



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

EVALUACION DE LA ACTIVIDAD HIPOTENSORA DE
OCHO COMPUESTOS DIMORFILINICOS EN RATA WISTAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ALMA HERRERA SALAZAR

ASESORES: DRA. LUISA MARTINEZ AGUILAR

DR. ENRIQUE R. ANGELES ANGUIANO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Evaluación de la actividad hipotensora de ocho compuestos
dimorfilínicos en rata Wistar

que presenta la pasante: Alma Herrera Salazar
con número de cuenta: 9710255-5 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 ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 4 de Mayo de 2008.

PRESIDENTE	<u>Dr. Ricardo V. Santiago Díaz</u>	
VOCAL	<u>Dra. Luisa Martínez Aguilar</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MC. Francisco López Mejía</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dra. Norma L. Delgado Buenrostro</u>	

Parte de este trabajo fue presentado en el 12° Congreso Nacional de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México 2004, en el Distrito Federal, bajo el título “DETERMINACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR DE LOS DERIVADOS METILTIOMORFOLÍNICOS Y MORFOLÍNICOS EN EL MODELO DE PRESIÓN ARTERIAL EN RATA ANESTESIADA”

Presento un notable reconocimiento al Proyecto PAPIIT Clave IN207705, 2004-2007 por el apoyo para la realización de esta tesis.

*Dedico esta tesis a esa personita tan especial en el universo,
que con sus risas, travesuras y ocurrencias ha llenado mi vida
de tanta felicidad. Porque gracias a ti he vivido momentos
maravillosos, porque con tus cantos y juegos
me haces la mujer más feliz del mundo.
A ti mi gran tesoro,
mi querido hijo MARCO ANTONIO...*

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM, nuestra Máxima Casa de Estudios, por forjarme como profesionista y darme la oportunidad de acercarme al conocimiento, por brindarme las herramientas para superarme en la vida, por darme el orgullo de ser Universitaria. . . .

Al Laboratorio de Química Medicinal y Farmacología del Miocardio, por permitirme colaborar en ellos y por todo el apoyo otorgado para la realización de esta tesis.

A la Dra. Luisa Martínez, por guiarme en mi camino como estudiante, por compartirme sus conocimientos y brindarme su amistad, muchas gracias.

Al Dr. Enrique Ángeles, por ser un excelente profesor y estar dispuesto a asesorarnos y ayudarnos en lo que necesitemos.

Al Prof. Ricardo Santiago, la Profa. M. Esther Revuelta, el Prof. Francisco López, la Profa. Norma L. Delgado y a la Profa. Leticia Zúñiga Gómez, por las asesorías para la realización y mejora de la tesis.

A todos mis maestros, por involucrarme en el maravilloso mundo del QFB.

AGRADECIMIENTOS

A mis adorados padres, Alma y Antonio, porque gracias a ustedes he cumplido una meta en mi vida, porque sin su ayuda no sé qué hubiera sido de mí, por estar siempre a mi lado, por perdonar mis errores, por hacer nuestra familia muy feliz con su gran amor. Este logro es de ustedes, ojalá pueda compensar aunque sea un poquito por todo el dolor que les llegué a causar, lucharé por siempre para que se sientan orgullosos de mí, los quiero mucho. . .

A mis queridas hermanas, Dani y Pau, por ser mis mejores amigas, por escucharme en todo momento, por toda la alegría que me dan....gracias, las quiero mucho. . .

A mis abuelitos Malena, Tere y Casto, por estar dispuestos a ayudarme, por ser los pilares de nuestra familia y por el cariño que nos dan a todos. . .

A mis tíos Marlene y Eduardo, y a mis primos Karla, Miguel y Luis Roberto, por todos los momentos divertidos que pasamos juntos, y por alentarme para seguir adelante, los quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS

*A mis mejores amigas Karla Y., Maritza y Elyzabeth, por los ratos tan agradables,
por ser tan buenas personas conmigo, porque sé que siempre podré contar
con ustedes, por una amistad que durará toda la eternidad, las quiero mucho.*

*A mi querido amigo Angel, por ser súper buena onda, por escuchar todas mis locuras,
por aconsejarme siempre y consolarme en mis momentos de tristeza, TQM.*

A Héctor y Gerardo, por impulsarme a superarme cada día, por los momentos de felicidad...

*A todos mis amigos que hicieron única y divertida mi vida universitaria :
Israel, Luz María, Luis Martín, Uriel, Jhony, Ceci, Gabriel, Roy, Ernesto.*

*A mis grandes amigas Elsa y Fabiola, porque a su lado pasé una etapa
muy significativa en mi vida, porque a pesar de la distancia siempre
vamos a estar juntas, las quiero mucho.*

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	I
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE GRÁFICAS	III
ABREVIATURAS	IV
RESUMEN	VI
1.0 INTRODUCCIÓN.....	1
2.0 OBJETIVO GENERAL.....	3
2.1 Objetivos Particulares.....	3
3.0 HIPÓTESIS.....	4
4.0 MARCO TEÓRICO	
4.1 Anatomía y Fisiología Cardiovascular.....	5
4.1.1 Vasos arteriales.....	8
4.1.2 Venas.....	9
4.1.3 Sistema de Conducción.....	10
4.2 Concepto de presión arterial.....	12
4.2.1 Factores que controlan el gasto cardiaco.....	13
4.3 Regulación del Sistema Cardiovascular.....	14
4.3.1 Metabolitos vasodilatadores.....	14
4.3.2 El endotelio.....	14
4.3.2.1 Sustancias secretadas por el endotelio.....	15
4.3.3 Hormonas circulantes.....	16
4.3.3.1 Hormonas natriuréticas.....	16
4.3.3.2 Endopeptidasa neutra.....	18
4.3.4 Control vía Sistema Nervioso Simpático.....	18

4.3.5 Los riñones	18
4.3.5.1 Sistema renina-angiotensina (SRA).....	19
4.3.5.1.1 Regulación de renina	20
4.3.5.1.2 Angiotensinas.....	20
4.4 Hipertensión arterial	
4.4.1 Definición.....	23
4.4.2 Clasificación.....	23
4.4.3 Etiología.....	24
4.4.3.1 Factores ambientales.....	25
4.4.3.2 Factores genéticos.....	25
4.4.4 Patología.....	26
4.5 Terapia no farmacológica	
4.5.1 Reducción del peso corporal.....	27
4.5.2 Disminución del consumo de sal.....	27
4.5.3 Actividad física.....	27
4.5.4 Moderación en el consumo de alcohol y supresión de cigarro.....	28
4.5.5 Tratamiento con potasio.....	28
4.6 Terapia farmacológica	
4.6.1 Definición de fármaco antihipertensivo.....	29
4.6.2 Clasificación de los fármacos antihipertensivos.....	29
4.6.2.1 Diuréticos.....	30
4.6.2.2 Simpaticolíticos	
4.6.2.2.1 Bloqueadores β -adrenérgicos.....	31
4.6.2.2.2 Bloqueadores α -adrenérgicos.....	32
4.6.2.3 Fármacos de acción central.....	32
4.6.2.4 Vasodilatadores directos.....	32
4.6.2.5 Antagonistas de calcio.....	33

4.6.2.6 Agentes que bloquean la acción o producción de angiotensina	
4.6.2.6.1 Inhibidores de la ECA (IECA).....	33
4.6.2.6.2 Bloqueadores del receptor de angiotenina II.....	36
4.6.2.7 Inhibidores de vasopeptidasa.....	38
4.7 Fármacos antihipertensivos de referencia	
4.7.1 Captopril.....	40
4.7.2 Losartán.....	41
4.7.3 Omapatrilat.....	42
4.8 Compuestos dimorfolínicos.....	43
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL	
5.1 Material	44
5.2 Metodología	
5.2.1 Determinación del medio de disolución para los compuestos.....	45
5.2.2 Determinación de la Curva Dosis-Efecto a los compuestos.....	45
6. RESULTADOS	
6.1 Determinación del medio de disolución.....	48
6.2 Determinación de la Curva Dosis-Efecto	48
6.3 Determinación de la Dosis Efectiva 50.....	61
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	66
8. CONCLUSIONES.....	69
9. REFERENCIAS.....	70
10. GLOSARIO.....	75
ANEXO A	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Vistas anterior y posterior del corazón	6
Figura 2	Esquema de la circulación en el adulto	7
Figura 3	Esquema de una arteria muscular	9
Figura 4	Sistema de conducción del corazón	11
Figura 5	Curva de presión en la arteria humeral de humanos sanos jóvenes	12
Figura 6	Interacciones entre los componentes que regulan el gasto cardíaco y la presión arterial	13
Figura 7	Sistema renina-angiotensina sistémico y tisular	19
Figura 8	Participación de la angiotensina II en diferentes órganos	21
Figura 9	Respuesta celular a los receptores de angiotensina II	22
Figura 10	Factores fisiopatológicos de la hipertensión arterial	24
Figura 11	Fórmulas estructurales de inhibidores de la ECA representativos	34
Figura 12	Lugares de acción de los fármacos que inhiben la ECA y antagonistas de angiotensina II	35
Figura 13	Mecanismo de acción de inhibidores de la vasopeptidasa	38
Figura 14	Estructura química del losartán	41
Figura 15	Estructura química del omapatrilat	42
Figura 16	Molécula de changrolina	43
Figura 17.A	Diseccción de la arteria carótida	46
Figura 17.B	Canulación de la arteria carótida	46
Figura 18	Sistema para medir la presión arterial en rata anestesiada	47

Figura 19	Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 3-4 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	50
Figura 20	Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 7 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	51
Figura 21	Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 16 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	52
Figura 22	Curvas Dosis Efecto al compuesto LQM 306 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	53
Figura 23	Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 3 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	54
Figura 24	Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 6-3 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	55
Figura 25	Curvas Dosis Efecto al compuesto LQM 310 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	56
Figura 26	Curvas Dosis Efecto al compuesto LQM 311 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	57
Figura 27	Curvas Dosis Efecto al Omapatrilat (inhibidor de la endopeptidasa neutra y ECA) sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	58
Figura 28	Curvas Dosis Efecto al Losartán (antagonista de receptores AT ₁) sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	59
Figura 29	Curvas Dosis Efecto al Captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos	17
Tabla 2	Clasificación de la presión arterial	23
Tabla 3	Algunos inhibidores de la vasopopeptidasa en desarrollo clínico	39
Tabla 4	Prueba de Solubilidad	48
Tabla 5	DE ₅₀ de los compuestos prueba y fármacos antihipertensivos	65

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1	Curva Dosis Efecto al compuesto Morfo 3 sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada	61
Gráfica 2	Curva Dosis Efecto al compuesto LQM 311 sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada	62
Gráfica 3	Curva Dosis Efecto al Omapatrilat sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada	63
Gráfica 4	Curva Dosis Efecto al Losartán sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada	63
Gráfica 5	Curva Dosis Efecto al Captopril sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada	64

ABREVIATURAS

A-I	Angiotensina I
A-II	Angiotensina II
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANP	Péptido natriurético auricular
ANP _A	Receptor A de péptidos natriuréticos
ANP _B	Receptor B de péptidos natriuréticos
AT ₁	Receptor tipo 1 de angiotensina II
AT ₂	Receptor tipo 2 de angiotensina II
AV	Auriculoventricular
Basal T ₀	Basal a tiempo cero
BCC	Bloqueadores de los canales de calcio
BNP	Péptido natriurético cerebral
Ca ²⁺	Calcio
CNP	Péptido natriurético tipo C
CO ₂	Bióxido de carbono
DE ₅₀	Dosis efectiva 50
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ET	Endotelina
Fig.	Figura
GC	Gasto cardiaco
Gi	Proteína G de inhibición
h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico

ABREVIATURAS

HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
K ⁺	Potasio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
M	Molar
mg/kg	Miligramos por kilogramo de peso
mL	Mililitros
mm Hg	Milímetros de mercurio
mV	Milivolts
NA	Noradrenalina
Na ⁺	Sodio
NEP	Endopeptidasa neutra
NO	Óxido nítrico
O ₂	Oxígeno
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationships
RVP	Resistencia vascular periférica
SA	Sinoauricular
SNC	Sistema Nervioso Central
SSF	Solución Salina Fisiológica
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial sistémica. En México una persona muere cada tres minutos debido a este padecimiento y se estima que hay más de 15 millones de mexicanos con hipertensión, de los cuales 61% ignora que es hipertenso y sólo el 20% está bajo control.⁴⁵ La hipertensión por sí misma no produce síntomas, pero tiene complicaciones graves como infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, encefalopatía hipertensiva, entre otras.^{2,9}

Debido a la importancia que representa esta enfermedad en nuestro país, en el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, se ha creado una línea de investigación con el propósito de sintetizar compuestos con posible efecto antihipertensivo, realizándose su valoración biológica en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, en la misma entidad.

En el presente trabajo se evaluaron ocho compuestos de tipo dimorfolínico: Morfo 3, Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 7, Morfo 16, LQM 306, LQM 310 y LQM 311, así como también tres fármacos antihipertensivos: omapatrilat, losartán y captopril, mediante el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar, para obtener las Curvas Dosis-Respuesta y calcular la Dosis Efectiva 50 de los compuestos con mayor efecto hipotensor. De la serie evaluada, los compuestos Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 16 y LQM 306 presentaron un efecto hipotensor menor; mientras que los compuestos Morfo 7 y LQM 310 no presentaron efecto hipotensor. Los compuestos Morfo 3 y LQM 311 presentaron el mayor efecto, y por lo tanto, se calcularon sus DE₅₀. Comparando las DE₅₀ de los compuestos prueba y fármacos antihipertensivos, se tiene en orden decreciente la potencia: Captopril > Omapatrilat > Losartán > Morfo 3 > LQM 311.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad crónica más frecuente del mundo, y se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial sistémica. Afecta a todas las razas y principalmente a la población que se encuentra entre la cuarta y la quinta décadas de la vida.³²

En México una persona muere cada tres minutos debido a la hipertensión arterial y se estima que – considerando sólo a la población de 20 a 69 años de edad- hay más de 15 millones de mexicanos con hipertensión, de los cuales 61% ignora que es hipertenso y sólo el 20% está bajo control.⁴⁵ La hipertensión por sí misma no produce síntomas, pero tiene complicaciones graves como infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades cardíacas trombóticas y hemorrágicas, encefalopatía hipertensiva e insuficiencia renal.^{2,9}

Dado el impacto de dicha enfermedad, en el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, se ha originado una línea de investigación con el propósito de sintetizar compuestos con posible efecto antihipertensivo, realizándose su valoración biológica en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, en la misma entidad.

El diseño de los compuestos es asistido por computadora, empleando métodos semiempíricos, ab initio y funcionales de la densidad de los productos sintetizados, apoyándose en estudios espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas y Espectroscopía de Infrarrojo para su caracterización.¹⁸ Ya caracterizados se procede a su evaluación biológica mediante el modelo de rata anestesiada, pues además de estudios *in vitro*, gran parte de los efectos biológicos de las moléculas deben estudiarse en animales, antes de que se inicien pruebas con fármacos en seres humanos.⁴

Como antecedente los primeros compuestos sintetizados fueron dihidropiridínicos, el FESC-Dipina es el más representativo, presentando mayor efecto antihipertensivo y antiarrítmico. El siguiente

INTRODUCCIÓN

grupo de compuestos sintetizados fue de tipo dimorfolínicos, los cuales se han obtenido actualmente, siendo las series Morfo y LQM de especial interés, ya que ocho de sus miembros fueron los evaluados en el presente trabajo: Morfo 3, Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 7, Morfo 16, LQM 306, LQM 310 y LQM 311.

Los resultados que se han obtenido en los estudios de algunos productos elaborados en el Laboratorio de Química Medicinal han sido muy satisfactorios, de modo que se han presentado en congresos nacionales e internacionales como el Congreso Nacional de Cardiología, el Congreso Nacional de Hipertensión Arterial y el Congreso Internacional de Química Médica.

Debido a que la hipertensión arterial es un padecimiento que afecta a gran parte de la población en nuestro país, es importante continuar con investigación dirigida a desarrollar nuevas moléculas que tengan las propiedades deseadas y el menor número de efectos adversos para el tratamiento de esta enfermedad, para que de este modo, la sociedad cuente con mayores alternativas en beneficio de la salud.

2. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto hipotensor de una serie de compuestos dimorfolínicos mediante el modelo de rata anestesiada para determinar su actividad biológica.

