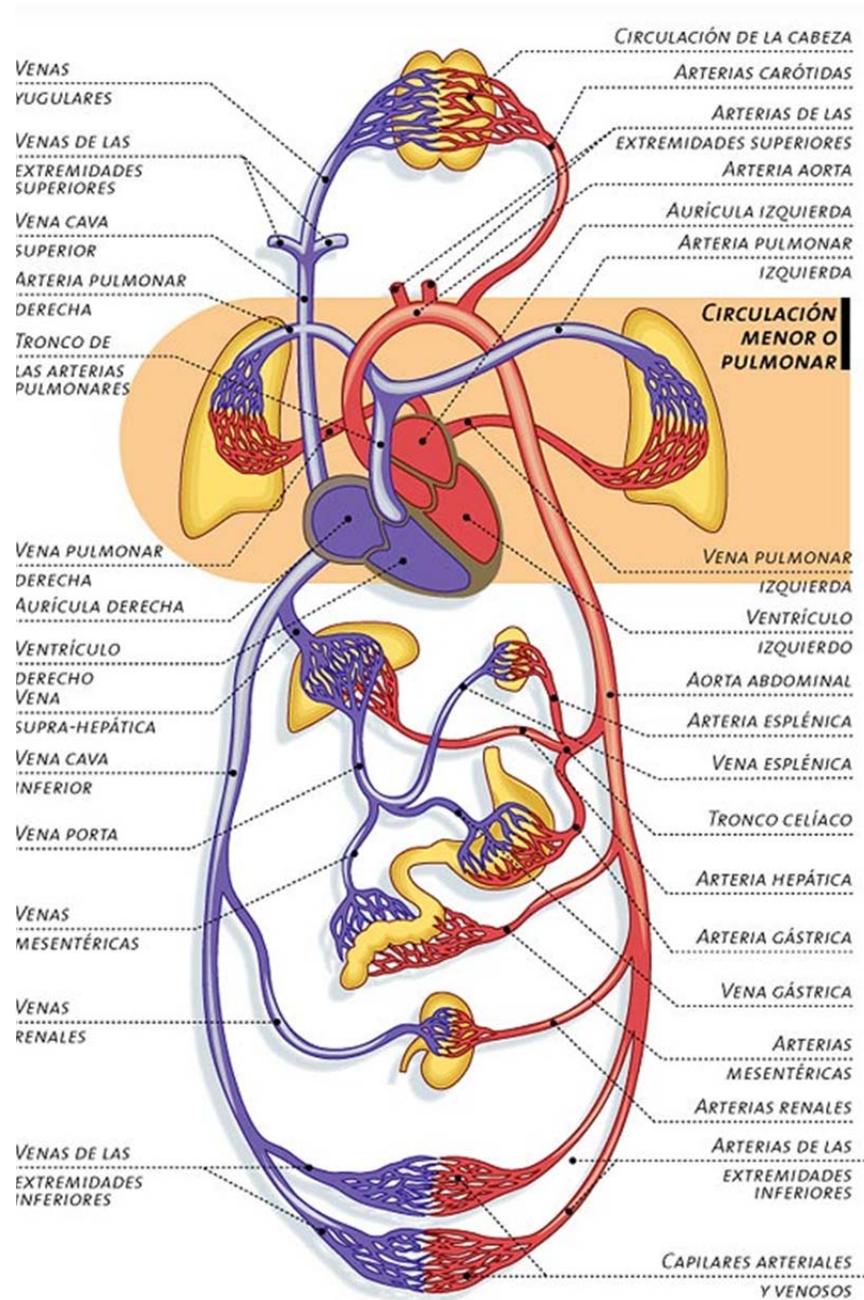
De la misma forma sugiero verificar como se ve afectada la respuesta debido al tiempo de manipulación del tejido, aumento o disminución de temperatura del baño, disminución del suministro de carbono, entre otros factores, para así tener un mayor control de estos y por ende disminuir los errores.