2.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- 2.1.1 Determinar las curvas dosis-efecto a los compuestos Morfo 3, Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 7, Morfo 16, LQM 306, LQM 310 y LQM 311 en el modelo de presión arterial invasiva para calcular la Dosis Efectiva 50 (DE_{50})
- 2.1.2 Determinar la DE_{50} de los fármacos antihipertensivos mediante la curva dosis-efecto al losartán, captopril y omapatrilat para tener un patrón de referencia en este mismo modelo experimental
- 2.1.3 Comparar el efecto hipotensor de los compuestos dimorfolínicos con el losartán, captopril y omapatrilat mediante la DE_{50} para determinar la potencia en su efecto

3. HIPÓTESIS

Si algunos compuestos constituidos por dos anillos de morfina han presentado actividad hipotensora en estudios realizados en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, entonces se espera que una serie de compuestos dimorfolínicos con diferentes grupos funcionales, presenten probablemente un efecto hipotensor al ser evaluados en rata Wistar anestesiada.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR

El sistema circulatorio es el sistema que transporta el O₂ y las sustancias absorbidas, del tubo digestivo hacia los tejidos; también regresa el CO₂ a los pulmones y otros productos del metabolismo a los riñones; actúa en la regulación de la temperatura corporal, y además distribuye hormonas y otros agentes que regulan la función celular; todas estas sustancias transportadas por la sangre.¹

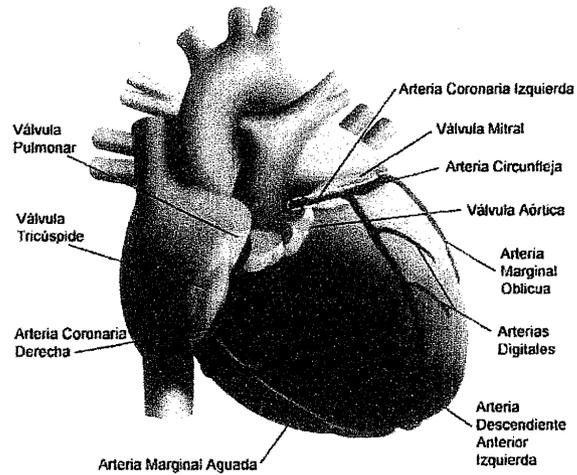
El corazón es un órgano complejo cuya función primaria consiste en bombear la sangre a través de la circulación pulmonar (circulación menor) y sistémica (circulación mayor). Está compuesto de cuatro cámaras musculares: las cámaras de bombeo principales, los ventrículos izquierdo y derecho; y las aurículas izquierda y derecha (Fig. 1) que actúan como “bombas cebadoras” responsables de 20 a 30% del llenado final del ventrículo. El retorno venoso periférico proveniente de las venas cavas superior e inferior llena la aurícula y el ventrículo derechos (a través de la válvula tricúspide abierta). Con la contracción auricular fluye más sangre a través de la válvula tricúspide y se completa el llenado del ventrículo derecho. El ventrículo derecho bombea enseguida la sangre desoxigenada a la arteria pulmonar y al pulmón a través de la válvula pulmonar. La sangre oxigenada regresa del pulmón a la aurícula izquierda en la vía de las cuatro venas pulmonares. La contracción en secuencia de la aurícula y por último el ventrículo izquierdo bombea la sangre de retorno. La válvula mitral separa la aurícula derecha del ventrículo derecho, y la válvula aórtica separa el ventrículo izquierdo de la aorta.²

La circulación sistémica comienza con el bombeo de sangre del ventrículo izquierdo a la arteria de mayor calibre, la aorta. Ésta se bifurca en las arterias ilíacas derecha e izquierda, que irrigan la pelvis y las piernas. Las principales arterias que irrigan la cabeza, los brazos y el corazón se originan del arco aórtico, y las que irrigan las vísceras nacen de la aorta descendente (Fig. 2).

El sistema venoso puede dividirse en vénulas y venas. Las venas de la cabeza, del cuello y los brazos se unen para formar la vena cava superior; las de la parte inferior del cuerpo, al reunirse,

constituyen la vena cava inferior. Estas venas llevan la sangre a la aurícula derecha, que la bombea al ventrículo derecho.⁵³

Vista Anterior del Corazón



Vista Interior del Corazón

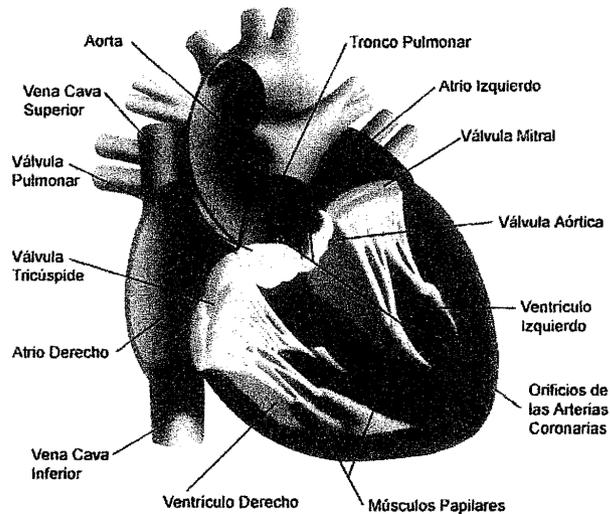


Fig. 1 Vistas anterior e interior del corazón⁵²

Los vasos sanguíneos constituyen un sistema cerrado de conductos que llevan la sangre desde el corazón a los tejidos y de regreso al corazón. Toda la sangre fluye a través de los pulmones, pero la circulación sistémica está constituida por diferentes circuitos en paralelo.

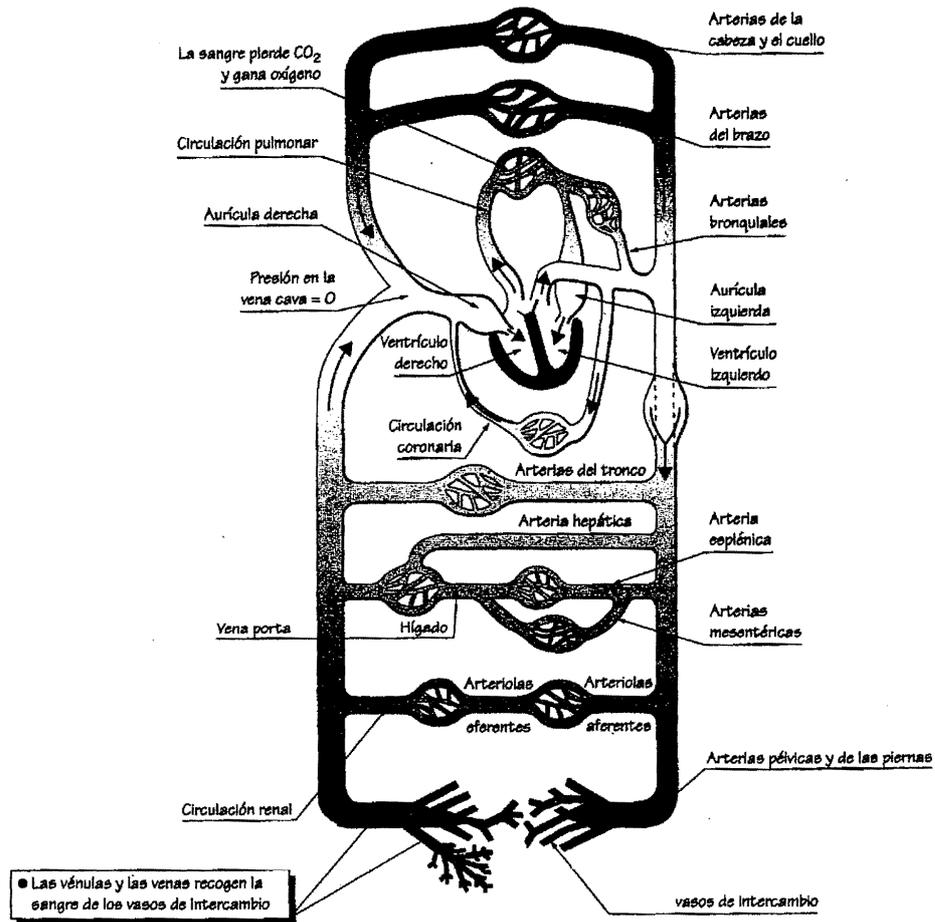


Fig. 2 Esquema de la circulación en el adulto⁵³

4.1.1 VASOS ARTERIALES

Existen tres clases de arterias según su tamaño y sus caracteres estructurales:

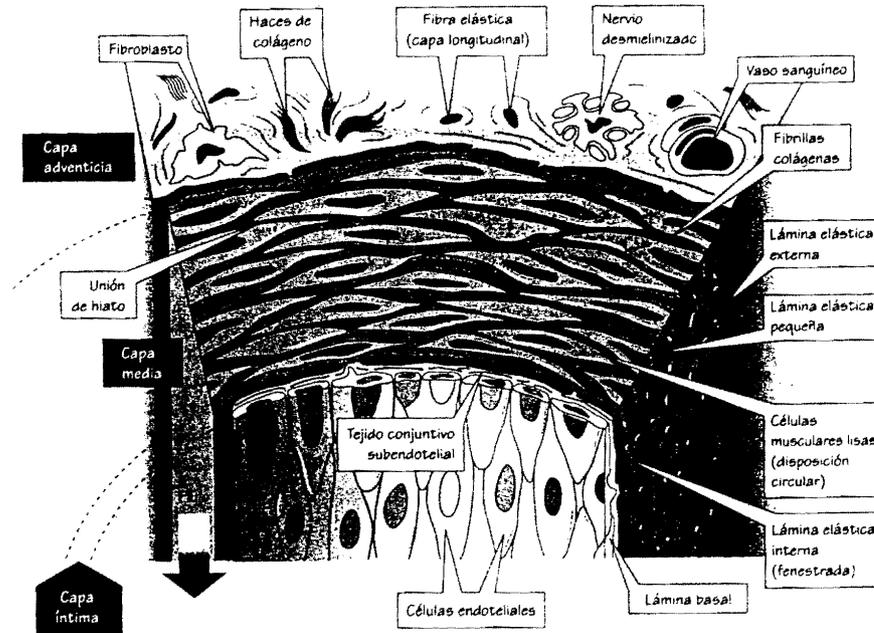
- ◆ Arterias gruesas o elásticas, como la aorta y sus grandes ramas (p. ej., subclavia, carótida primitiva, iliaca y pulmonar).
- ◆ Arterias de mediano tamaño o musculares que comprenden a otras ramas de la aorta (como las arterias coronarias o las renales), llamadas también arterias distributivas.
- ◆ Arterias pequeñas (arteriolas y capilares) que fluyen, en su mayor parte, por el interior de los tejidos y los órganos.³

Los vasos sanguíneos de mayor calibre comparten una estructura formada por tres capas. En la figura 3 se ilustra la disposición de estas capas, o tunicas, en una arteria muscular. Una capa interna delgada, la túnica íntima, comprende una monocapa de células endoteliales (endotelio), sustentadas por tejido conjuntivo. Esta capa íntima es relativamente más gruesa en las arterias de mayor calibre y contiene algunas células musculares lisas en las arterias y venas de tamaños grande y mediano.

La gruesa capa intermedia, o túnica media, está separada de la íntima por una lámina fenestrada (perforada), la lamina elástica interna compuesta principalmente por elastina. La capa media contiene células musculares lisas, inmersas en una matriz extracelular compuesta sobre todo por colágeno, elastina y proteoglicanos. Las células musculares adyacentes forman uniones de hialo (*gap junctions*). Son áreas de estrecho contacto celular donde unas acumulaciones de grandes conductos llamados conexones cruzan ambas membranas celulares permitiendo el flujo de iones de una célula a otra.

Una lámina elástica externa separa la túnica media de la capa más externa, la túnica adventicia. Ésta contiene tejido colágeno de sostén para los fibroblastos y los nervios. En las grandes arterias y venas, la adventicia contiene *vasa vasorum*, pequeños vasos sanguíneos que penetran en la porción más externa de la media y aportan oxígeno y nutrientes a la pared vascular.

Una proteína fibrosa, el colágeno, se encuentra en las tres capas de la pared vascular y actúa como trama para mantener en su sitio a las células musculares lisas.⁵³

Fig. 3 Esquema de una arteria muscular⁵³

El músculo liso de los vasos arteriales está extensamente innervado por fibras nerviosas noradrenérgicas, las cuales tienen una función constrictora. En algunos casos existe una innervación colinérgica de función vasodilatadora. Las arterias y las arteriolas ofrecen una resistencia considerable al flujo sanguíneo y se les conoce como vasos de resistencia.

Los vasos se expanden por la fuerza de la expulsión cardíaca durante la sístole, y el tejido elástico permite que se recupere el diámetro original durante la diástole. Esto conserva la presión diastólica y ayuda en el movimiento anterógrado de la sangre.^{1,53}

4.1.2 VENAS

Las venas son vasos de gran calibre, pero de paredes finas, que constan de una membrana elástica interna mal definida y una media no tan desarrollada como la de las arterias. Aproximadamente dos tercios de la sangre de la circulación general se deposita en las venas, sus paredes se distienden con facilidad y pueden expandirse para contener más sangre sin mucho incremento de la presión

intravascular. Por tanto, se les conoce como vasos de capacitancia; están inervados y el músculo liso que contienen puede contraerse en respuesta a la estimulación noradrenérgica, para empujar la sangre hacia el corazón y el lado arterial de la circulación.

4.1.3 SISTEMA DE CONDUCCIÓN

Las partes del corazón normalmente se contraen en una secuencia ordenada: a la contracción de las aurículas (sístole auricular) le sigue la contracción de los ventrículos (sístole ventricular) y durante la diástole las cuatro cámaras se relajan. El latido cardíaco se origina en un sistema de conducción cardíaco especializado y se extiende a través de este sistema a todas las partes del miocardio. Las estructuras que conforman el sistema de conducción son el nodo sinoauricular (nodo SA), las vías auriculares internodales, el nodo auriculoventricular (nodo AV), el haz de His y sus ramas y el sistema de Purkinje.¹

El nodo SA es el sitio de inicio del impulso eléctrico cardíaco normal. A continuación el impulso despolariza con rapidez las aurículas izquierda y derecha conforme avanza hacia el nodo AV, el impulso se mueve rápidamente hacia el haz de His y las fibras de Purkinje para despolarizar de manera simultánea los ventrículos derecho e izquierdo. Las aurículas y los ventrículos están separados por un marco fibroso eléctricamente inerte, de manera que bajo condiciones normales el nodo AV y el haz de His juntos son la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos. Este acomodo permite que las aurículas y los ventrículos desempeñen el latido en una modalidad sincronizada y reduce la oportunidad de retroalimentación eléctrica entre las cámaras.²

Las partes del sistema de conducción (Fig. 4) pueden descargar en forma espontánea, pero debido a que el nodo SA descarga con mayor rapidez, es el marcapaso cardíaco de primer orden, su frecuencia de descarga determina la velocidad a la que latirá el corazón.¹

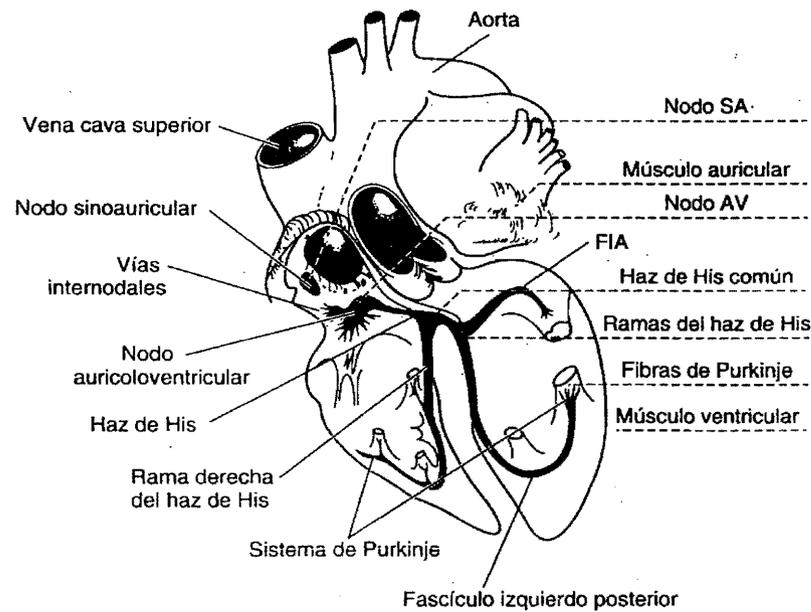


Fig. 4 Sistema de conducción del corazón. Fascículo izquierdo anterior (FIA).¹

Las fibras miocárdicas tienen un potencial de membrana en reposo cercano a -90 mV. Las fibras individuales se separan por membranas, pero la despolarización se propaga con rapidez a través de ellas como si fueran un sincitio por la presencia de iones comunicantes. El potencial de acción transmembranal de una célula muscular cardíaca se caracteriza por una despolarización rápida, una meseta y un proceso de repolarización lenta. La despolarización inicial se debe a la entrada rápida de Na^+ a través de canales de Na^+ . La corriente de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} que se abren con mayor lentitud produce la fase de meseta y la repolarización se debe a la salida neta de K^+ a través de tres tipos de canales de K^+ .¹

4.2 CONCEPTO DE PRESIÓN ARTERIAL

De acuerdo con la ecuación hidráulica, la presión arterial (PA) es directamente proporcional al producto del flujo sanguíneo (gasto cardíaco, GC) por la resistencia al paso de la sangre por las arteriolas precapilares (resistencia vascular periférica, RVP):

$$PA = GC \times RVP$$

Por tanto, la presión arterial se incrementa cuando aumenta el gasto cardíaco o cuando disminuye el diámetro de los vasos sanguíneos (principalmente en las arteriolas). A su vez, el gasto cardíaco consiste en el producto de la frecuencia cardíaca (FC) y del volumen de sangre bombeado con cada latido (volumen por latido).²

El término presión sistólica se refiere a la presión máxima alcanzada durante la sístole (alrededor de 120 mm Hg); el término presión diastólica a la presión más baja durante la diástole (alrededor de 70 mm Hg). La presión del pulso es la diferencia entre la presión sistólica y diastólica, normalmente se encuentra alrededor de 50 mm Hg. La presión media es la presión promedio durante el ciclo cardíaco. Como la presión sistólica es más corta que la diastólica, la presión media es ligeramente inferior al valor medio entre las presiones sistólica y diastólica. Puede calcularse sólo mediante la integración del área de presión de la curva (Fig. 5); sin embargo, como una aproximación, la presión media equivale a la presión diastólica más un tercio de la presión del pulso.¹

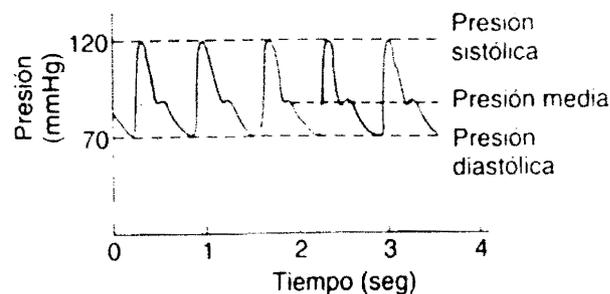


Fig. 5 Curva de presión en la arteria humeral de humanos sanos jóvenes¹

4.2.1 FACTORES QUE CONTROLAN EL GASTO CARDIACO

Las variaciones en el gasto cardiaco pueden producirse por cambios en la frecuencia cardiaca o el volumen de eyección (Fig. 6). La frecuencia cardiaca se controla primariamente por la inervación cardiaca, estimulación simpática que la aumenta y estimulación parasimpática que la disminuye. El volumen de expulsión también se determina en parte por la inervación neural; los estímulos simpáticos hacen que las fibras musculares del miocardio se contraigan con mayor fuerza en cualquier longitud determinada y los estímulos parasimpáticos tienen el efecto opuesto.¹

A la acción aceleradora cardiaca de las catecolaminas liberadas por la estimulación simpática, se le llama acción cronotrópica, mientras que su efecto en la fuerza de la contracción cardiaca es denominado acción inotrópica.

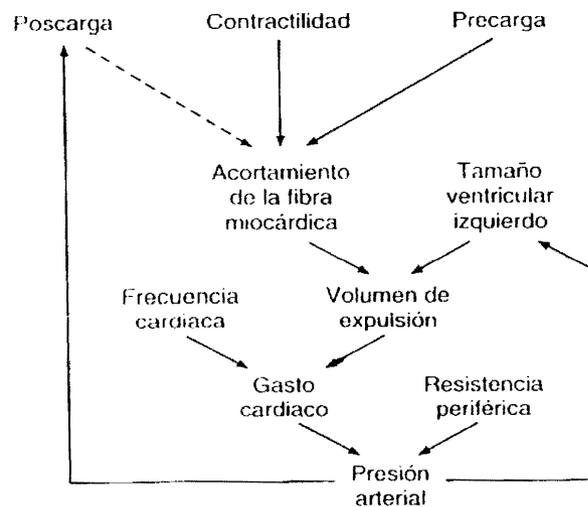


Fig. 6 Interacciones entre los componentes que regulan el gasto cardiaco y la presión arterial. Las líneas continuas significan aumentos y las punteadas indican una disminución.¹

4.3 REGULACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los ajustes cardiovasculares se efectúan mediante la modificación del gasto de la bomba (el corazón), cambio en el diámetro de los vasos de resistencia (arteriolas), y modificación en la cantidad de sangre almacenada en los vasos de capacitancia (las venas). Existe un cuarto sitio del control anatómico, los riñones, que contribuyen con el mantenimiento de la presión arterial al regular el volumen del líquido intravascular.^{2,4}

El calibre de las arteriolas se regula con metabolitos vasodilatadores producidos en los tejidos activos metabólicamente; diversas sustancias vasorreguladoras originadas por las células endoteliales; las hormonas vasoactivas circulantes y un sistema de nervios vasomotores en los vasos sanguíneos y en el corazón.

La descarga de nervios vasomotores se regula en una modalidad de retroalimentación mediante el seno carotídeo y los barorreceptores del cayado aórtico, los cuales vigilan la presión en las arterias (sistema barorreceptor de alta presión), y barorreceptores en las aurículas cardíacas (sistema barorreceptor de baja presión).²

4.3.1 METABOLITOS VASODILATADORES

Los tejidos activos producen sustancias que dilatan los vasos que los suministran para asegurar el mayor flujo sanguíneo necesario, y apoyar el incremento de la actividad tisular. Siendo dichos metabolitos vasodilatadores el CO₂, el K⁺ y la adenosina, (esta última en algunos tejidos).

4.3.2 EL ENDOTELIO

Las células endoteliales forman una monocapa que tapiza todo el sistema vascular (el endotelio). Su integridad estructural y funcional son fundamentales para mantener la homeostasis de las paredes vasculares y la función circulatoria. Sus funciones son:

- ◆ Actúan como una membrana semipermeable controlando el paso de moléculas pequeñas y grandes al interior de la pared arterial y a través de las paredes de los capilares y las vénulas.
- ◆ Mantienen libre de trombogénesis a la interfase sangre-tejido, regulando la trombosis, la trombólisis y la adhesión plaquetaria.

- ◆ Modulan el tono vascular y el riego sanguíneo.
- ◆ Metabolizan ciertas hormonas.
- ◆ Regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias, controlando las interacciones de los leucocitos con la pared vascular.
- ◆ Modifican las lipoproteínas de la pared vascular.
- ◆ Regulan el crecimiento de otras células, especialmente de las fibras musculares lisas.

4.3.2.1 Sustancias secretadas por el endotelio

Las células endoteliales secretan sustancias reguladoras del crecimiento y vasoactivas en respuestas a los cambios en el flujo, al estiramiento, a diversos compuestos circulantes y a los mediadores inflamatorios. Entre las sustancias secretadas se encuentran:

- ◆ Prostaglandinas. La prostaciclina (PGI_2) es un producto intermediario en el metabolismo del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa en el músculo liso vascular; causa vasodilatación al disminuir el AMPc citosólico en las células musculares lisas.⁶ El equilibrio entre la PGI_2 y el tromboxano A_2 plaquetario (que produce agregación plaquetaria y vasoconstricción) favorece la vasoconstricción local y la formación del coágulo en los sitios de lesión vascular, evitando la extensión del coágulo y conservando el flujo normal en la vecindad de las partes lesionadas.¹
- ◆ Óxido nítrico. Es un potente vasodilatador y representa el principal regulador local del flujo sanguíneo; se produce a partir de la arginina en una reacción catalizada por la sintetasa de NO. Se conocen tres isoformas de esta enzima: la sintetasa de NO1, presente en el sistema nervioso central; la sintetasa de NO2 presente en los macrófagos; y la sintetasa de NO3, presente en las células endoteliales. Las sintetasas de NO1 y NO3 son constitutivas y se activan por agentes que incrementan el Ca^{2+} intracelular, mientras que la NO2 es inducible (normalmente no está presente en las células). El NO formado en las células endoteliales difunde a las células adyacentes del músculo liso vascular, en las que activa la guanililo ciclasa soluble para producir GMPc, que media la relajación del músculo liso vascular. Además, el NO es capaz de inhibir la proliferación del músculo liso y la migración de las células musculares lisas.^{1,8}
- ◆ Endotelinas. Se conocen tres variantes de endotelinas (ET): la ET-1, la ET-2 y la ET-3, estas dos últimas presentes en intestino y riñones. La endotelina 1 (ET-1) actúa sobre receptores ET_A y genera vasoconstricción intensa y duradera.^{6,8} Algo de la ET-1 producida en el endotelio ingresa

a la circulación, pero la mayor parte difunde hacia el músculo liso vecino. Por tanto, es principalmente un vasoconstrictor local con acción paracrina.^{1,8}

4.3.3 HORMONAS CIRCULANTES

Las principales hormonas vasoconstrictoras corresponden a la noradrenalina, adrenalina, vasopresina y la angiotensina II. Las principales vasodilatadoras corresponden al péptido intestinal vasoactivo (VIP), las cininas y los péptidos natriuréticos.

- ◆ Catecolaminas. La noradrenalina (NA) ejerce una acción vasoconstrictora generalizada, mientras que la adrenalina dilata los vasos del músculo esquelético y del hígado.
- ◆ Angiotensina II (A-II). Produce una acción vasoconstrictora generalizada, aumenta la ingesta de agua y estimula la secreción de aldosterona.
- ◆ Cininas. Las cininas son dos péptidos denominados lisilbradicinina y bradicinina. Ambas se pueden metabolizar a fragmentos inactivos mediante la carboxipeptidasa cininasa I, o la dipeptidilcarboxipeptidasa cininasa II, ésta y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) constituyen la misma enzima, de manera que la inhibición de la ECA incrementa las cininas plasmáticas y tisulares. Actúan sobre dos receptores, B₁ y B₂, ambos acoplados a proteínas G.
- ◆ Hormonas natriuréticas. Constituyen una familia de péptidos relacionada con la regulación de la presión arterial y el volumen plasmático,²³ formada por el péptido natriurético auricular (ANP) y su forma renal, el urodilatín, el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP).^{8,24}

4.3.3.1 Hormonas natriuréticas

Los péptidos natriuréticos comparten ciertas características estructurales, fundamentalmente un anillo de 17 aminoácidos cerrado por un puente disulfuro entre dos cisteínas, esencial para su efecto biológico.^{1,8,25} El péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético encefálico (BNP) son producidos principalmente en el miocardio como consecuencia al estiramiento de los miocitos auriculares; el CNP es liberado en respuesta al stress y se encuentra en el cerebro, riñón, corazón, pulmón y endotelio.²⁶ Existen otros elementos que también afectan la secreción de ANP, como los factores mecánicos (por ejemplo, frecuencia cardiaca), fisiológicos (hipoxia, edad, función renal) y neurohormonales (ET-1, A-II y catecolaminas).²⁷

Estos péptidos se unen con alta afinidad a sus receptores: ANP y BNP a receptor A (ANP_A) y CNP al receptor B (ANP_B). El receptor C está relacionado con la eliminación de los péptidos,^{1,24} interaccionando con éstos con igual afinidad.⁸ Los receptores ANP_A y ANP_B contienen un dominio citoplasmático con actividad guanililciclase, y su activación induce la formación de GMPc, y secundariamente, la activación de proteincinasas.^{8,25} Los péptidos natriuréticos provocan diferentes efectos fisiológicos, como vasodilatación, natriuresis, diuresis, decremento de la liberación de aldosterona, disminución del crecimiento celular, e inhibición del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona²³ (Tabla 1). El ANP también inhibe la producción de endotelina (vasoconstrictor).²⁴

Tabla 1. Efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos

Receptor	Péptidos	Efectos fisiológicos
ANP_A	ANP	Vasodilatación
	BNP	Diuresis
ANP_B	CNP	↓ Liberación de aldosterona Inhibición de SNS Inhibición de SRA
ANP_C	ANP	Eliminación de los péptidos
	BNP	
	CNP	

Se indican los receptores de los péptidos natriuréticos y sus efectos en el organismo; el receptor ANP_C está relacionado con la eliminación e interacciona con igual afinidad para los tres

Concretamente, el ANP y el BNP, inhiben la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal y de agua en los túbulos colectores medulares. En parte, estos efectos están relacionados con la dilatación de la arteriola aferente glomerular, el aumento de la velocidad de filtración glomerular, la redistribución del flujo sanguíneo y la inhibición de la producción de renina y aldosterona. Otras acciones incluyen aumento en la permeabilidad capilar, lo que ocasiona extravasación de líquido y descenso de la presión sanguínea; además relajan el músculo liso vascular de las arteriolas y vénulas.^{1,3,8}

4.3.3.2 Endopeptidasa neutra

Los péptidos natriuréticos son degradados por la endopeptidasa neutra (NEP), la cual abre el anillo de 17 aminoácidos; además pueden ser degradados intracelularmente por enzimas lisosómicas.⁸ NEP es una enzima que se encuentra principalmente en la membrana de los túbulos renales, pero también se localiza en los pulmones, intestino, cerebro, corazón y sangre. NEP cataliza no sólo el rompimiento de ANP, BNP y CNP, también el de otras hormonas peptídicas como adrenomedulina, urodilatin y bradicinina. La regulación de NEP parece realizarse por retroalimentación positiva.²⁴

4.3.4 CONTROL VÍA SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El sistema nervioso autónomo, especialmente el sistema simpático, juega un papel importante en el control circulatorio por mecanismo reflejo o actuando sobre el tono vascular. Como reflejo, responde a barorreceptores aórticos y carotídeos con la liberación de noradrenalina (NA) en las terminaciones nerviosas.⁷

La descarga de los nervios vasomotores noradrenérgicos produce constricción de las arteriolas inervadas por dichos nervios, y con la descarga general, se presenta un incremento en la presión arterial. Además, la descarga de los nervios simpáticos noradrenérgicos que inervan el corazón incrementa la presión arterial al aumentar la fuerza y la frecuencia de la contracción cardíaca (efectos inotrópico y cronotrópico), y aumentar el volumen por latido y el gasto cardíaco. La estimulación noradrenérgica también inhibe el efecto de la estimulación vagal, la cual normalmente disminuye la actividad del corazón y así el gasto cardíaco.²

4.3.5 LOS RIÑONES

El riñón desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial a largo plazo mediante el control del volumen sanguíneo. Reacciona a los cambios de PA con aumento de las resistencias vasculares renales, excreción de sodio (fenómeno presión-natriuresis) y liberación de renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona).^{4,7}

4.3.5.1 Sistema renina-angiotensina (SRA)

El riñón influye en las resistencias periféricas y en la homeostasis del sodio, y el sistema renina-angiotensina es esencial en dichas acciones. La renina elaborada por las células yuxtaglomerulares renales transforma el angiotensinógeno plasmático, producido en el hígado, para formar la angiotensina I (A-I); ésta se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) producida por el endotelio.^{1,6,7} Se conoce que el SRA tiene un componente sistémico (circulante) y otro tisular (local) (Fig. 7).

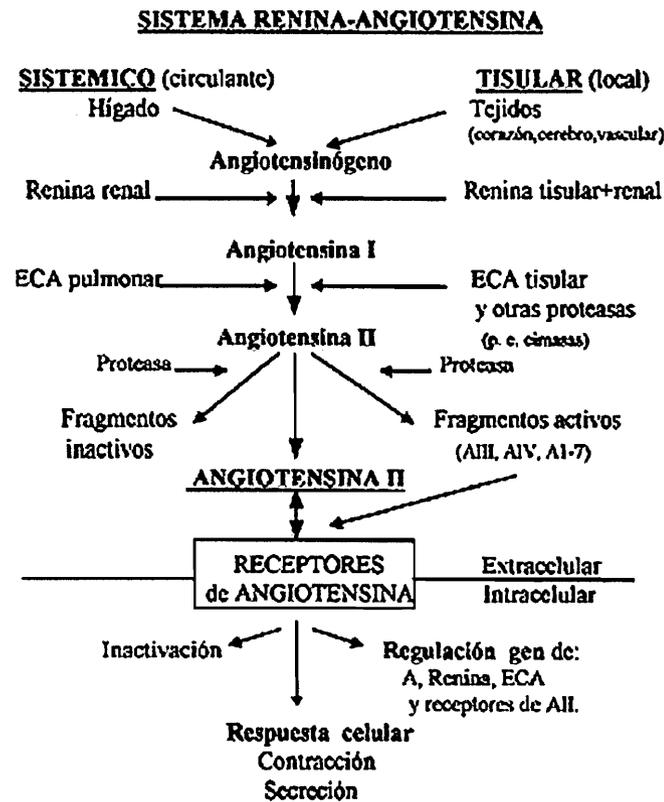


Fig. 7. Sistema renina-angiotensina sistémico y tisular.