## 9. Referencias

- 1) *Anatomía Humana*. (s.f.). Recuperado el 14 de diciembre de 2012, de Anatomía Humana: [www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo2/vasos.html](http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo2/vasos.html)
- 2) Bertram, K. (2010). *Farmacología Básica Clínica*. México: Mac Graw Hill.
- 3) Canales, M. F. (1997). *Procesos de Transmodulación en el sistema nervioso, estudios in vivo e in vitro*. Castilla: Universidad de Castilla- La Mancha.
- 4) *Cardiopatías*. (18 de Mayo de 2011). Recuperado el 10 de Diciembre de 2012, de <http://corazon-cardiopatias.blogspot.mx/2011/05/anatomia-de-corazon.html>
- 5) Defillo, B. (1984). *Farmacología Médica Drogas Esenciales para el aparato cardiovascular y respiratorio*. Santo Domingo: Tecnológico de Santo Domingo.
- 6) Educación, P. (12 de Marzo de 2010). *emagister*. Recuperado el 9 de Enero de 2013, de Farmacología Normativa y Aprobación de Fármacos: <http://www.emagister.com/curso-farmacologia-normativa-aprobacion-farmacos/autorizacion-farmacos-medicamentos-fases-proceso>
- 7) Florez, J. (2001). *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson.
- 8) García, A. S. (2010). *Determinación del efecto vasodilatador de los compuestos Morfolínicos(LQM301, LQM302, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353) Tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM343) y Piperidínicos (LQM345) en aorta de rata hipertensa espontanea*. FES Cuautitlán.
- 9) Gilman, G. &. (1996). *Las Bases Farmacología de la Terapéutica*. México: Mac Graw Hill .
- 10) Gonzalo Hernández Herrero, A. M. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Barcelona: Medica Panamericana.
- 11) Grabowski, G. T. (2002). *Principios de Anatomía y Fisiología*. México: Oxford University Press.
- 12) Guereta, L. G. (s.f.). *Asociación Española de Pediatría*. Recuperado el 27 de Diciembre de 2012, de COARTACION DE AORTA E INTERRUPCION DEL ARCO AORTICO: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10\\_coartacion.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_coartacion.pdf)
- 13) Hentschel, H. P. (2001). *Manual de Biología Celular*. Barcelona: Ediciones Omega.
- 14) Hinter, H. (2005). *Introducción a la Farmacología*. México: Mac Graw Hill.
- 15) Kallant, H. (2002). *Principios de Farmacología Médica*. México: Oxford University Press.
- 16) Katzung, B. (2010). *Farmacología Básica Clínica*. México: McGraw Hill.

- 17) Kuklinski, C. (2000). *Farmacognosia, Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentos de Origen Natural*. Barcelona: Ediciones Omega.
- 18) López, C. A. (2001). *Introducción a la Química Farmacéutica*. Madrid: Mac Graw Hill.
- 19) Lozano, F. F. (2005). *Endocrinología*. México: 2005.
- 20) Marovac, J. (2001). *Investigación y Desarrollo de Nuevos Medicamentos: de la Molécula al Fármaco*. 129 (1).
- 21) *Medicamentos Salud y Comunidad*. (25 de Febrero de 2012). Recuperado el 14 de Noviembre de 2012, de <http://medicamentos-comunidad.blogspot.mx/2012/02/desarrollo-de-nuevos-farmacos-y-lugar.html>
- 22) *Monografías*. (Julio de 2008). Recuperado el 14 de Noviembre de 2012, de <http://www.monografias.com/trabajos63/circulacion-hemorragia-digitopresion/circulacion-hemorragia-digitopresion2.shtml>
- 23) *Organización Mundial de la Salud*. (Septiembre de 2012). Recuperado el Julio de 2012, de Centro de Prensa Enfermedades Cardiovasculares: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
- 24) Ramos, F. L. (2006). *Epidemiología, Enfermedades Transmisibles y Crónico Degenerativas*. México: Manual Moderno.
- 25) Salud, O. M. (2002). *Informe sobre la salud en el mundo 2002, reducir los riesgos y promover una vida sana*. Ginebra.
- 26) Sherwood, L. (2011). *Fisiología Humana de las células a los Sistemas*. México: Cengage Learning.
- 27) Velasco, A. (2001). *Compendio de Farmacología*. Madrid: Santos.
- 28) Velazquez, L. (2008). *Velázquez: Farmacología Básica y Clínica*. Madrid: Panamericana.
- 29) Villaseñor, J. G. (2012). *Determinación del efecto de los compuestos morfólicos (LQM301, LQM307, LQM312), Tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM324, LQM328) y Piperidinicos (LQM335) en aorta torácica y abdominal de rata hipertensa espontánea*. FES Cuautitlán.
- 30) Weinrauch, L. A. (19 de Mayo de 2008). *University of Maryland Medical Center*. Recuperado el 22 de octubre de 2012, de <http://www.umm.edu/esp>

## ANEXO I



**Figura 33.** Sistema cardiovascular y sus tipos de circulación: general y Pulmonar.

## ANEXO II

**Tabla 8.** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM302.

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.1100	0.1140	0.1140	0.1400	0.4360	1.0220	1.4480
	Desviación	0.1019	0.0826	0.0826	0.0689	0.2907	0.7637	1.0132
	Error	0.0400	0.0300	0.0300	0.0300	0.1300	0.3400	0.4520
<b>LQM302</b>	Promedio	0.0340	0.0340	0.0800	0.1160	0.1380	0.4220	1.0120
	Desviación	0.0550	0.0550	0.0706	0.0994	0.1279	0.3258	0.8137
	Error	0.0200	0.0200	0.0300	0.0400	0.0500	0.1400	0.3600

**Tabla 9** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM302.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.0520	0.1460	0.1600	0.1700	0.5140	0.8060	1.1220
	Desviación	0.0739	0.2086	0.2263	0.2202	0.5067	0.7504	0.9961
	Error	0.0300	0.0900	0.1000	0.1000	0.2200	0.3300	0.4400
<b>LQM302</b>	Promedio	0.0580	0.0780	0.1320	0.1600	0.2060	0.3000	0.5440
	Desviación	0.0496	0.0597	0.0645	0.1133	0.2100	0.4169	0.8186
	Error	0.0200	0.0200	0.0300	0.0400	0.0900	0.1800	0.3600