(AII: angiotensina II, ECA: enzima convertidora de la angiotensina)⁷

4.3.5.1.1 Regulación de renina

Los principales factores que estimulan la liberación de renina a partir de las células yuxtaglomerulares del riñón son: aumento de la actividad simpática β_1 , disminución de la presión arterial, menor resorción de sodio en el túbulo distal, y reducción de la volemia.^{6,7,16} Por el contrario, el incremento de presión en la arteriola, el aumento de sodio/cloruro en la mácula, el bloqueo de receptores β_1 , la concentración de A-II (mediante la activación de receptores AT_1) inhiben su liberación,⁸ así como el ANP y la somatostatina.⁷

4.3.5.1.2 Angiotensinas

Se conocen diferentes tipos de angiotensinas: A-I, A-II, angiotensina-III, angiotensina (1-7). La tipo II es un potente vasoconstrictor que también ejerce diversos efectos sobre la estructura y la homeostasis vascular⁷. Otro componente biológicamente activo del SRA es la angiotensina-III también denominada (des-Asp) o angiotensina-(2-8), que puede formarse por el efecto de la aminopeptidasa sobre la angiotensina II (Fig.7), o por el efecto de la ECA sobre la angiotensina I. La angiotensina III y la A-II causan efectos cualitativamente similares. La angiotensina III es casi igual de potente que la A-II en la estimulación de la secreción de aldosterona; sin embargo, sólo tiene entre 10 y 25 % de la potencia de la A-II para aumentar la presión arterial.¹³ La angiotensina (1-7), que es un heptapéptido puede ser producido en diversos tejidos; en los vasos, su producción es consecuencia de la acción de endopeptidasas tisulares sobre la angiotensina I y la angiotensina II.¹⁴ La angiotensina II tiene diversas acciones fisiológicas; por ejemplo, incrementa el volumen extracelular, la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea y está también implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. El clonado molecular y los estudios farmacológicos han definido dos principales clases de receptores de angiotensina, designados como AT_1 Y AT_2 , los cuales están acoplados a proteínas G y es necesario que la A-II, que tiene igual afinidad por ambos, se una a los dominios extracelular y transmembranoso para activarlos.⁸ Muchos de los efectos de la A-II son producto de su unión a los receptores AT_1 , que se encuentran localizados predominantemente en el tejido vascular y miocárdico y también en el cerebro, riñón y células glomerulosas de las suprarrenales, las cuales secretan aldosterona.^{17,18} A su vez se divide en los subtipos AT_{1a} y AT_{1b} , de los cuales el subtipo AT_{1a} es muy importante en el corazón de los roedores. En la microcirculación, el receptor AT_{1a} parece mediar la angiogénesis y la

vasoconstricción, mientras que el receptor AT₂ cumple efectos opuestos.^{16,18} Por su parte los receptores subtipo AT₂ se encuentran en la médula suprarrenal y posiblemente en el sistema nervioso central, están ampliamente distribuidos en el tejido fetal^{19,22}

Las principales funciones mediadas por el receptor AT₁ incluyen efecto vasoconstrictor, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, reabsorción tubular renal de sodio, crecimiento cardiaco, proliferación de músculo liso vascular, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, aumento de la actividad central del sistema nervioso simpático, estimulación de la liberación de vasopresina e inhibición de la renina renal (Fig. 8).^{1,6,8,16,20} Además de las respuestas inmediatas, los AT₁ estimulan el crecimiento de las células vasculares y del músculo cardiaco, acción mediada por expresión genética.²¹

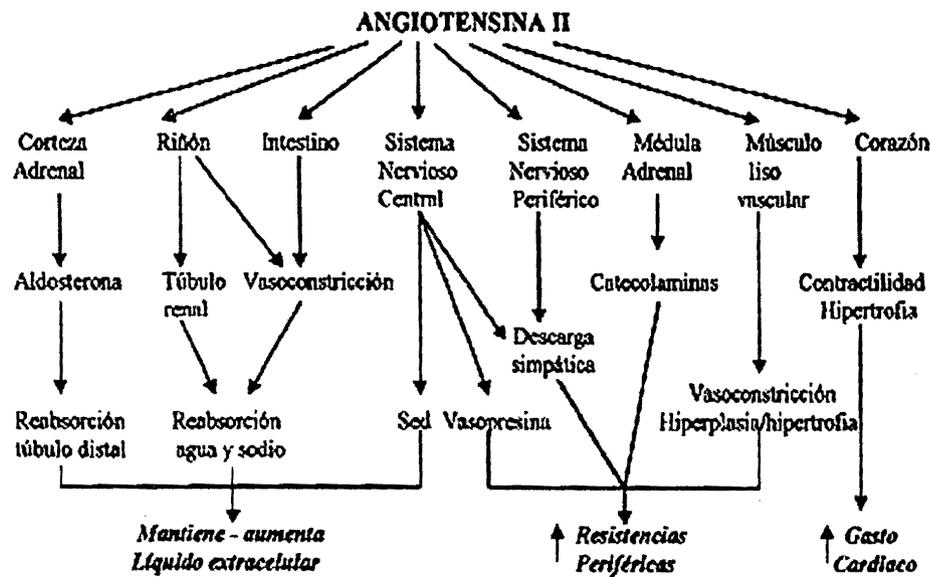


Fig. 8. Participación de la angiotensina II en diferentes órganos⁷

Los hallazgos en varios estudios en animales han sugerido que la angiotensina (1-7), es un vasodilatador que puede conferir efectos cardioprotectores al oponerse a las acciones de la angiotensina II sobre el crecimiento y la reactividad vascular. Al contrario de la angiotensina II la angiotensina (1-7), no causa vasoconstricción, liberación de aldosterona, sed ni facilitación de neurotransmisión noradrérgica. Este efecto vasodilatador es mediado por la liberación de NO y bradicinina endotelial.¹⁵

En músculo liso vascular la estimulación de los receptores AT₁ da lugar a acoplamiento con las proteínas G, lo que activa a la fosfolipasa C, que lleva a incremento de trifosfato de inositol y sus metabolitos; los efectos de estas sustancias se traducen en incrementos de influjo de Ca²⁺ y generación de diacilglicerol, que activa a la proteincinasa C, que fosforila diversas proteínas implicadas en la contracción muscular, en el cierre de canales de potasio, o en la regulación de la transcripción de distintos genes (Fig. 9).^{8,16,22}

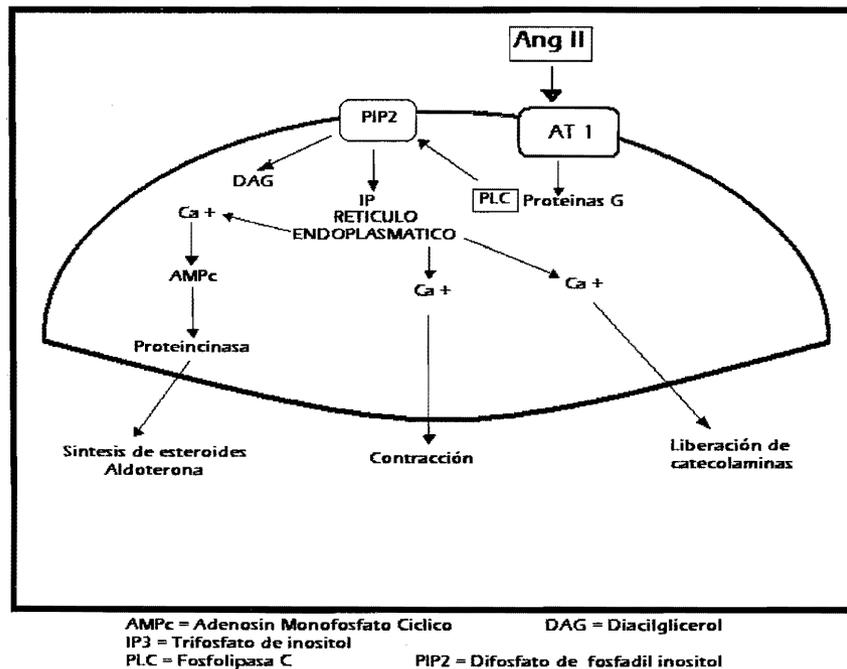


Fig. 9 Respuesta celular a los receptores de angiotensina II.²²

4.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

4.4.1 DEFINICIÓN

La hipertensión arterial se define como una elevación mantenida de las cifras tensionales diastólicas y sistólicas por encima de 90 y 140 mmHg respectivamente. Los distintos niveles de gravedad – grados 1, 2, 3- se correlacionan con cifras tensionales diastólicas y sistólicas progresivamente elevadas.⁵

4.4.2 CLASIFICACIÓN

Tabla 2. Clasificación de la presión arterial^{28,29}

Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión		
Grado 1 (leve)	140-159	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 (grave)	≥180	≥110

Valores de presión arterial en individuos sanos e hipertensos

La llamada hipertensión sistólica aislada se caracteriza por presentar presiones sistólicas superiores a 140 mm Hg y presiones diastólicas por debajo de 90 mmHg.^{2,28,29}

Alrededor del 5% de los hipertensos presentan una elevación rápida de la presión arterial que, si no se combate, provoca la muerte en uno a dos años. Es la llamada hipertensión maligna o acelerada. La prevalencia de la hipertensión arterial aumenta con la edad.

4.4.3 ETIOLOGÍA

La hipertensión no es una patología aislada, suele presentarse por una combinación de varias anomalías, es decir, es multifactorial (Fig. 10); pudiendo participar factores genéticos, estrés, factores ambientales y alimentarios (aumento en el consumo de sal y disminución de potasio), etc.

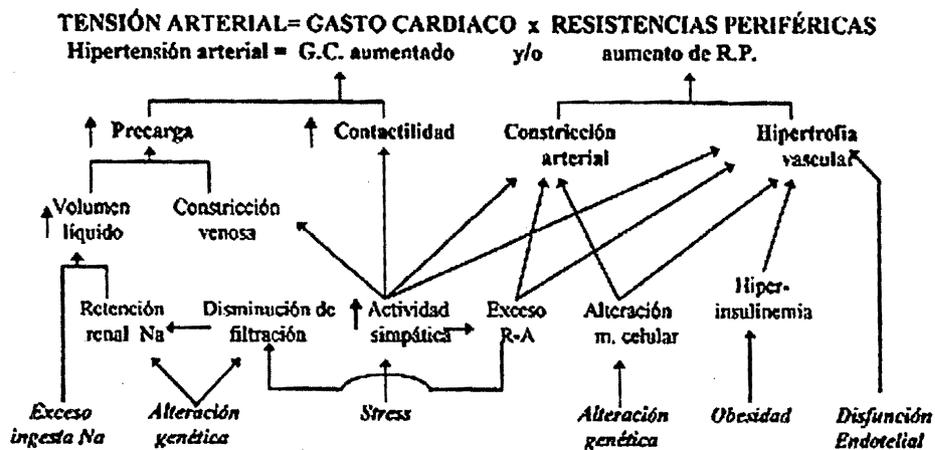


Fig. 10 Factores fisiopatológicos de la hipertensión arterial (GC: gasto cardíaco, R-A: renina-angiotensina, RP: resistencias periféricas)⁷

En la mayoría de los casos la causa de la hipertensión permanece desconocida, denominando estos casos como hipertensión esencial (primaria); suele presentarse después de los cuarenta años. La hipertensión secundaria (minoría de los casos) es ocasionada por un proceso patológico precedente definido, tal como: coartación de la aorta, glomerulonefritis aguda y crónica, estenosis de la arteria renal, síndrome de Liddle, hipertiroidismo, aldosteronismo primario, feocromocitoma, estrés agudo, síndrome de Cushing, etc.

4.4.3.1 Factores ambientales

Se cree que los factores ambientales favorecen la expresión de los determinantes genéticos que elevan la presión arterial. El estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física y el abundante consumo de sal son factores exógenos que se consideran responsables de la hipertensión.³

El factor ambiental puede ser tan precoz como en la edad fetal; se ha encontrado asociación entre el bajo peso al nacer por desnutrición y la hipertensión arterial (HTA) posterior. La reducción permanente de nefronas (con progresivo daño renal y disminución de excreción de sodio) o la alteración en la síntesis de elastina en las paredes de la arteria aorta y grandes arterias en la etapa fetal, favorecerían la HTA en la edad adulta.⁷

Los hipertensos jóvenes tienden a tener niveles altos de catecolaminas circulantes, aumento de actividad simpática, mayor FC y aumento de reactividad vascular a NA. Estos factores podrían aumentar la PA por sí solos o junto a liberación de renina por las catecolaminas. La elevación transitoria de la adrenalina con estrés, puede provocar mayor respuesta tensional por la liberación de NA desde las neuronas simpáticas. En la apnea de sueño, la HTA parece relacionarse con aumento de actividad simpática por hipoxia durante las fases de apnea. En el tabaquismo habría aumento de liberación de NA presináptica inducida por la nicotina. También en la HTA asociada a la ingesta de alcohol hay aumento de actividad simpática, además de aumento del GC y alteración de membrana celular.⁷

4.4.3.2 Factores genéticos

Los procesos monogénicos pueden causar hipertensión en casos raros, pero es poco probable que la mutación del locus de un solo gen sea una causa importante de hipertensión esencial. Es más probable que la hipertensión esencial sea un proceso poligénico y heterogéneo en que el efecto combinado de las mutaciones o los polimorfismos en varios loci genéticos influyan en la presión arterial.¹⁰

Los procesos monogénicos provocan formas de hipertensión a través de varios mecanismos¹¹:

- ◆ Defectos génicos de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la aldosterona (p. ej., la aldosterona sintasa, 11 β -hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa), que producen una respuesta de adaptación al alza de la secreción de aldosterona, con mayor reabsorción de sal y agua, aumento del volumen del plasma y, finalmente, hipertensión.

- ◆ Mutaciones de las proteínas que afectan la reabsorción del sodio. Por ejemplo, las mutaciones de una proteína de los canales epiteliales del sodio producen mayor reabsorción tubular distal del sodio inducida por la aldosterona, provocando una forma relativamente grave de la hipertensión sensible a la sal llamada síndrome de Liddle.

4.4.4 PATOLOGÍA

La HTA se asocia con alta morbilidad y mortalidad relacionadas con el daño de los órganos diana: arterias, corazón, cerebro y riñón. En la fase más temprana de la hipertensión, la vasoconstricción es producida por contracción del músculo liso y no hay alteraciones microscópicas en los vasos sanguíneos. A continuación de la vasoconstricción sostenida, hay un engrosamiento de la capa media, causado por hipertrofia muscular, el cual progresa hacia degeneración hialina y fibrosis de la íntima. Estas alteraciones se conocen como aterosclerosis hialina y se encuentran junto con la hipertensión prolongada de grado leve a moderado (hipertensión benigna).⁹

La hipertensión maligna se caracteriza patológicamente por la presencia de necrosis fibrinoide de la media, con fibrosis de la íntima de grado muy manifiesto y estrechamiento extremo de la arteriola. Los tejidos regados por los vasos afectados presentan isquemia con microinfartos y hemorragias.⁹

La afectación cardíaca en la HTA es secundaria a hipertrofia ventricular y anomalías del flujo coronario (aterosclerosis coronaria y enfermedad de pequeño vaso). La hipertrofia se desencadena por la sobrecarga de presión y su mantenimiento acaba produciendo insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica y/o diastólica, isquemia por la combinación de aumento de consumo de O₂ y enfermedad coronaria, arritmias y muerte súbita. La mayor parte de las muertes en HTA son por insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio.

A nivel neurológico, la HTA produce retinopatía y cambios en el sistema nervioso central, las alteraciones más importantes son hemorragia, infarto y encefalopatía. La hemorragia cerebral se relaciona con la elevada PA y la formación de microaneurismas. El infarto cerebral es secundario a aterosclerosis. No se conoce la patogénesis de la encefalopatía; en algunos casos puede ser debida a infartos o hemorragias. Por último, la complicación renal más importante en la HTA es la insuficiencia renal. El aumento de la resistencia a nivel arteriolar produce aumento de la presión de filtración y proteinuria, dando lugar a glomeruloesclerosis y, finalmente fallo renal.⁷

4.5 TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

Denominada también “modificación del estilo de vida”, es el primer paso y el más importante en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial,³⁰ se debe utilizar como intervención básica y como complemento de la farmacoterapia. La base del tratamiento consiste en reducción de peso, moderación en el consumo de alcohol y supresión del cigarro, ejercicio físico, restricción de sal y grasas saturadas, e incremento en la ingesta de frutas y vegetales.²⁸

4.5.1 REDUCCIÓN DEL PESO CORPORAL

De las variables asociadas con la hipertensión arterial, la obesidad es una de las más importantes,³¹ se ha identificado que ésta y el sobrepeso producen aumento de la precarga e hipertrofia ventricular izquierda, alteran la contractilidad del miocardio y condicionan insuficiencia cardiaca congestiva, por lo que incluso una disminución de peso de 5% logra reducir la presión arterial.³² Además, se obtienen efectos benéficos sobre factores de riesgo asociados, como resistencia a la insulina, diabetes e hiperlipidemia.²⁸

4.5.2 DISMINUCIÓN DEL CONSUMO DE SAL

Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de sal contribuye a la elevación de la presión arterial y a la prevalencia de la hipertensión.^{7,17,28} La reducción en la ingesta de sodio alrededor de 4.7 a 5.8 g por día ayuda en la disminución de la presión arterial. Se recomienda evitar agregar sal a los alimentos, así como disminuir el consumo de alimentos procesados (conservas, embutidos, congelados o precocidos).^{28,32}

4.5.3 ACTIVIDAD FÍSICA

Los pacientes con actividad sedentaria deben ser aconsejados para realizar ejercicio aeróbico moderado como caminar, trotar o nadar de 30 a 45 minutos, tres o cuatro veces por semana.³³

El ejercicio aeróbico regular no sólo facilita la reducción de peso sino que disminuye las resistencias periféricas, mejora la sensibilidad tisular a la insulina, el adecuado balance hidroelectrolítico, la disminución de triglicéridos y aumenta las lipoproteínas de alta densidad.³²

4.5.4 MODERACIÓN EN EL CONSUMO DE ALCOHOL Y SUPRESIÓN DE CIGARRO

Existe una relación entre el consumo de alcohol, los niveles de presión arterial y la prevalencia de la hipertensión en las poblaciones.³⁴ La ingesta de 24-30 g de alcohol/día o más se asocia con elevación de la presión arterial, y en los sujetos que consumen 48-60 g de alcohol/día, la presión arterial diastólica se eleva de 2 a 4 mmHg.³¹ Se debe recomendar a los bebedores que no consuman más de 30 mL de etanol al día.³²

El tabaquismo en sí no causa hipertensión, sin embargo los fumadores tienen incidencia más alta de hipertensión maligna y el tabaquismo constituye un factor de riesgo importante de arteriopatía coronaria.¹⁷ En adición, datos sugieren que fumar puede interferir en los efectos benéficos de algunos fármacos antihipertensivos, como los β -bloqueadores.²⁸

4.5.5 TRATAMIENTO CON POTASIO

Hay correlación positiva entre el sodio corporal total y la presión arterial, y correlación negativa entre el potasio corporal total y la presión arterial en hipertensos. Es decir, el incremento en la ingestión de K^+ disminuye la presión arterial al aumentar la excreción de Na^+ , lo cual suprime la secreción de renina, causa dilatación arteriolar (tal vez al estimular la actividad de la $Na^+-K^+-ATPasa$ y disminuir las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}), y altera la capacidad de respuesta a vasoconstrictores endógenos. Por lo que se recomienda seguir una dieta con alto contenido de potasio junto con restricción de sodio. Sin embargo, no se recomienda una dieta con alto contenido de potasio en pacientes que reciben inhibidores de la ECA.³²

4.6 TERAPIA FARMACOLÓGICA

Puesto que la presión arterial es el producto del gasto cardiaco y resistencia vascular periférica, puede disminuirse mediante los efectos de fármacos sobre la resistencia periférica, el gasto cardiaco, o ambos. Los medicamentos disminuyen el gasto cardiaco al disminuir la contractilidad miocárdica o disminuir la presión de llenado ventricular. El decremento de esta última se logra mediante efectos sobre el tono venoso o sobre el volumen sanguíneo por medio de efectos renales. Los fármacos reducen la resistencia periférica al actuar sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia, o al interferir con la actividad de los sistemas que producen constricción de los vasos de resistencia (por ejemplo, el sistema nervioso simpático).^{5,16,17}

4.6.1 DEFINICIÓN DE FÁRMACO ANTIHIPERTENSIVO

Los antihipertensivos (o hipotensores) se definen como aquellos fármacos que provocan el descenso de la presión arterial; se les asigna dicho nombre cuando son utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial.¹⁸

4.6.2 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Una clasificación de los fármacos antihipertensivos se basa en el principal sitio o mecanismo regulatorio sobre el que actúan. De acuerdo a esto, se tienen los diuréticos, simpaticolíticos, fármacos de acción central, vasodilatadores directos, agentes que bloquean la acción o producción de la angiotensina y antagonistas de calcio.