**Tabla 10.** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM304

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.1540	0.1640	0.2360	0.2720	0.4960	1.0240	1.1940
	Desviación	0.2020	0.2091	0.2221	0.2429	0.2876	0.3787	0.6604
	Error	0.0800	0.0800	0.0900	0.1000	0.1200	0.1600	0.2900
<b>LQM304</b>	Promedio	0.0480	0.0840	0.1220	0.1600	0.1980	0.4480	0.9380
	Desviación	0.0746	0.1517	0.2258	0.2465	0.2749	0.3075	0.6560
	Error	0.0300	0.0600	0.0900	0.1000	0.1200	0.1300	0.2900

**Tabla 11.** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM304.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.0780	0.1860	0.2140	0.2700	0.4640	0.8720	1.3120
	Desviación	0.2020	0.2091	0.2221	0.2429	0.2876	0.3787	0.6604
	Error	0.0800	0.0800	0.0900	0.1000	0.1200	0.1600	0.2900
<b>LQM304</b>	Promedio	0.1200	0.1500	0.1660	0.2060	0.2720	0.4340	0.8660
	Desviación	0.1933	0.2028	0.2367	0.3231	0.4584	0.5717	0.8959
	Error	0.0800	0.0800	0.1000	0.1400	0.2000	0.2500	0.4000

**Tabla 12.** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM309.

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
NA	Promedio	0.1700	0.2344	0.2855	0.3155	0.5011	0.8366	1.3433
	Desviación	0.1141	0.1839	0.2430	0.2767	0.4019	0.7316	0.8892
	Error	0.0380	0.0613	0.0810	0.0922	0.1339	0.2438	0.2964
LQM309	Promedio	0.0614	0.1171	0.1942	0.2200	0.3271	0.6485	1.4028
	Desviación	0.0919	0.1358	0.1826	0.2198	0.2817	0.6327	0.9510
	Error	0.0347	0.0513	0.0690	0.0830	0.1064	0.2391	0.3594

**Tabla 13.** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM309.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
NA	Promedio	0.3155	0.3577	0.4711	0.5288	0.7255	1.1244	1.4777
	Desviación	0.2249	0.3339	0.3707	0.4928	0.5496	0.7547	0.9493
	Error	0.0749	0.1113	0.1235	0.1642	0.1835	0.2515	0.3164
LQM309	Promedio	0.0442	0.0757	0.1657	0.2028	0.3657	0.8357	1.5585
	Desviación	0.0350	0.0797	0.1894	0.2727	0.3210	0.7408	1.2210
	Error	0.0132	0.0301	0.0716	0.1030	0.1213	0.2800	0.4615

**Tabla 14** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM313.

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.1867	0.2978	0.4533	0.5333	0.7144	1.3278	1.8967
	Desviación	0.1564	0.2322	0.5601	0.6644	0.6544	0.5472	0.5540
	Error	0.0521	0.0774	0.1867	0.2214	0.2178	0.1824	0.1846
<b>LQM313</b>	Promedio	0.0714	0.1214	0.3071	0.4057	0.4571	0.9200	1.8657
	Desviación	0.0758	0.1492	0.3497	0.4716	0.5243	0.5189	0.5527
	Error	0.0287	0.0564	0.1322	0.1783	0.1982	0.1961	0.2089

**Tabla 15** Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM313.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.3077	0.4288	0.5488	0.7244	0.9322	1.5144	2.1488
	Desviación	0.2492	0.3616	0.4964	0.6579	0.7051	0.8183	0.8923
	Error	0.0830	0.1205	0.1654	0.2193	0.2350	0.2727	0.2974
<b>LQM313</b>	Promedio	0.1014	0.1957	0.3414	0.4971	0.5514	0.9800	1.8800
	Desviación	0.1527	0.3111	0.5619	0.8590	0.9450	1.0416	1.1821
	Error	0.0577	0.1176	0.2124	0.3247	0.3572	0.3937	0.4468

Tabla 16 Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM314.

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.0660	0.0840	0.1300	0.1780	0.2740	0.6340	0.9680
	Desviación	0.0344	0.0351	0.0636	0.1139	0.1405	0.4339	0.7041
	Error	0.0100	0.0100	0.1200	0.1400	0.1200	0.1900	0.3100
<b>LQM314</b>	Promedio	0.0580	0.0580	0.0800	0.1020	0.1800	0.3540	0.6800
	Desviación	0.0526	0.0760	0.0919	0.1101	0.1461	0.2418	0.5243
	Error	0.0200	0.0300	0.0400	0.0400	0.0600	0.1000	0.2300

Tabla 17. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM314.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.0680	0.1060	0.1400	0.1680	0.2980	0.6400	0.9580
	Desviación	0.0750	0.1119	0.1277	0.1452	0.1881	0.5700	0.8544
	Error	0.0300	0.0400	0.0500	0.0600	0.0800	0.2500	0.3800
<b>LQM314</b>	Promedio	0.0460	0.0520	0.0640	0.1420	0.2860	0.3880	0.6360
	Desviación	0.0416	0.0409	0.0288	0.1551	0.3196	0.5174	0.7158
	Error	0.0100	0.0100	0.0100	0.0600	0.1300	0.2200	0.3100

Tabla 18. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM336.

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.3820	0.6560	0.7320	0.8560	1.3640	1.8320	2.3580
	Desviación	0.3006	0.6216	0.6512	0.7007	0.7062	0.6128	0.6728
	Error	0.1136	0.2349	0.2461	0.2648	0.2669	0.2318	0.2543
<b>LQM336</b>	Promedio	0.1040	0.4940	0.5700	0.6880	1.0140	1.4460	2.1440
	Desviación	0.1108	0.6550	0.7260	0.9912	0.8928	0.911	0.9491
	Error	0.0495	0.2929	0.3247	0.4433	0.3993	0.4074	0.4244

Tabla 19. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM336.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.3000	0.5720	0.6380	0.8160	1.3320	2.1900	2.7840
	Desviación	0.2977	0.6180	0.6444	0.7445	0.7999	0.9560	1.2415
	Error	0.1332	0.2764	0.2882	0.3329	0.3577	0.4275	0.5552
<b>LQM336</b>	Promedio	0.3000	0.5720	0.6380	0.8160	1.3320	2.1900	2.7840
	Desviación	0.2977	0.6180	0.6444	0.7445	0.7999	0.9560	1.2415
	Error	0.1332	0.2764	0.2882	0.3329	0.3577	0.4275	0.5552

Tabla 20. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM343.

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.3160	0.6420	0.7420	0.8960	1.5600	2.0460	2.5020
	Desviación	0.4705	0.9804	1.0435	1.1021	1.1872	1.3575	1.6251
	Error	0.2104	0.4384	0.4667	0.4928	0.5305	0.6071	0.7268
<b>LQM343</b>	Promedio	0.0680	0.5380	0.6540	0.8260	1.3460	1.9820	2.6060
	Desviación	0.0605	0.7569	0.8675	1.1654	1.1029	1.3161	1.5796
	Error	0.0270	0.3385	0.3879	0.5212	0.4932	0.5886	0.7064

Tabla 21. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM343.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.2640	0.4500	0.5400	0.6580	1.2620	1.8640	2.3800
	Desviación	0.2414	0.3912	0.4455	0.4276	0.3997	0.5918	0.7786
	Error	0.1079	0.1749	0.1992	0.1912	0.1787	0.2646	0.3482
<b>LQM343</b>	Promedio	0.3000	0.5720	0.6380	0.8160	1.3320	2.1900	2.7840
	Desviación	0.2977	0.6180	0.6444	0.7445	0.7999	0.9560	1.2415
	Error	0.1332	0.2764	0.2882	0.3329	0.3577	0.4275	0.5552

Tabla 22. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta torácica de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM345.

Aorta Torácica								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.2440	0.4280	0.4640	0.5740	1.1840	1.9580	2.5520
	Desviación	0.2583	0.4958	0.5318	0.6092	0.6669	1.0681	1.4282
	Error	0.1155	0.2217	0.2378	0.2724	0.2982	0.4776	0.6387
<b>LQM345</b>	Promedio	0.0580	0.1820	0.4480	0.5560	1.0700	1.9980	2.8840
	Desviación	0.0554	0.2317	0.5928	0.7819	0.7335	1.2064	1.6312
	Error	0.0247	0.1036	0.2651	0.3511	0.3280	0.5395	0.7295

Tabla 23. Resultados obtenidos de la curva Concentración-Respuesta a NA en aorta abdominal de rata SHR, en ausencia y presencia del Compuesto LQM345.

Aorta Abdominal								
Concentración	Función	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-07	1.00E-06	1.00E-05
<b>NA</b>	Promedio	0.3540	0.5840	0.6260	0.7100	1.2300	1.8800	2.3420
	Desviación	0.2850	0.6336	0.6889	0.7240	0.9284	1.1002	1.3897
	Error	0.1274	0.2833	0.3081	0.3237	0.4152	0.4920	0.6215
<b>LQM345</b>	Promedio	0.0920	0.3700	0.4440	0.5500	0.9100	1.2420	1.9820
	Desviación	0.0759	0.4170	0.5097	0.6905	0.9141	1.1402	1.0733
	Error	0.0339	0.1865	0.2279	0.3088	0.4088	0.5099	0.4802

## ANEXO III

### Análisis de Varianza (ANOVA)

El ANOVA es una técnica estadística que se utiliza para estudiar la variación experimental, esta nos permite analizar datos provenientes de un experimento aleatorio comparativo.