4.6.2.1 Diuréticos

Los diuréticos reducen la presión arterial principalmente al disminuir las reservas de sodio en el cuerpo. Todos incrementan la pérdida de sal y agua con la consiguiente disminución del volumen plasmático a corto plazo.^{4,5} Al principio, disminuyen el volumen extracelular y el gasto cardiaco; durante el tratamiento a largo plazo, el efecto hipotensivo se conserva debido a reducción de la resistencia vascular; el gasto cardiaco vuelve a las cifras previas al tratamiento y el volumen extracelular permanece un poco reducido.^{4,5,17}

Los diuréticos son eficaces para reducir la presión arterial 10 a 15 mm Hg en la mayoría de los pacientes; empleándolos solos con frecuencia constituyen un tratamiento adecuado para la hipertensión esencial leve a moderada. En la hipertensión más grave, los diuréticos se utilizan combinados con simpaticolíticos y vasodilatadores para controlar la tendencia a la retención de sodio causada por estos agentes.⁴

Existen básicamente tres familias: las tiazidas (tiazídicos) y fármacos relacionados (hidroclorotiazida, clortalidona, etc.), los diuréticos del asa (furosemida, bumetadina, torsemida, ácido etacrínico) y los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno).^{5,18} En lo que se refiere a la acción antihipertensora, la diferencia principal entre ellos estriba en que las tiazidas precisan de una función renal aceptable para tener efecto, mientras que los diuréticos del asa incluso pueden actuar con función renal disminuida.⁵

Las tiazidas bloquean la reabsorción de sodio en la porción inicial del túbulo distal en el segmento de dilución cortical.^{5,18} Los efectos adversos que presentan este tipo de fármacos son hipokalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, intolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de lípidos^{4,5} e impotencia sexual.¹⁷

Con respecto a los diuréticos del asa, la furosemida bloquea la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle. Su administración debe ser entre tres y cuatro veces al día para descender las cifras tensionales, ya que la duración de su acción suele ser corta.¹⁸

Los ahorradores de potasio tienen una capacidad natriurética baja y por ello su efecto antihipertensivo es limitado. En cuanto a su mecanismo de acción la espironolactona produce un bloqueo competitivo de la aldosterona en el túbulo contorneado distal y el triamtereno y la amilorida inhiben la secreción tubular de potasio.¹⁸ Entre los efectos adversos de este tipo de fármacos se encuentran cansancio, cefalea, trastornos gastrointestinales.⁵

4.6.2.2 Simpaticolíticos

4.6.2.2.1 Bloqueadores β -adrenérgicos

Los fármacos bloqueadores β -adrenérgicos disminuyen la fuerza contráctil del miocardio y la frecuencia cardiaca, presentándose una reducción del gasto cardiaco. Esto pone en marcha un reflejo, mediante barorreceptores, que tienden a incrementar las resistencias vasculares periféricas, a pesar de lo cual la tensión arterial desciende. Otra consecuencia del bloqueo de los receptores β_1 -adrenérgicos es el decremento de la secreción de renina, con disminución resultante de la angiotensina II.^{4,5,17}

Los bloqueantes β -adrenérgicos varían en cuanto a su liposolubilidad, selectividad por el receptor β_1 -adrenérgico, presencia de actividad simpaticomimética agonista parcial o intrínseca, y propiedades estabilizadoras de membrana.¹⁷ Ejemplos de este tipo de fármacos son el propranolol, carteolol, penbutelol, etc.

La suspensión repentina de este tipo de fármacos puede producir un síndrome que da lugar a fenómenos de activación adrenérgica (fenómeno de rebote), manifestado por nerviosismo, taquicardia, mayor intensidad de la angina o un aumento de la presión arterial.^{4,5,17}

4.6.2.2.2 Bloqueadores α -adrenérgicos

Son fármacos que bloquean de manera selectiva los receptores α_1 -adrenérgicos en las arteriolas y las vénulas. Reducen la presión arterial mediante la dilatación tanto de los vasos de resistencia como de los vasos de capacitancia. En este grupo se encuentran la prazosina, terazosina y doxazosina.^{4,17}

La presión arterial disminuye más en posición erecta que en posición supina; estos fármacos provocan retención de sal y agua, por lo que se administran junto con un diurético. Reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total y LDL, e incrementan el HDL. Puede presentarse hipotensión ortostática sintomática con la primera dosis o cuando la dosificación se incrementa con rapidez.^{5,17}

4.6.2.3 Fármacos de acción central

Varios fármacos actúan en forma directa o indirecta en el centro vasomotor y en la médula espinal para disminuir la transmisión simpática a los vasos sanguíneos y el corazón. También activan la transmisión parasimpática (vagal) al corazón.³⁵

La clonidina, el guanabenz y la guanfazina estimulan a los receptores α_2 -adrenérgicos, subtipo α_{2A} , en el tallo encefálico, lo cual da como resultado disminución de las eferencias simpáticas desde el sistema nervioso central.¹⁷ Esto da lugar a hipotensión, bradicardia y disminución del gasto cardiaco. A dosis elevadas pueden provocar vasoconstricción inicial por estimulación de los receptores α_2 -adrenérgicos subtipo α_{2B} , en las células del músculo liso vascular.^{5,17}

Los agonistas α_2 -adrenérgicos por lo general se suministran con diuréticos. Tienden a producir hipotensión ortostática en poca frecuencia; sin embargo, con elevada frecuencia producen sequedad de mucosas, sedación, somnolencia, impotencia, trastornos del sueño y depresión. Después de la supresión del tratamiento, se puede presentar un síndrome de abstinencia caracterizado por sudoración, taquicardia, palidez, cefaleas, pudiéndose acompañar por un incremento en la presión arterial.^{4,5,17}

4.6.2.4 Vasodilatadores directos

Los vasodilatadores directos son fármacos que relajan el músculo liso de las arteriolas, provocando una disminución de la resistencia vascular periférica. En este grupo se encuentran la hidralacina y minoxidil, que se administran por vía oral; y los vasodilatadores parenterales nitroprusiato y diazóxido, que se utilizan para las urgencias hipertensivas.^{4,5,35}

La disminución de la resistencia vascular y la presión arterial originan respuestas compensatorias mediadas por barorreceptores y el sistema nervioso simpático, como taquicardia, palpitaciones, aumento del gasto cardiaco, de la actividad de renina plasmática, retención hidrosalina. Estos efectos contrarrestan la acción hipotensora, por lo que se recomienda combinar los vasodilatadores directos con fármacos bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos y/o diuréticos. Con respecto al mecanismo de acción, actúan de varias maneras, como apertura de los canales de potasio (diazóxido, minoxidil), estimulación de la guanilato ciclasa en el músculo liso arteriolar (hidralacina), liberación de óxido nítrico (nitroprusiato), etc.^{4,5,8,17,35}

4.6.2.5 Antagonistas de calcio

El uso de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) en la hipertensión se fundamenta en que la hipertensión fija es el resultado del incremento de la resistencia vascular periférica. Puesto que la contracción del músculo liso vascular depende de la concentración intracelular libre de calcio, la inhibición del movimiento transmembrana del calcio debe disminuir la cantidad de este último que alcanza sitios intracelulares.¹⁷ Por lo que el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} por los canales dependientes del voltaje tipo L reduce la contractilidad especialmente a la altura de los vasos de resistencia, provocando una reducción de las resistencias vasculares periféricas elevadas, no así de las normales.⁵ En este grupo se encuentran el verapamil, diltiacem y la familia de la dihidropiridina (amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, etc.).

Los BCC desencadenan una actividad simpática refleja mediada por barorreceptores, en el caso de las dihidropiridinas sobreviene taquicardia leve a moderada. También aumentan la circulación venosa, lo cual incrementa el gasto cardíaco salvo en el caso de los que ejercen efectos inotrópicos negativos (p. ej., verapamil y diltiacem).¹⁷ Es más apropiado el uso de bloqueadores de calcio de liberación sostenida o con vida media prolongada para el control suave de la presión arterial.⁴

4.6.2.6 Agentes que bloquean la acción o producción de angiotensina

4.6.2.6.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Este grupo de fármacos inhiben la enzima convertidora de angiotensina (ECA), impidiendo la conversión de angiotensina I (inactiva) en angiotensina II (activa), de modo que interfieren las acciones fisiológicas de ésta.^{4,8,17,36} Se clasifican según las características químicas de su ligando (Fig.11), que se fija al ion zinc en el sitio activo de la enzima. Los inhibidores que se utilizan actualmente o que están en las últimas etapas de estudio son: 1. Los compuestos con radical sulfhidrido (alacepril, captopril, moveltipril, zofenopril); 2. Aquéllos con carboxilo (benacepril, cilazapril, enalapril, lisinopril, ramipril, etc), y 3. Los que tienen radical fosforilo (fosinopril y ceronapril).⁶

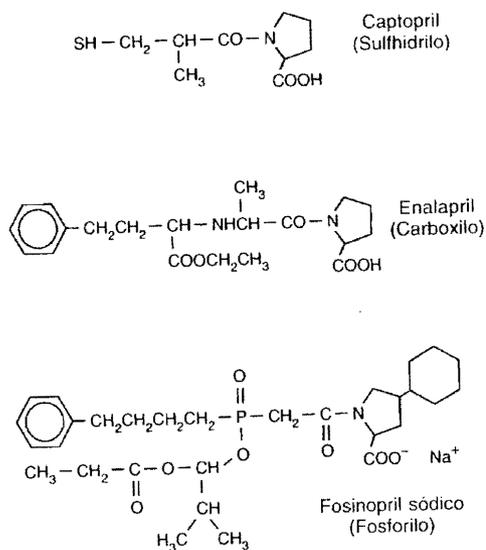


Fig. 11. Fórmulas estructurales de inhibidores de la ECA representativos.⁶

Los IECA disminuyen los niveles de angiotensina II (vasoconstrictor) y de aldosterona (por lo que aumenta la concentración de potasio con depleción de sodio); así como incrementan la bradicinina, que favorece la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras y óxido nítrico, ya que la ECA es la misma enzima que inactiva a dicha cinina (Fig.12). Además, la inhibición de la ECA produce acumulación de A-I, la cual, ante la inhibición de la vía principal de conversión, puede transformarse en angiotensina 1-7, que también favorece la liberación de los mediadores mencionados.⁸

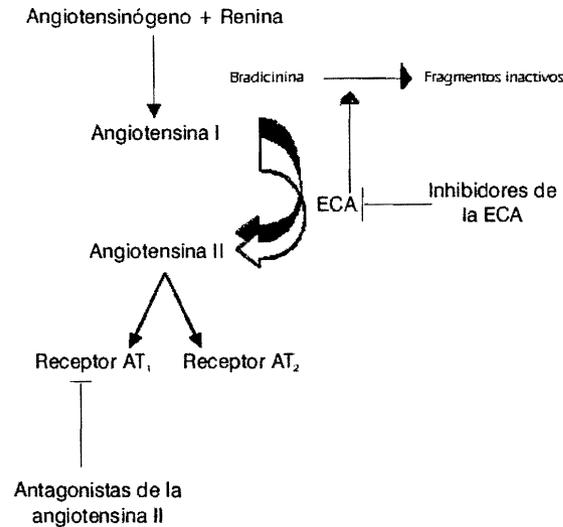


Fig. 12. Lugares de acción de los fármacos inhibidores de la ECA y antagonistas de angiotensina II⁵⁵

La acción hipotensora de estos fármacos se debe principalmente a que reducen la resistencia vascular periférica; el gasto y la frecuencia cardiacos no se modifican de manera significativa, así como no generan una actividad simpática refleja.^{4,8,17,35,36} Durante la administración de inhibidores de la ECA la actividad de la renina en el plasma aumenta porque se trastorna el mecanismo de retroalimentación regulado por la angiotensina II.⁶

Entre las reacciones adversas se encuentran hipotensión, hipercalemia, tos, mareos, dolor en la porción superior del abdomen, urticaria, uremia, cefalea, insuficiencia renal y con poca frecuencia angioedema. Están contraindicados en el embarazo.^{4,8,16,17,35,36}

Las interacciones farmacológicas importantes incluyen las que ocurren con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, que pueden originar hiperpotasemia. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden alterar los efectos hipotensivos de los inhibidores de la ECA al bloquear la vasodilatación mediada por bradicinina, que al menos en parte es mediada por prostaglandinas.⁴

4.6.2.6.2 Bloqueadores del receptor de angiotensina II

La angiotensina II tiene diversas acciones fisiológicas; por ejemplo, incrementa el volumen extracelular, la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea y está también implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. El clonado molecular y los estudios farmacológicos han definido dos principales clases de receptores de angiotensina, designados como AT₁ Y AT₂. Muchos de los efectos de A-II son producto de su unión a los AT₁ de las membranas celulares, que se encuentran localizados predominantemente en el tejido vascular y miocárdico y también en el cerebro, riñón y células glomerulosas de las suprarrenales, las cuales secretan aldosterona.¹⁷ Las principales funciones mediadas por AT₁ incluyen efecto vasoconstrictor, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, reabsorción tubular renal de sodio, crecimiento cardíaco, proliferación de músculo liso vascular, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, aumento de la actividad central del sistema nervioso simpático, estimulación de la liberación de vasopresina e inhibición de la renina renal. Por su parte los receptores subtipo AT₂ se encuentran en la médula suprarrenal y posiblemente en el sistema nervioso central, están ampliamente distribuidos en el tejido fetal.^{17,19}

Actualmente no se conoce el papel que juegan en la homeostasis cardiovascular, aunque evidencias recientes sugieren que los AT₂ se encuentran implicados en el desarrollo y diferenciación embrionaria, estimulación de la apoptosis celular y la regeneración en varios tejidos, media el crecimiento de células endoteliales, se describen acciones antiproliferativas y vasodilatación. De lo anterior se desprende que los AT₁ y AT₂ parecen mediar efectos opuestos sobre el crecimiento y la diferenciación celular, tono vascular y la liberación de la vasopresina. En cada condición los AT₂ parecen modular hacia abajo la acción mediada por los AT₁, resultando en una disminución de la proliferación celular, disminución de los niveles séricos de vasopresina o disminución de la respuesta vasoconstrictora.³⁷ Además de las respuestas inmediatas, los AT₁ estimulan el crecimiento de las células vasculares y del músculo cardíaco, acción mediada por expresión genética.³⁸

Los antagonistas de la angiotensina son derivados imidazólicos reconocidos como fármacos altamente efectivos para el tratamiento de la hipertensión en todos sus estadios y la insuficiencia cardíaca. Esto es posible debido a que antagonizan los efectos de la A-II al bloquear sus receptores de manera específica (Fig. 12).²⁰ Como resultado de este bloqueo, los niveles de A-II circulantes se incrementan por no hallar su sitio de unión al receptor,³⁸ estos niveles circulantes de A-II quedan libres para unirse a otro receptor de A-II, en este caso la A-II se une preferentemente al receptor AT₂. A pesar de que la mayoría de las acciones mediadas por el receptor AT₂ parecen ser beneficiosas y su estimulación pudiera ser útil, pudiera haber efectos adversos a largo plazo mediadas por este u otros receptores de la angiotensina aún no determinados.