El ANOVA es un conjunto de procedimientos que se ajustan a cada diseño experimental en particular y que se puede aplicar según el número de factores, uno, dos o tres. El objetivo central del diseño experimental es la comparación de dos o más tratamientos cada uno de los cuales representa una población.

Con los resultados del ANOVA se pueden hacer estimaciones y pruebas de hipótesis. Siendo de interés la prueba F, la cual nos permite tomar decisiones sobre si hay diferencias entre efectos de medias de tratamientos.

La selección de los tratamientos o niveles del factor determina el procedimiento que debe usarse en el análisis. El modelo I es apropiado cuando los tratamientos son fijos, generalmente los parámetros son las medias de los tratamientos y el objetivo es la comparación y estimación de estos promedios. En el modelo II, los niveles del factor son una población de la cual se toma una muestra al azar. Cada individuo seleccionado en la muestra origina una o varias lecturas de la variable respuesta ya sea en días diferentes u otra situación que permita observar la variabilidad de la característica en el mismo Individuo.

Las hipótesis del ANOVA para el modelo II son de la forma:

$H_0 : \alpha = 0$  (No hay variabilidad entre los niveles del factor de estudio).

$H_1 : \alpha > 0$  (La variabilidad entre los niveles es significativa).

Si  $F_{exp} < F_{tablas}$  NO SE RECHAZA  $H_0$

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

Para el caso del estudio realizado en el presente trabajo se realizó un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo debido a que los dos factores que afectan la respuesta son la concentración de NA y la ausencia y presencia de los compuestos LQM300, es de una muestra debido a que el estudio en presencia y ausencia de los compuestos se realiza sobre los mismos anillos de aorta después de un determinado número de lavados en intervalos de tiempo especificados.

Tabla 24. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM302 en aorta torácica.

LQM302 en aorta torácica						
Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	3.384	0.483428571	0.292175619		
Fila 2	7	1.836	0.262285714	0.126980571		
Columna 1	2	0.144	0.072	0.002888		
Columna 2	2	0.148	0.074	0.0032		
Columna 3	2	0.194	0.097	0.000578		
Columna 4	2	0.256	0.128	0.000288		
Columna 5	2	0.574	0.287	0.044402		
Columna 6	2	1.444	0.722	0.18		
Columna 7	2	2.46	1.23	0.095048		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.17116457	1	0.171164571	6.61550637	0.04221769	5.987377584
Columnas	2.35969771	6	0.393282952	15.20037619	0.002139542	4.283865714
Error	0.15523943	6	0.025873238			
Total	2.68610171	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher

Tabla 25. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM302 en aorta abdominal.

LQM302 en aorta abdominal				
Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	7	2.97	0.42428571	0.16518457
Fila 2	7	1.478	0.21114286	0.02812914
Columna 1	2	0.11	0.055	0.000018
Columna 2	2	0.224	0.112	0.002312
Columna 3	2	0.292	0.146	0.000392
Columna 4	2	0.33	0.165	5E-05
Columna 5	2	0.72	0.36	0.047432

<b>Columna 6</b>	2	1.106	0.553	0.128018		
<b>Columna 7</b>	2	1.666	0.833	0.167042		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
Filas	0.15900457	1	0.15900457	5.12203562	0.06426579	5.98737758
Columnas	0.97362286	6	0.16227048	5.22724065	0.03207657	4.28386571
Error	0.18625943	6	0.03104324			
Total	1.31888686	13				

Los resultados no fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.}

Tabla 26 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM304 en aorta torácica.

<b>LQM304 en aorta torácica</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	3.54	0.50571429	0.18504857		
<b>Fila 2</b>	7	1.998	0.28542857	0.09988495		
<b>Columna 1</b>	2	0.202	0.101	0.005618		
<b>Columna 2</b>	2	0.248	0.124	0.0032		
<b>Columna 3</b>	2	0.358	0.179	0.006498		
<b>Columna 4</b>	2	0.432	0.216	0.006272		
<b>Columna 5</b>	2	0.694	0.347	0.044402		
<b>Columna 6</b>	2	1.472	0.736	0.165888		
<b>Columna 7</b>	2	2.132	1.066	0.032768		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
Filas	0.16984029	1	0.16984029	10.7487373	0.01685358	5.98737758
Columnas	1.61479543	6	0.26913257	17.0326804	0.00156666	4.28386571
Error	0.09480571	6	0.01580095			
Total	1.87944143	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher (Tabla).

Tabla 27. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM304 en aorta abdominal.

<b>LQM304 en aorta abdominal</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	3.396	0.48514286	0.20147581		
<b>Fila 2</b>	7	2.214	0.31628571	0.0698219		
<b>Columna 1</b>	2	0.198	0.099	0.000882		
<b>Columna 2</b>	2	0.336	0.168	0.000648		
<b>Columna 3</b>	2	0.38	0.19	0.001152		
<b>Columna 4</b>	2	0.476	0.238	0.002048		
<b>Columna 5</b>	2	0.736	0.368	0.018432		
<b>Columna 6</b>	2	1.306	0.653	0.095922		
<b>Columna 7</b>	2	2.178	1.089	0.099458		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas	0.09979457	1	0.09979457	5.04236122	0.06584541	5.98737758
Columnas	1.50903886	6	0.25150648	12.7079708	0.00346981	4.28386571
Error	0.11874743	6	0.01979124			
Total	1.72758086	13				

Los resultados no fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 28. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM309 en aorta torácica.

<b>LQM309 en aorta torácica</b>				
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>Fila 1</b>	7	3.6864	0.52662857	0.17983099
<b>Fila 2</b>	7	2.9711	0.42444286	0.22298806

<b>Columna 1</b>	2	0.2314	0.1157	0.00589698		
<b>Columna 2</b>	2	0.3515	0.17575	0.00687965		
<b>Columna 3</b>	2	0.4797	0.23985	0.00416784		
<b>Columna 4</b>	2	0.5355	0.26775	0.00456013		
<b>Columna 5</b>	2	0.8282	0.4141	0.015138		
<b>Columna 6</b>	2	1.4851	0.74255	0.01769081		
<b>Columna 7</b>	2	2.7461	1.37305	0.00177012		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
Filas	0.03654672	1	0.03654672	11.2124824	0.01544797	5.98737758
Columnas	2.39735749	6	0.39955958	122.584317	5.2339E-06	4.28386571
Error	0.0195568	6	0.00325947			
Total	2.45346101	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher (Tabla).

Tabla 29. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM309 en aorta abdominal.

<b>LQM309 en aorta abdominal</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	5.0007	0.71438571	0.18847474		
<b>Fila 2</b>	7	3.2483	0.46404286	0.30499521		
<b>Columna 1</b>	2	0.3597	0.17985	0.03680185		
<b>Columna 2</b>	2	0.4334	0.2167	0.039762		
<b>Columna 3</b>	2	0.6368	0.3184	0.04663458		
<b>Columna 4</b>	2	0.7316	0.3658	0.053138		
<b>Columna 5</b>	2	1.0912	0.5456	0.06472802		
<b>Columna 6</b>	2	1.9601	0.98005	0.04167384		
<b>Columna 7</b>	2	3.0362	1.5181	0.00326432		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
Filas	0.21935041	1	0.21935041	19.7458223	0.00435884	5.98737758

Columnas	2.89416753	6	0.48236125	43.4219364	0.00011026	4.28386571
Error	0.0666522	6	0.0111087			
Total	3.18017014	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 30. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM313 en aorta torácica

<b>LQM313 en aorta torácica</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	5.41	0.77285714	0.38386091		
<b>Fila 2</b>	7	4.1484	0.59262857	0.39274256		
<b>Columna 1</b>	2	0.2581	0.12905	0.00664705		
<b>Columna 2</b>	2	0.4192	0.2096	0.01555848		
<b>Columna 3</b>	2	0.7604	0.3802	0.01068722		
<b>Columna 4</b>	2	0.939	0.4695	0.00814088		
<b>Columna 5</b>	2	1.1715	0.58575	0.03310165		
<b>Columna 6</b>	2	2.2478	1.1239	0.08315042		
<b>Columna 7</b>	2	3.7624	1.8812	0.0004805		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas	0.11368818	1	0.11368818	15.4754977	0.00767833	5.98737758
Columnas	4.6155428	6	0.76925713	104.713055	8.3451E-06	4.28386571
Error	0.04407801	6	0.00734633			
Total	4.77330899	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 31. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM313 en aorta abdominal.

<b>LQM313 en aorta abdominal</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	6.6051	0.94358571	0.44195886		
<b>Fila 2</b>	7	4.547	0.64957143	0.37624725		
<b>Columna 1</b>	2	0.4091	0.20455	0.02127985		
<b>Columna 2</b>	2	0.6245	0.31225	0.02716781		
<b>Columna 3</b>	2	0.8902	0.4451	0.02150738		
<b>Columna 4</b>	2	1.2215	0.61075	0.02583265		
<b>Columna 5</b>	2	1.4836	0.7418	0.07250432		
<b>Columna 6</b>	2	2.4944	1.2472	0.14279168		
<b>Columna 7</b>	2	4.0288	2.0144	0.03612672		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas	0.3025554	1	0.3025554	40.6523936	0.00069957	5.98737758
Columnas	4.86458167	6	0.81076361	108.937012	7.4238E-06	4.28386571
Error	0.04465499	6	0.0074425			
Total	5.21179206	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 32 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM314 en aorta torácica

<b>LQM314 en aorta torácica</b>				
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>Fila 1</b>	7	5.41	0.77285714	0.38386091
<b>Fila 2</b>	7	4.1484	0.59262857	0.39274256
<b>Columna 1</b>	2	0.2581	0.12905	0.00664705
<b>Columna 2</b>	2	0.4192	0.2096	0.01555848
<b>Columna 3</b>	2	0.7604	0.3802	0.01068722

<b>Columna 4</b>	2	0.939	0.4695	0.00814088		
<b>Columna 5</b>	2	1.1715	0.58575	0.03310165		
<b>Columna 6</b>	2	2.2478	1.1239	0.08315042		
<b>Columna 7</b>	2	3.7624	1.8812	0.0004805		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
Filas	0.11368818	1	0.11368818	15.4754977	0.00767833	5.98737758
Columnas	4.6155428	6	0.76925713	104.713055	8.3451E-06	4.28386571
Error	0.04407801	6	0.00734633			
Total	4.77330899	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 33. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM314 en aorta abdominal.