Los antagonistas AT₁, al actuar en el SNC, reducen el tono del SNS, inhiben la liberación de vasopresina y disminuyen la ingestión de líquidos. En las glándulas suprarrenales reducen la liberación de adrenalina y aldosterona. En el riñón bloquean el efecto directo de la A-II sobre el túbulo proximal, por lo que facilitan la excreción de sodio y agua. Producen vasodilatación de la arteriola eferente renal, disminuyendo la presión de filtración glomerular y la eliminación de proteínas por la orina, y ejercen efecto nefroprotector. También bloquean el efecto trófico de la A-II sobre el riñón.⁸

Los antagonistas de AT₁ que han sido aprobados para el tratamiento de la hipertensión son: losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y eprosartán. Estos nuevos fármacos son altamente selectivos de AT₁ e inducen una inhibición dosis dependiente de la respuesta a la angiotensina exógena.³⁹ También se utilizan como terapéutica en la insuficiencia cardíaca congestiva.⁴⁰ De acuerdo con su constitución química se pueden clasificar en tres familias: los bifeniltetrazoles (losartán), los no-bifeniltetrazoles (eprosartán) y los antagonistas no heterocíclicos (valsartán).⁴¹

Los efectos adversos de los IECA que resultan de la inhibición de las funciones de A-II deben esperarse también en los antagonistas AT₁, éstos incluyen hipotensión ortostática, hiperkalemia, reducción de la función renal. Se ha descrito la presencia de cefalea, mareos, rash cutáneo.^(19,20) No inducen la aparición de tos debido a que no aumentan los niveles de bradicinina o sustancia P, lo cual constituye su principal indicación en hipertensión arterial, es decir, en aquellos pacientes que necesitan un IECA pero que presentan tos como efecto secundario. Están contraindicados durante el embarazo.^{8,17,35,36,41}

4.6.2.7 Inhibidores de vasopectidasa

La inhibición de la vasopectidasa es un nuevo concepto en la terapia cardiovascular. Involucra una sola molécula que inhibe simultáneamente dos enzimas –endopeptidasa neutra (NEP) y enzima convertidora de angiotensina (ECA)- que regulan la función cardiovascular. Dicha acción incrementa la disponibilidad de péptidos natriuréticos y bradicinina, y disminuye la formación de angiotensina II; con el consecuente decremento del tono vascular y la presión arterial (Fig. 13).^{24,42}

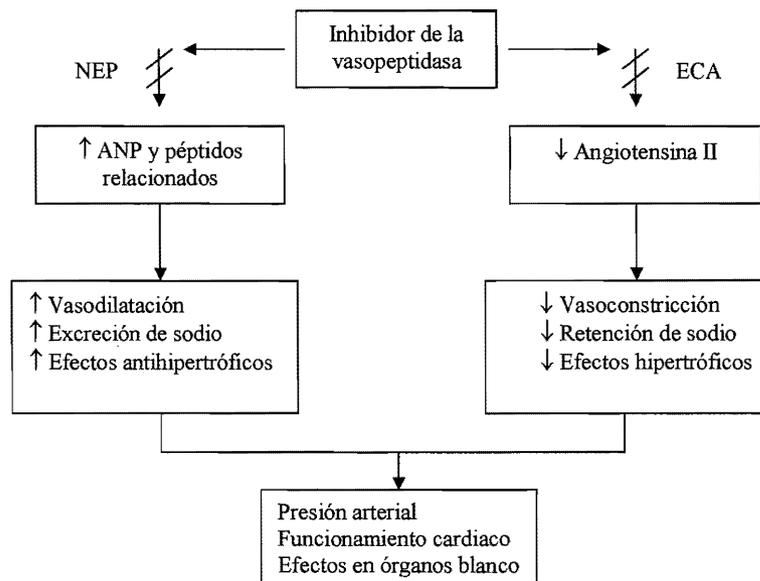


Fig. 13. Mecanismo de acción de inhibidores de la vasopectidasa²⁴

La similitud estructural en el sitio activo de NEP y ECA proporcionó las bases teóricas para el desarrollo de moléculas que inhiben ambas enzimas.⁴³ Muchos agentes han sido sintetizados, algunos han sido evaluados clínicamente (Tabla 3) y otros no, por su baja potencia, duración de acción corta, poca biodisponibilidad o por otras razones. El bloqueo simultáneo con un inhibidor de la ECA y un inhibidor de NEP logra una disminución mayor de la presión arterial que la observada por cualquier inhibidor solo.²⁴

Tabla 3. Algunos inhibidores de la vasopeptidasa en desarrollo clínico²⁴

Molécula	Fabricante	Estado
Omapatrilat	Bristol-Myers Squibb	Fase III
Sampatrilat	Roberts	Fase II
Gemopatrilat	Bristol-Myers Squibb	Fase I/II
MDL-100240	Aventis	Fase II/III
Fasidotril	Novartis	Fase II
Z-13752 ^a	Zambon/Glaxo SmithKline	Fase II

Se muestran diferentes moléculas en desarrollo clínico y el laboratorio que las estudia.
Omapatrilat es la molécula de fase más avanzada.

4.7 FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS DE REFERENCIA

4.7.1 CAPTOPRIL

El captopril (Fig. 11), primer inhibidor de la ECA de gran distribución, se absorbe rápido por vía oral, y su biodisponibilidad aproximada es de 70% después de ayuno, la que puede disminuir si el fármaco se toma con alimentos. Se metaboliza principalmente a conjugados disulfuro con otras moléculas que contienen sulfhidrilo a través del hígado y los riñones. Menos de la mitad de una dosis se excreta sin cambios en al orina. El captopril se distribuye en casi todos los tejidos corporales, con excepción del sistema nervioso central. Su vida media es menor de tres horas. Para la hipertensión, se administra a una dosis diaria promedio de 25 a 50 mg dos o tres veces al día.^{4,16}

El captopril está autorizado para prevenir la insuficiencia cardíaca sintomática, reducir la frecuencia de procedimientos de revascularización coronaria y recurrencia del infarto del miocardio. Tiene la propiedad de ser soluble en agua, cloroformo, alcohol y cloruro de metileno. Además tiene un $pK_{a1} = 3$ y un $pK_{a2} = 9.8$.¹⁸

4.7.2 LOSARTÁN

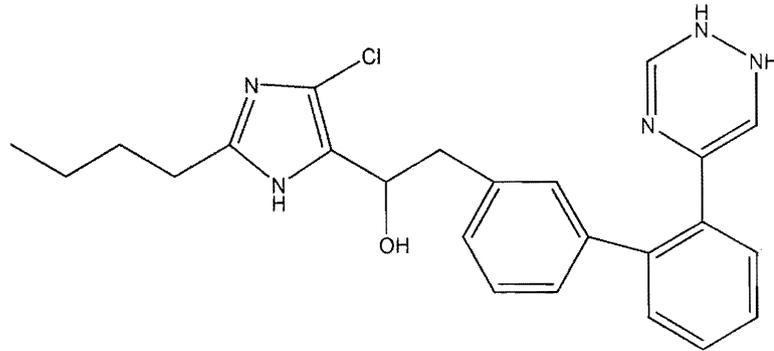


Fig. 14 Estructura química del losartán

Losartán (Fig. 14) es el primer derivado de los antagonistas de los receptores AT_1 que desarrolla un gradual y prolongado efecto sobre los valores sistodiastólicos de sujetos hipertensos. Es una sustancia sintética de naturaleza no peptídica, que por su semejanza estructural compite con el receptor específico de la angiotensina II inhibiendo de esta manera su unión. El losartán es activo por vía oral, luego de su administración oral este derivado imidazólico bencilsustituido sufre transformación hepática que reduce su biodisponibilidad oral en 33% y produce un metabolito activo, el ácido 5 carboxílico denominado EXP-3174, antagonista no competitivo de los receptores AT_1 , de larga vida media que contribuye a prolongar su acción antihipertensiva durante las 24 horas del día en 1 sola toma diaria, gracias a esta acción aditiva o de suma entre el fármaco y su metabolito activo. La vida media plasmática es de 2.3 horas para el losartán y de 6.7 horas para su metabolito activo, en tanto que la proporción que se une a proteínas es elevada (99% aproximadamente). La absorción digestiva del fármaco no es afectada por la presencia de alimentos en el estómago; luego de la administración de una dosis única alcanza el pico plasmático en 1 hora. No se observa efecto acumulativo con la administración continua, incluso con dosis altas. Posee eliminación hepática y renal, por lo que se debe emplear con precaución en sujetos con insuficiencia renal o hepática.^{7,20,41}

4.7.3 OMAPATRILAT

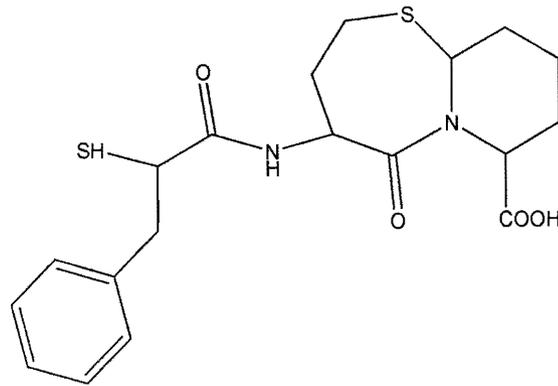


Fig. 15 Estructura química del omapatrilat

Omapatrilat, una base mercaptoamida fusionada con un peptidomimético²⁴ (Fig. 15) es un fármaco perteneciente a una nueva clase de antihipertensivos denominada inhibidores de la vasopeptidasa y constituye el de fase clínica más avanzada.⁴³ En modelos animales de hipertensión con baja, normal y alta renina, omapatrilat ha demostrado que disminuye la presión arterial en mayor grado que con la inhibición selectiva de cualquier enzima sola.⁴⁴ Se administra una vez al día con o sin alimentos, y proporciona reducción dosis-dependiente en la presión arterial; sin cambios en la frecuencia cardíaca. Su absorción es rápida y se metaboliza en el hígado, su vida media es de 14-19 h. Tiene un perfil de eliminación prolongado, presentando una pequeña tendencia a acumularse, sin embargo parece que dicha acumulación no se incrementa en presencia de función renal disminuida. Representa una nueva propuesta para tratar un amplio rango de pacientes, incluyendo a los de control difícil, como ancianos con hipertensión sistólica aislada y diabéticos. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza, mareos, dolor muscular, tos (similar a la reportada con los inhibidores de la ECA), fatiga y enrojecimiento facial, rara vez se ha reportado angioedema. No causa alteraciones en triglicéridos plasmáticos, colesterol total y lipoproteínas de alta y baja densidad.^{24,42}

4.8 COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS

A finales de los años 70's un grupo de investigadores de la República China mientras examinaban las propiedades antimalariales de derivados de la febrifugina, notaron que un compuesto en prueba, changrolina, era un agente antiarrítmico efectivo (Fig. 16).⁴⁷

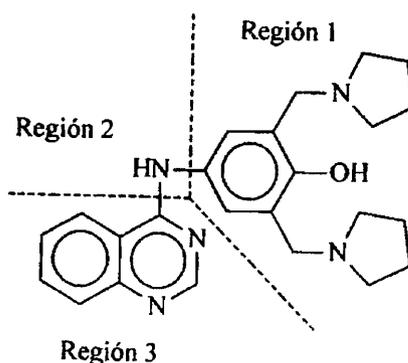


Fig. 16. Molécula de changrolina⁴⁷

La molécula de changrolina puede dividirse en tres regiones, siendo la región 1 la responsable de la actividad antiarrítmica; los mismos autores encontraron que los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos como la morfolina. Ellos evaluaron los nuevos compuestos pero no desarrollaron la serie de pruebas suficientes para concluir acerca de la actividad de éstos. Posteriormente el grupo de Investigación del Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado de la FES-Cuautitlán Campo 1, se interesó por estos compuestos y procedió a sintetizarlos, caracterizarlos y realizar el estudio de su actividad biológica.⁴⁷ Por la naturaleza compleja de las arritmias y en parte de los efectos perjudiciales de los conocidos agentes antiarrítmicos, se trabaja en la búsqueda de nuevas estructuras químicas. Las modificaciones que presenta la molécula dan como resultado un antiarrítmico potente (derivados de amidas de changrolina) con pocos efectos adversos, por ello a partir de estos compuestos se pretende crear moléculas que presenten en gran medida actividad antihipertensiva eficaz para la dolencia del enfermo hipertenso.¹⁸

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 MATERIAL

Material biológico:

- 75 Ratas Wistar macho de 10-12 semanas de edad (250-300 g)

Compuestos a evaluar:

- Morfo 3
- Morfo 3-4
- Morfo 6-3
- Morfo 7
- Morfo 16
- LQM 306
- LQM 310
- LQM 311

Fármacos y soluciones:

- Losartán (Merck Sharp & Donme)
- Captopril (RBI)
- Omapatrilat (Bristol Myers Squibb)
- Pentobarbital sódico (0.063 g/mL) SEDALPHORTE
- Solución Salina Fisiológica (SSF)
- Solución de ácido clorhídrico 0.0032 M
- Solución de bicarbonato de sodio al 0.2%
- Heparina (2.5 mg/mL)

Material de laboratorio:

- Hilo seda (3-0, 4-0, 5-0)
- Estuche de disección
- Jeringas desechables de 1 mL
- Micropipeta Gilson Pipetman® de 1000 µL

- Micropipeta Gilson Pipetman® de 100 µL
- Etiquetas blancas
- Pissetas
- Viales ámbar (5 mL)
- Llave de tres vías con catéter PE
- Balanza para animales

Equipo:

- PC Pentium III, con el programa DMSI-200_1
- DIGI-MED® - PBA (Blood Pressure Analyzer™)
- Balanza analítica (Sartorius®, BL60S 0.1 mg-60 g)
- Balanza granataria (OHAUS® 0.1-2610 g)
- Catéter de PE50

5.2 METODOLOGÍA

5.2.1 DETERMINACIÓN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN PARA LOS COMPUESTOS.

Como primer paso se determinó el medio para disolver los compuestos a evaluar, utilizando medio neutro (solución salina fisiológica), medio básico (solución de bicarbonato de sodio 0.2%) y medio ácido (solución de HCl 0.0032 M).

5.2.2 DETERMINACIÓN DE LA CURVA DOSIS-EFECTO A LOS COMPUESTOS

Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico en una dosis de 50 mg/kg i.p., se realizó una traqueotomía con un tubo de polietileno y se diseccionó la arteria carótida con el fin de ser canulada con un catéter de PE50 heparinizado (Fig. 17), el cual se encuentra unido a un transductor de presión que a su vez está acoplado con el amplificador (DIGI-MED), en donde se obtuvieron las lecturas de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC). Para el registro se utilizó el programa DMSI-200_1.

MATERIALES Y MÉTODOS

Posteriormente se realizó una incisión en la pata trasera para disecar la vena femoral y canularla mediante un catéter. Lo que servirá para administrar los fármacos y los compuestos prueba.

Una vez montado el sistema (Fig. 18), se realizaron las Curvas Dosis-Efecto a los compuestos Morfo 3, Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 7, Morfo 16, LQM 306, LQM 310 y LQM 311, así como a los fármacos de referencia (losartán, captopril y omapatrilat), administrando la dosis correspondiente en un volumen de 0.1 mL. Para disolver los compuestos se utilizó 0.1 mL del medio ácido y 0.9 mL de solución salina fisiológica (SSF); para losartán y captopril sólo SSF y para omapatrilat se usó 0.1 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 0.2% y 0.9 mL de SSF.

Las dosis utilizadas para cada uno de los compuestos y fármacos fueron 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 3.1 y 10 mg/kg de peso. La administración se realizó de menor a mayor dosis, añadiendo 0.1 mL de SSF entre cada una, siendo el parámetro para administrar las diferentes dosis una vez regulada la presión arterial. Se realizó una $n = 5$ de cada compuesto y fármaco.

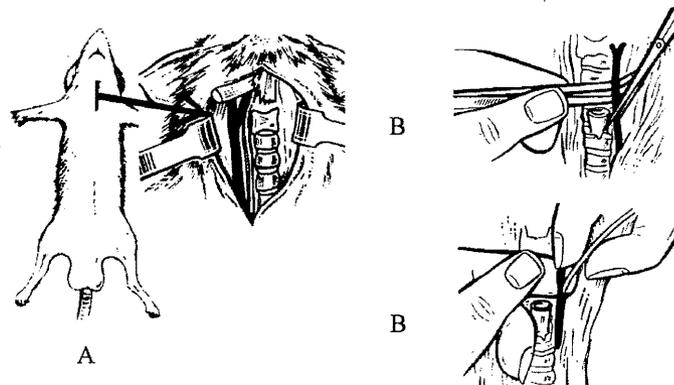


Fig. 17. A. Disecación de la arteria carótida. Se muestra el corte para que por medio de homeostasis se identifique la tráquea así como la arteria carótida. B. Canulación de la arteria carótida. (1) Se muestra el aislamiento de la arteria carótida, la incisión y (2) la introducción del catéter.⁴⁶

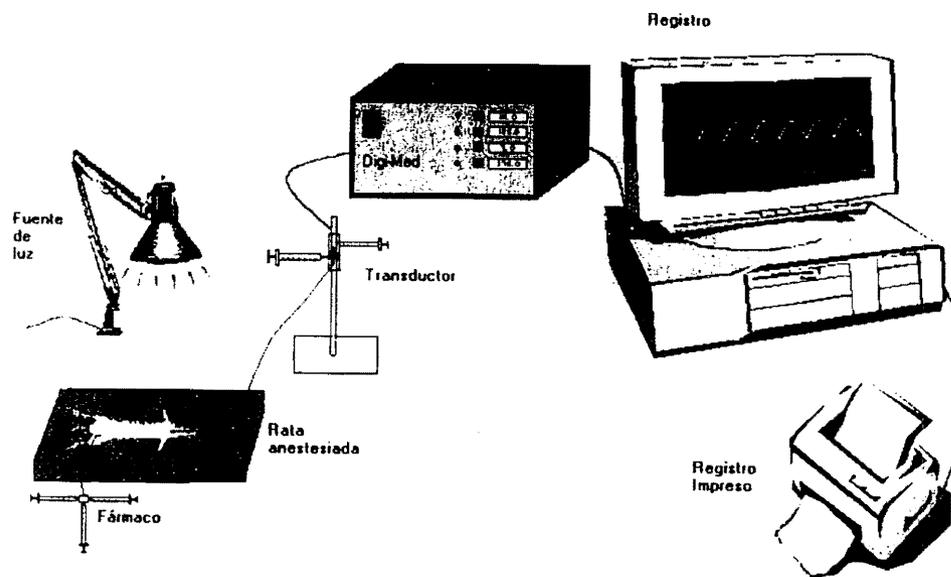


Fig. 18 Sistema para medir la presión arterial en rata anestesiada.