<b>LQM314 en aorta abdominal</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	2.378	0.33971429	0.1120019		
<b>Fila 2</b>	7	1.614	0.23057143	0.04896229		
<b>Columna 1</b>	2	0.114	0.057	0.000242		
<b>Columna 2</b>	2	0.158	0.079	0.001458		
<b>Columna 3</b>	2	0.204	0.102	0.002888		
<b>Columna 4</b>	2	0.31	0.155	0.000338		
<b>Columna 5</b>	2	0.584	0.292	7.2E-05		
<b>Columna 6</b>	2	1.028	0.514	0.031752		
<b>Columna 7</b>	2	1.594	0.797	0.051842		
<b>Origen de las variaciones</b>						
<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>	
Filas	0.04169257	1	0.04169257	5.33386943	0.06030871	5.98737758
Columnas	0.91888571	6	0.15314762	19.5926847	0.00106335	4.28386571
Error	0.04689943	6	0.00781657			

Total	1.00747771	13			
-------	------------	----	--	--	--

Los resultados no fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher (Tabla ).

Tabla 34. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM336 en aorta torácica.

LQM336 en aorta torácica						
Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Fila 1	7	8.18	1.16857143	0.51046495		
Fila 2	7	6.46	0.92285714	0.46788114		
Columna 1	2	0.486	0.243	0.038642		
Columna 2	2	1.15	0.575	0.013122		
Columna 3	2	1.302	0.651	0.013122		
Columna 4	2	1.544	0.772	0.014112		
Columna 5	2	2.378	1.189	0.06125		
Columna 6	2	3.278	1.639	0.074498		
Columna 7	2	4.502	2.251	0.022898		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.21131429	1	0.21131429	48.1541767	0.00044395	5.98737758
Columnas	5.84374686	6	0.97395781	221.94494	8.9636E-07	4.28386571
Error	0.02632971	6	0.00438829			
Total	6.08139086	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 35. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM336 en aorta abdominal.

LQM336 en aorta abdominal				
Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	7	8.632	1.23314286	0.86109581

<b>Fila 2</b>	7	5.974	0.85342857	0.38048095		
<b>Columna 1</b>	2	0.452	0.226	0.010952		
<b>Columna 2</b>	2	1.044	0.522	0.005		
<b>Columna 3</b>	2	1.194	0.597	0.003362		
<b>Columna 4</b>	2	1.44	0.72	0.018432		
<b>Columna 5</b>	2	2.214	1.107	0.10125		
<b>Columna 6</b>	2	3.478	1.739	0.406802		
<b>Columna 7</b>	2	4.784	2.392	0.307328		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas	0.50464029	1	0.50464029	8.68856768	0.0256916	5.98737758
Columnas	7.10097486	6	1.18349581	20.3766598	0.00095323	4.28386571
Error	0.34848571	6	0.05808095			
Total	7.95410086	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 36. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM343 en aorta torácica.

<b>LQM343 en aorta torácica</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	8.704	1.24342857	0.65371962		
<b>Fila 2</b>	7	8.02	1.14571429	0.7911179		
<b>Columna 1</b>	2	0.384	0.192	0.030752		
<b>Columna 2</b>	2	1.18	0.59	0.005408		
<b>Columna 3</b>	2	1.396	0.698	0.003872		
<b>Columna 4</b>	2	1.722	0.861	0.00245		
<b>Columna 5</b>	2	2.906	1.453	0.022898		
<b>Columna 6</b>	2	4.028	2.014	0.002048		
<b>Columna 7</b>	2	5.108	2.554	0.005408		
<b>Origen de las</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de</b>	<b>Promedio de los</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico</b>

<b>variaciones</b>		<b>libertad</b>	<b>cuadrados</b>			<b>para F</b>
Filas	0.03341829	1	0.03341829	5.08679202	0.06495811	5.98737758
Columnas	8.62960743	6	1.4382679	218.927139	9.3368E-07	4.28386571
Error	0.03941771	6	0.00656962			
Total	8.70244343	13				

Los resultados no fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 37 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM343 en aorta abdominal.