6. RESULTADOS

6.1 DETERMINACIÓN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN

Se determinó el medio para disolver los compuestos prueba, utilizando solución salina fisiológica como medio neutro, solución de bicarbonato de sodio 0.2% como alcalino y solución de HCl 0.0032 M como medio ácido, los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Prueba de Solubilidad

Compuesto	SSF	Bicarbonato de sodio (0.2 %)	HCl (0.0032 M)
Morfo 3	-	-	+
Morfo 3-4	-	-	+
Morfo 6-3	-	-	+
Morfo 7	-	-	+
Morfo 16	-	-	+
LQM 306	-	-	+
LQM 310	-	-	+
LQM 311	-	-	+

Una vez establecido el medio para disolución, se preparó una serie de sistemas para fijar la concentración de ácido mínima necesaria para disolver (0.000592 M).

6.2 DETERMINACIÓN DE LA CURVA DOSIS-EFECTO

Los datos obtenidos con el programa DMSI-200_1 se analizaron mediante el uso del paquete EXCEL y se reportaron como valores promedio +/- error estándar. Las figuras 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 y 26 muestran las gráficas obtenidas para evaluar el efecto hipotensor de los diferentes compuestos sobre la presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC), mientras que las figuras 27, 28 y 29 muestran las gráficas de los fármacos antihipertensivos omapatrilat, losartán y captopril.

En la figura 19 se observa que el compuesto Morfo 3-4 provocó una disminución gradual de la PAM, PAS y PAD a partir de la dosis inicial. Por otro lado, después de administrar vía intravenosa cada una de las dosis de este compuesto se observa que la presión basal no regresaba a su valor inicial (Basal T_0).

El mayor efecto hipotensor provocado por este compuesto se registró a la dosis de 0.01 mg/kg, siendo su decremento de presión de 20 mm Hg con respecto a la Basal T_0 . En cuanto a la frecuencia cardiaca a partir de la dosis de 0.01 mg/kg se observa una disminución significativa.

La Fig. 20 muestra que el compuesto Morfo 7 disminuye la presión arterial en un promedio de 7 mm Hg en todas las dosis para la PAM, PAS y PAD sin afectar la Basal T_0 . Este compuesto disminuye la frecuencia cardiaca.

En la Fig. 21 se observa que el compuesto Morfo 16 disminuye la PAM, PAS y PAD así como también el valor de presión basal inicial, siendo el mayor decremento de 18 mm Hg a la dosis de 0.1 mg/kg. La frecuencia cardiaca no es afectada de manera significativa.

En la Fig. 22 se observa que LQM 306 produjo el mayor efecto hipotensor desde la primera dosis sobre la PAM, PAS y PAD, con un decremento de 19 mm Hg. Asimismo con la frecuencia cardiaca. Con respecto al compuesto Morfo 3, la Fig. 23 muestra la disminución gradual de la PAM, PAS y PAD a partir de la dosis de 1 mg/kg, presentándose el mayor decremento a la dosis de 3.1 mg/kg (68.7 mm Hg). La FC disminuyó significativamente sólo con las dosis de 3.1 y 10 mg/kg.

El compuesto Morfo 6-3 (Fig. 24) no presentó efecto hipotensor. Sólo este compuesto disminuye la frecuencia cardiaca.

Haciendo referencia al compuesto LQM 310 (Fig. 25), éste provoca un aumento de la presión basal inicial que se mantiene en todas las dosis administradas. Demostrando que no presentó efecto hipotensor ni sobre FC.

La Fig. 26 muestra que el compuesto LQM 311 disminuye de manera gradual la PAM, PAS y PAD a partir de la dosis de 1 mg/kg sin afectar la presión arterial basal inicial y tiene efectos significativos sobre la FC.

En cuanto al fármaco Omapatrilat (Fig. 27) se observa una disminución de la presión arterial gradual a partir de la dosis de 0.001 mg/kg para PAM, PAS y PAD. También se obtienen cambios en la FC. Los fármacos Losartán y Captopril (Figuras 28 y 29, respectivamente) presentaron un efecto hipotensor en los parámetros estudiados, así como también disminución de la presión arterial basal en forma gradual. Sólo Losartán tuvo efectos significativos en la FC.

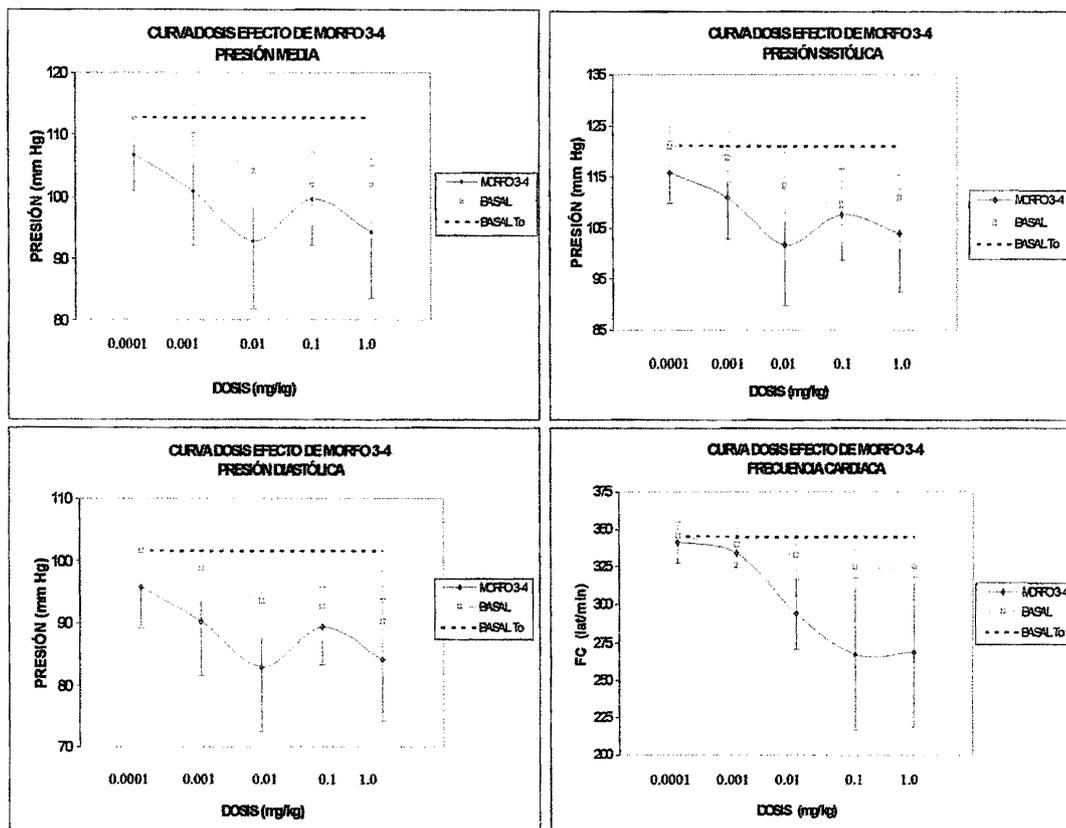


Fig. 19. Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 3-4 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio \pm Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal T₀ vs Morfo 3-4 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con $P < 0.05$, resultando significativo para PAM, PAS, PAD y FC.

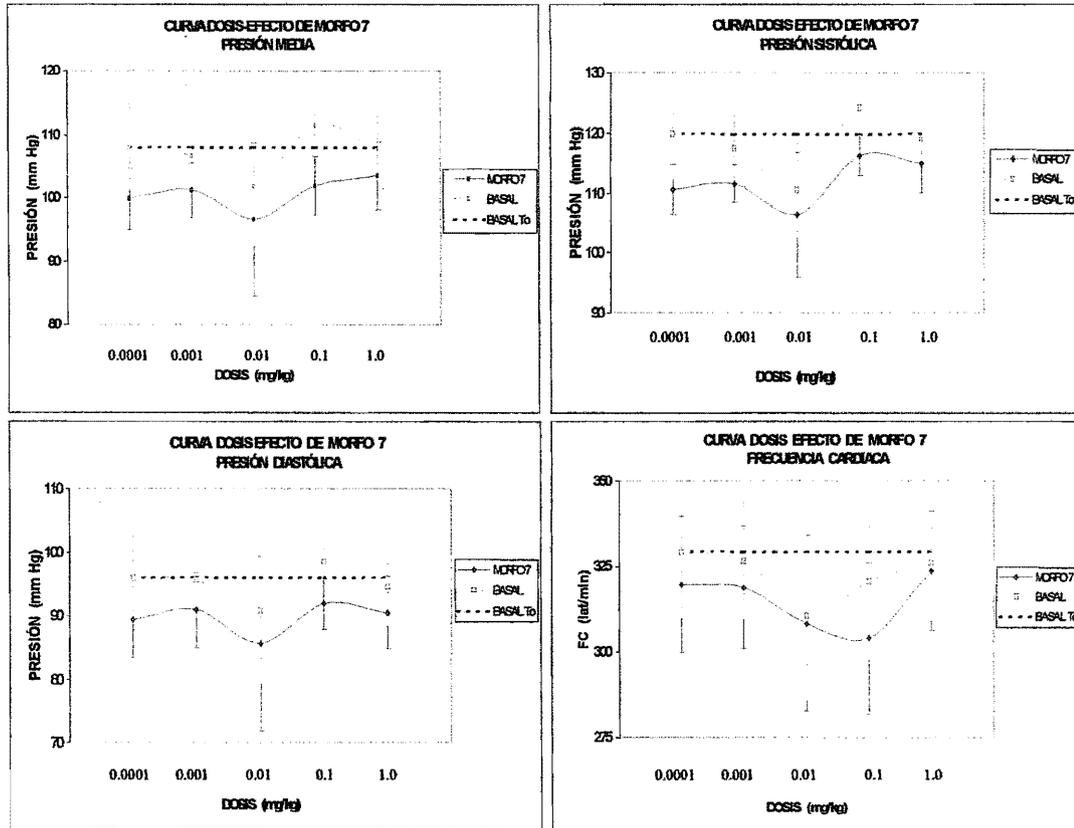


Fig. 20. Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 7 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio \pm Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal vs Morfo 7 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con $P < 0.05$, resultando significativo para PAM, PAS, PAD y FC.

RESULTADOS

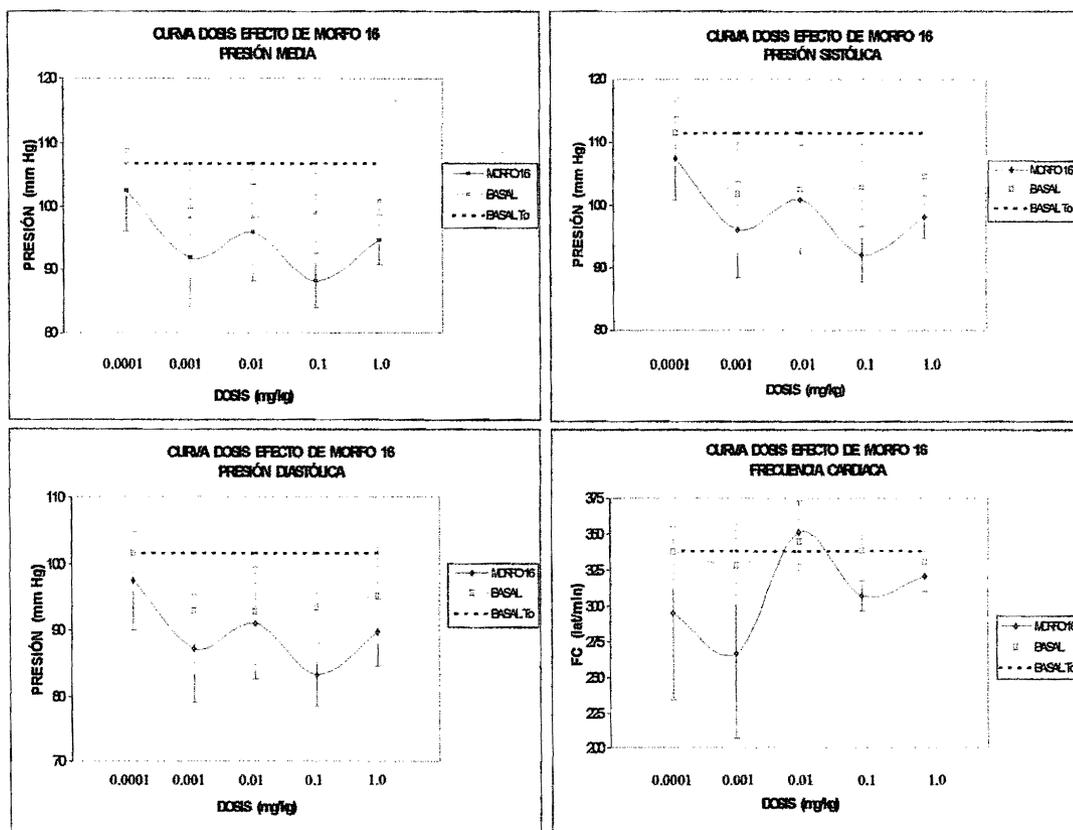


Fig. 21. Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 16 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T_0). Los resultados se reportan como valores promedio \pm Error Estándar, para una $n = 5$. La comparación Basal T_0 vs Morfo 16 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con $P < 0.05$, resultando significativo para PAM, PAS y PAD.

RESULTADOS

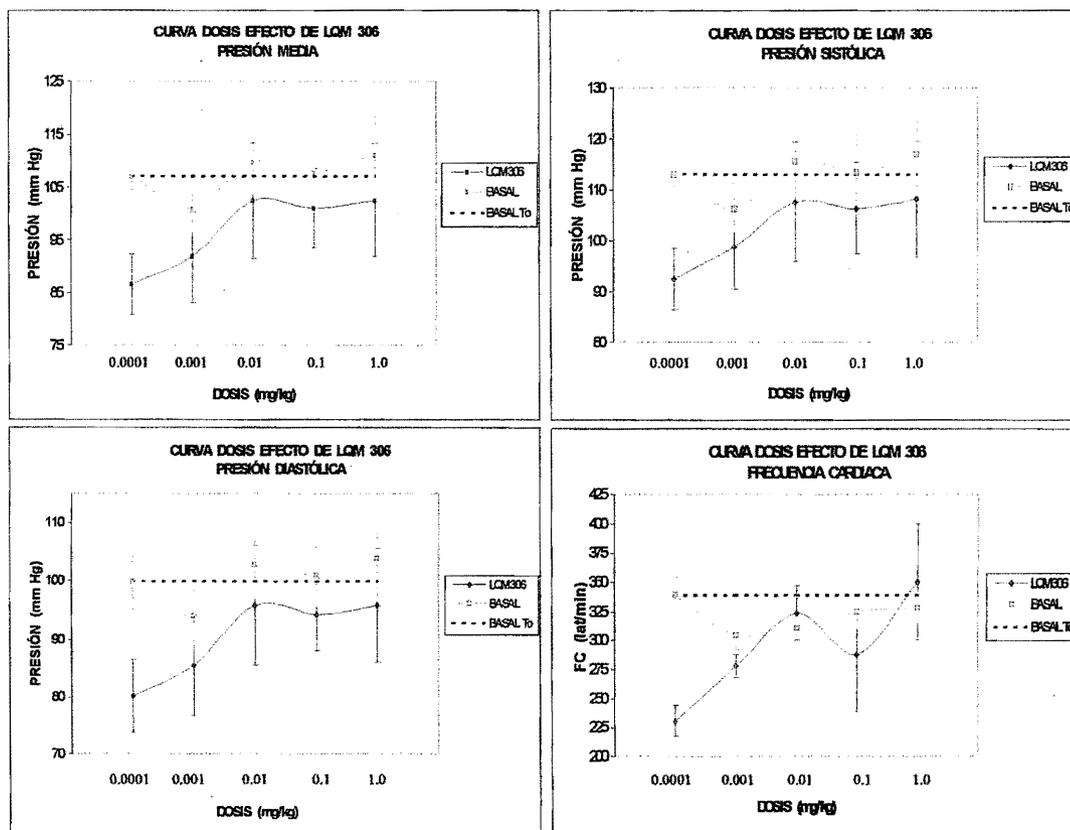


Fig. 22. Curvas Dosis Efecto al compuesto LQM 306 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio \pm Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal vs LQM 306 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con $P < 0.05$, resultando significativo para PAM, PAS y PAD.