<b>LQM343 en aorta abdominal</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	7.418	1.05971429	0.64455657		
<b>Fila 2</b>	7	8.422	1.20314286	0.88178781		
<b>Columna 1</b>	2	0.564	0.282	0.000648		
<b>Columna 2</b>	2	1.022	0.511	0.007442		
<b>Columna 3</b>	2	1.07	0.535	5E-05		
<b>Columna 4</b>	2	1.474	0.737	0.012482		
<b>Columna 5</b>	2	2.492	1.246	0.000512		
<b>Columna 6</b>	2	4.054	2.027	0.053138		
<b>Columna 7</b>	2	5.164	2.582	0.081608		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas	0.07200114	1	0.07200114	5.15036651	0.06371652	5.98737758
Columnas	9.07418743	6	1.51236457	108.182058	7.5781E-06	4.28386571
Error	0.08387886	6	0.01397981			
Total	9.23006743	13				

Los resultados no fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 38 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM345 en aorta torácica.

<b>LQM345 en aorta torácica</b>						
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
<b>Fila 1</b>	7	7.404	1.05771429	0.78408324		
<b>Fila 2</b>	7	7.196	1.028	1.10053333		
<b>Columna 1</b>	2	0.302	0.151	0.017298		
<b>Columna 2</b>	2	0.61	0.305	0.030258		
<b>Columna 3</b>	2	0.912	0.456	0.000128		
<b>Columna 4</b>	2	1.13	0.565	0.000162		
<b>Columna 5</b>	2	2.254	1.127	0.006498		
<b>Columna 6</b>	2	3.956	1.978	0.0008		
<b>Columna 7</b>	2	5.436	2.718	0.055112		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas	0.00309029	1	0.00309029	0.17301909	0.69191028	5.98737758
Columnas	11.2005337	6	1.86675562	104.516018	8.3917E-06	4.28386571
Error	0.10716571	6	0.01786095			
<b>Total</b>	<b>11.3107897</b>	<b>13</b>				

Los resultados no fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

Tabla 39. Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo para el compuesto LQM345 en aorta abdominal.

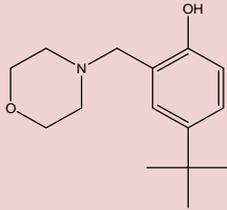
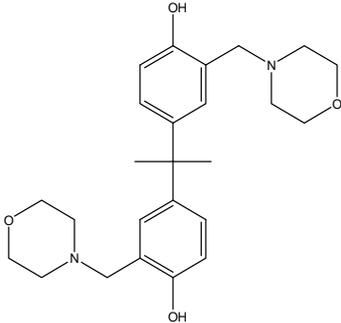
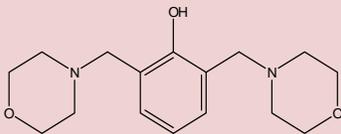
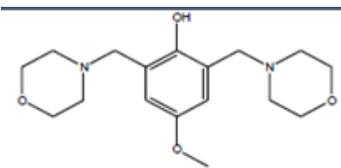
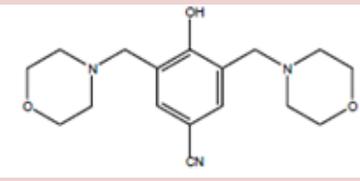
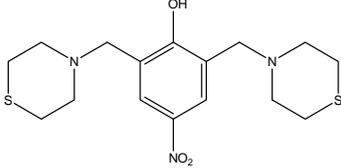
<b>LQM345 en aorta abdominal</b>				
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>Fila 1</b>	7	7.726	1.10371429	0.56121924
<b>Fila 2</b>	7	5.59	0.79857143	0.41332895
<b>Columna 1</b>	2	0.446	0.223	0.034322
<b>Columna 2</b>	2	0.954	0.477	0.022898

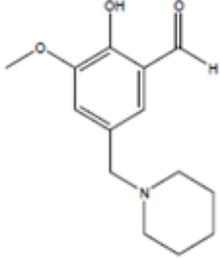
<b>Columna 3</b>	2	1.07	0.535	0.016562		
<b>Columna 4</b>	2	1.26	0.63	0.0128		
<b>Columna 5</b>	2	2.14	1.07	0.0512		
<b>Columna 6</b>	2	3.122	1.561	0.203522		
<b>Columna 7</b>	2	4.324	2.162	0.0648		
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas	0.32589257	1	0.32589257	24.3775166	0.00261084	5.98737758
Columnas	5.76707771	6	0.96117962	71.8984541	2.5285E-05	4.28386571
Error	0.08021143	6	0.01336857			
Total	6.17318171	13				

Los resultados fueron significativos de acuerdo al ANOVA, estos corresponden al valor promedio con una  $\alpha=0.05$ , F-Fisher.

## ANEXO IV

Tabla 40. Los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos

Clasificación	Clave	Nombre	Estructura
Morfolínico	LQM304	4-tert-butil-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Dimorfolínico	LQM302	4-(2-(4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM309	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM313	4-metoxi-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM314	4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)benzonitrilo	
Ditiomorfolínico	LQM343	2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	

<p><b>Piperidínico</b></p>	<p>LQM336</p>	<p>2-hidroxi-3-metoxi-5-(piperidin-1-ilmetil)benzaldehído</p>	
<p><b>Dipiperidínico</b></p>	<p>LQM345</p>	<p>4-nitro-2,6-bis(piperidin-1-ilmetil)-fenol</p>	