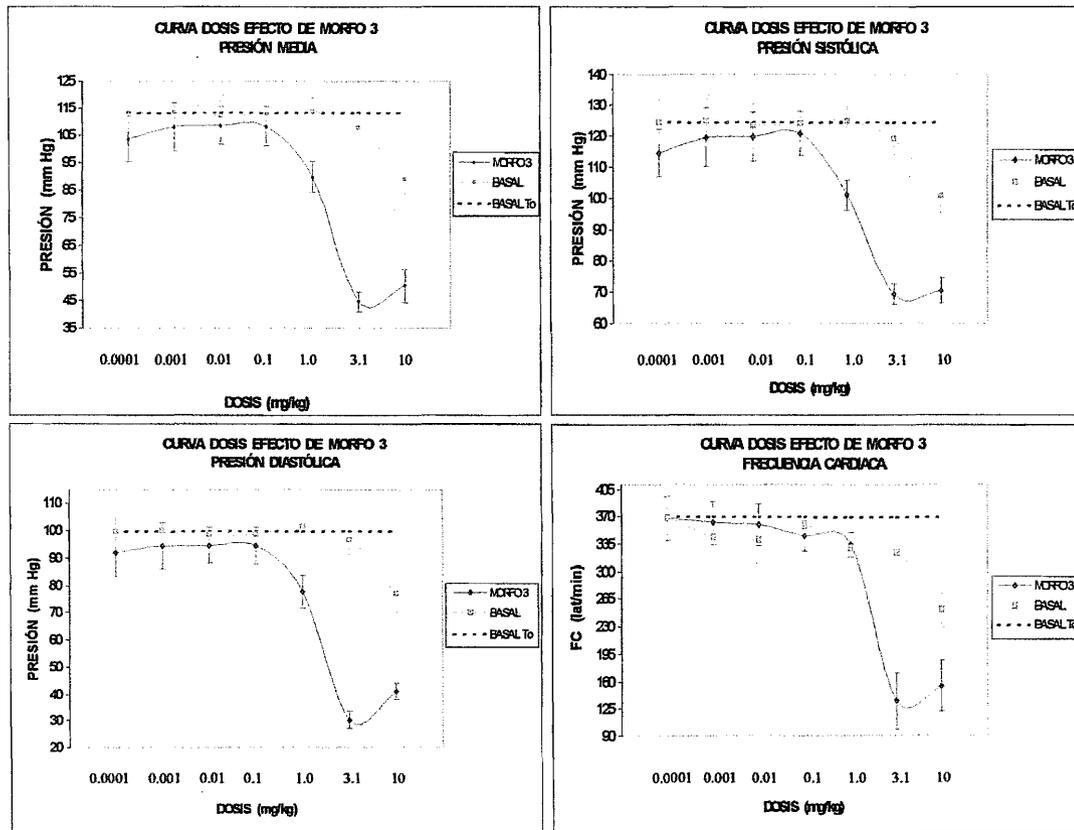


Fig. 23. Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 3 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio ± Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal T₀ vs Morfo 3 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con P<0.05, resultando significativo solo para PAS.

RESULTADOS

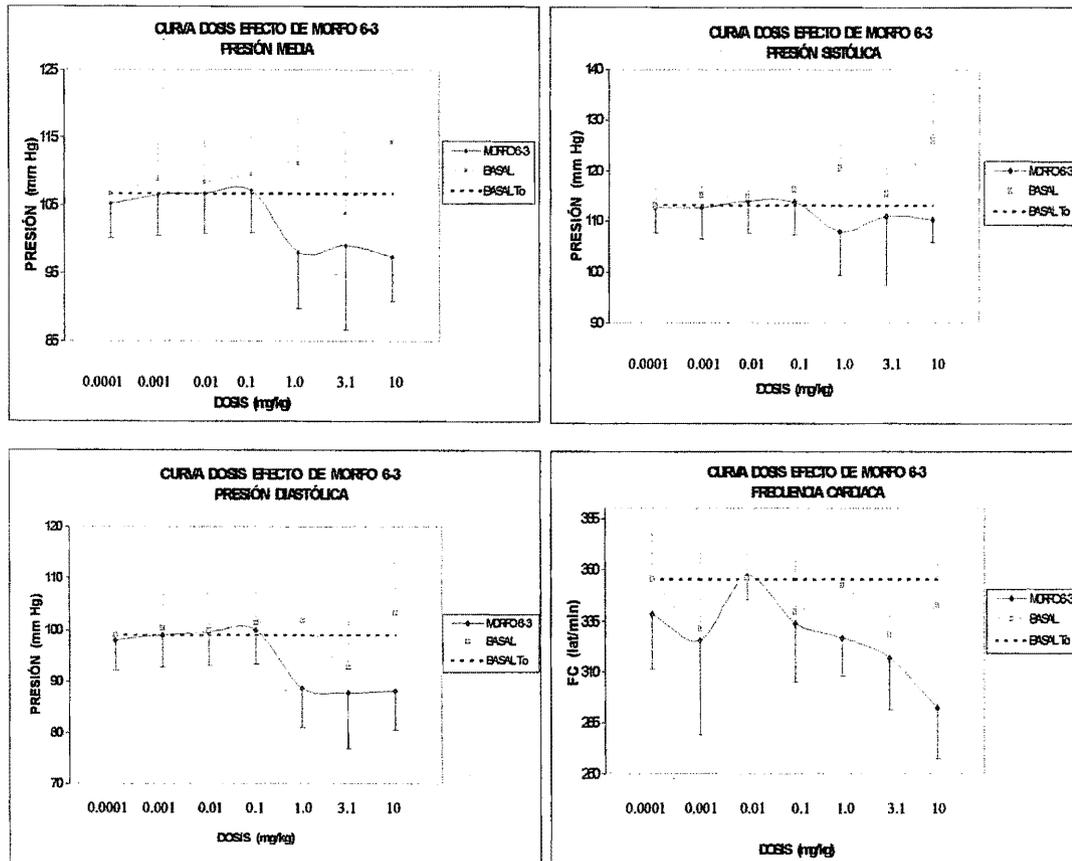


Fig. 24. Curvas Dosis Efecto al compuesto Morfo 6-3 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardíaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio \pm Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal T₀ vs Morfo 6-3 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con $P < 0.05$, resultando significativo solo para FC.

RESULTADOS

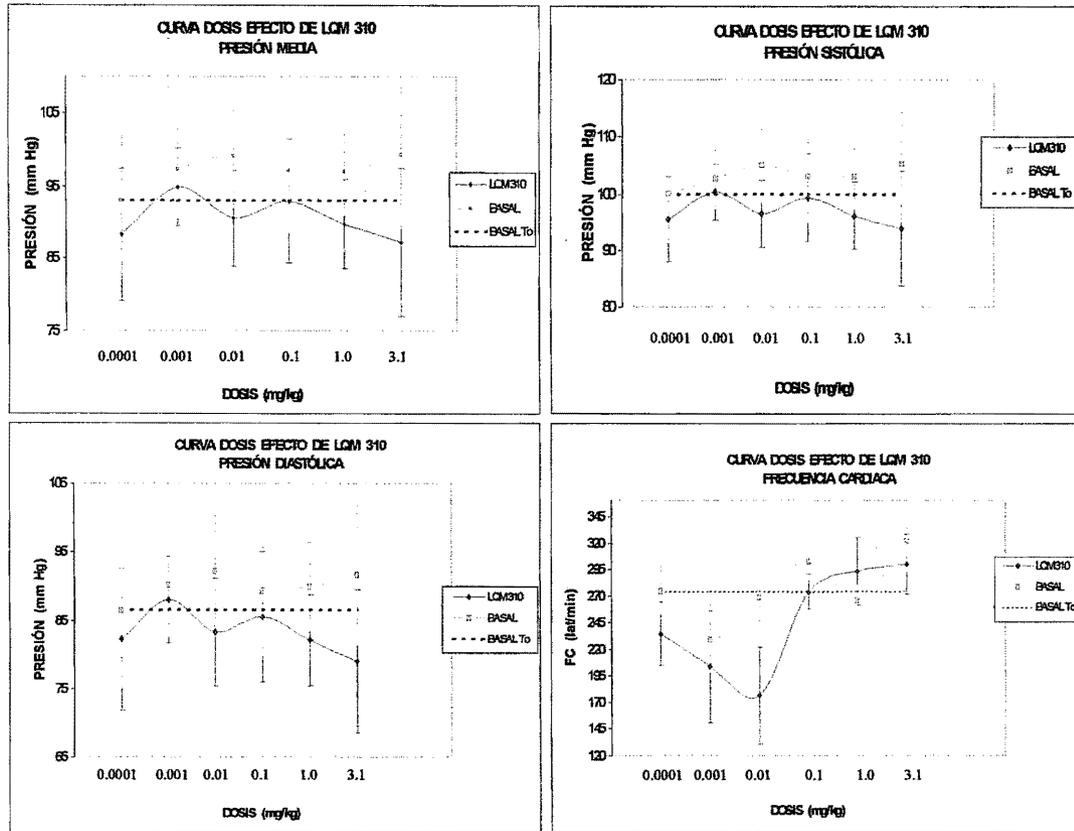


Fig. 25. Curvas Dosis Efecto al compuesto LQM 310 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio \pm Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal vs LQM 310 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con $P < 0.05$, resultando significativo para PAM, PAS y PAD.

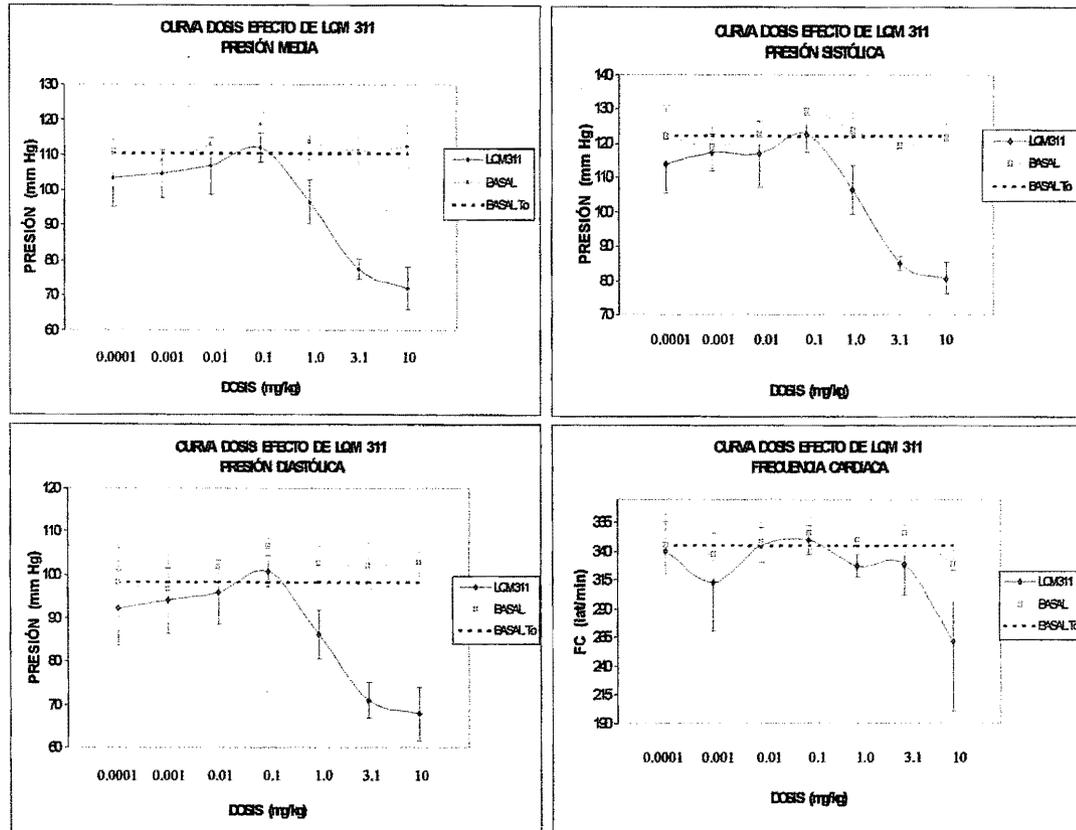


Fig. 26. Curvas Dosis Efecto al compuesto LQM 311 sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio ± Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal vs LQM 311 se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con P<0.05, resultando significativo para PAM, PAS, PAD y FC.

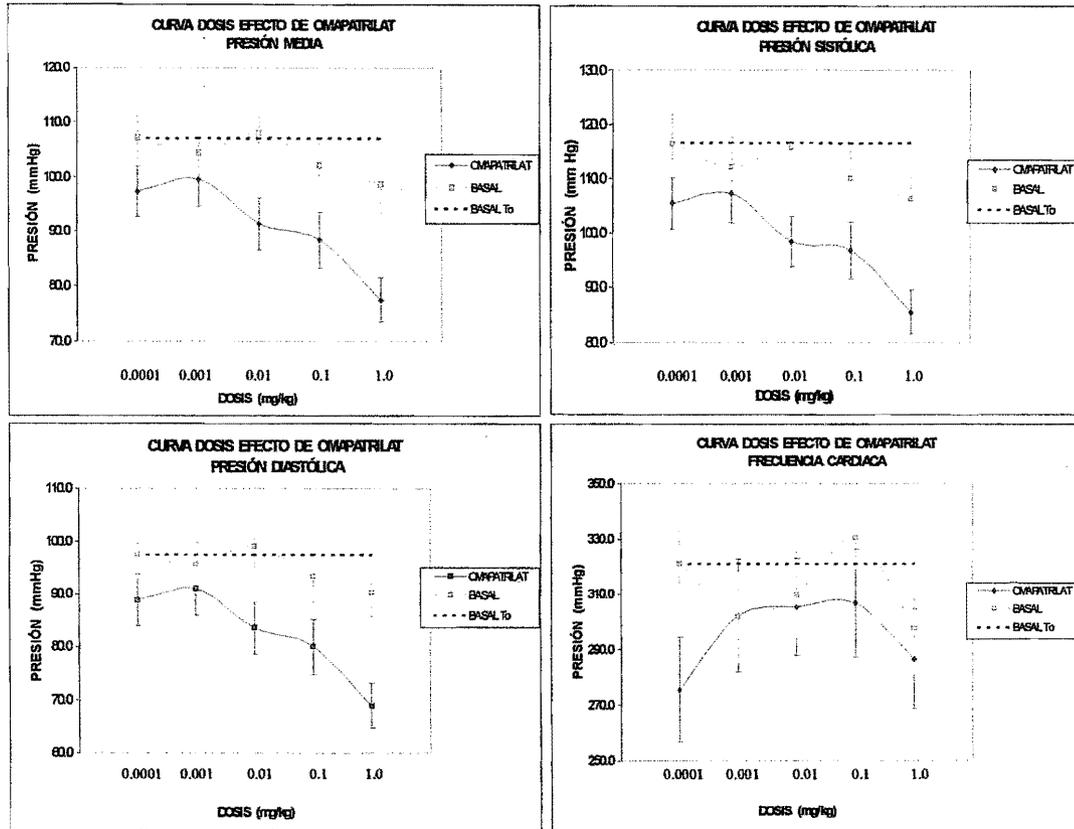


Fig. 27. Curvas Dosis Efecto al Omapatrilat (inhibidor de la endopeptidasa neutra y ECA) sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio ± Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal T₀ vs Omapatrilat se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con P<0.05, resultando significativo para PAM, PAS, PAD y FC.

RESULTADOS

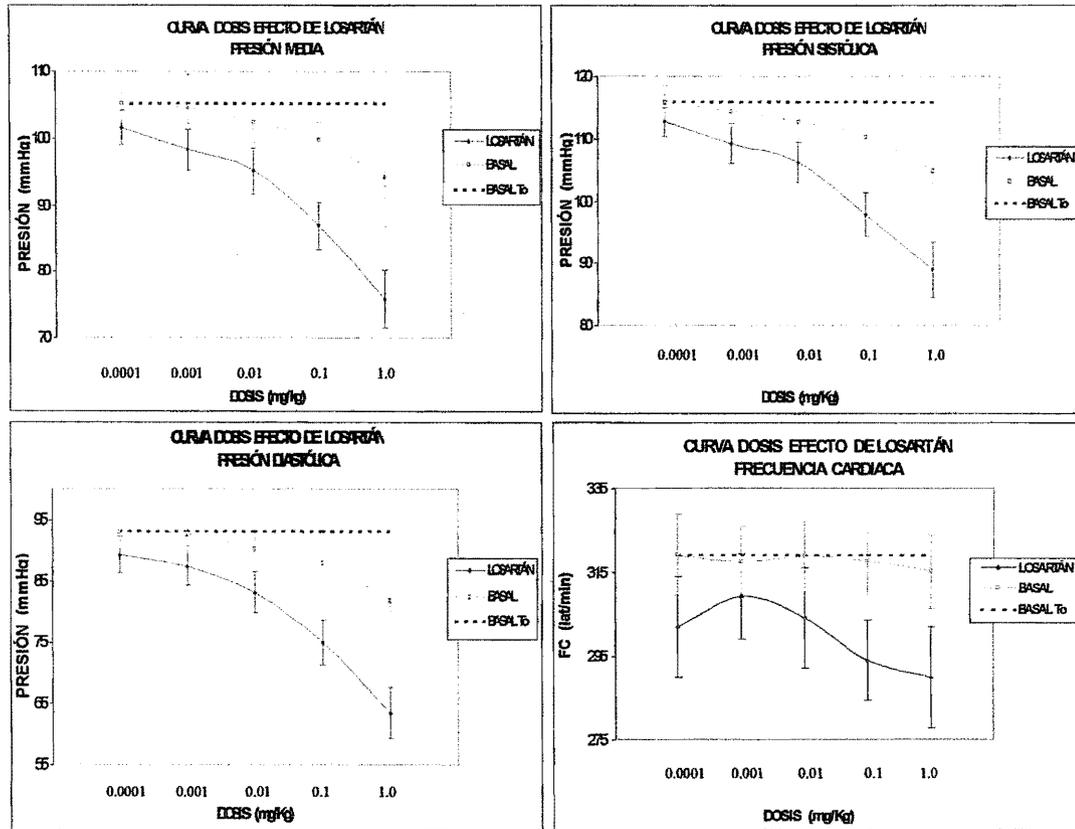


Fig. 28. Curvas Dosis Efecto al Losartán (antagonista de receptores AT₁) sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T₀). Los resultados se reportan como valores promedio ± Error Estándar, para una n = 5. La comparación Basal T₀ vs Losartán se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con P<0.05, resultando significativo par PAM, PAS, PAD y FC.

RESULTADOS

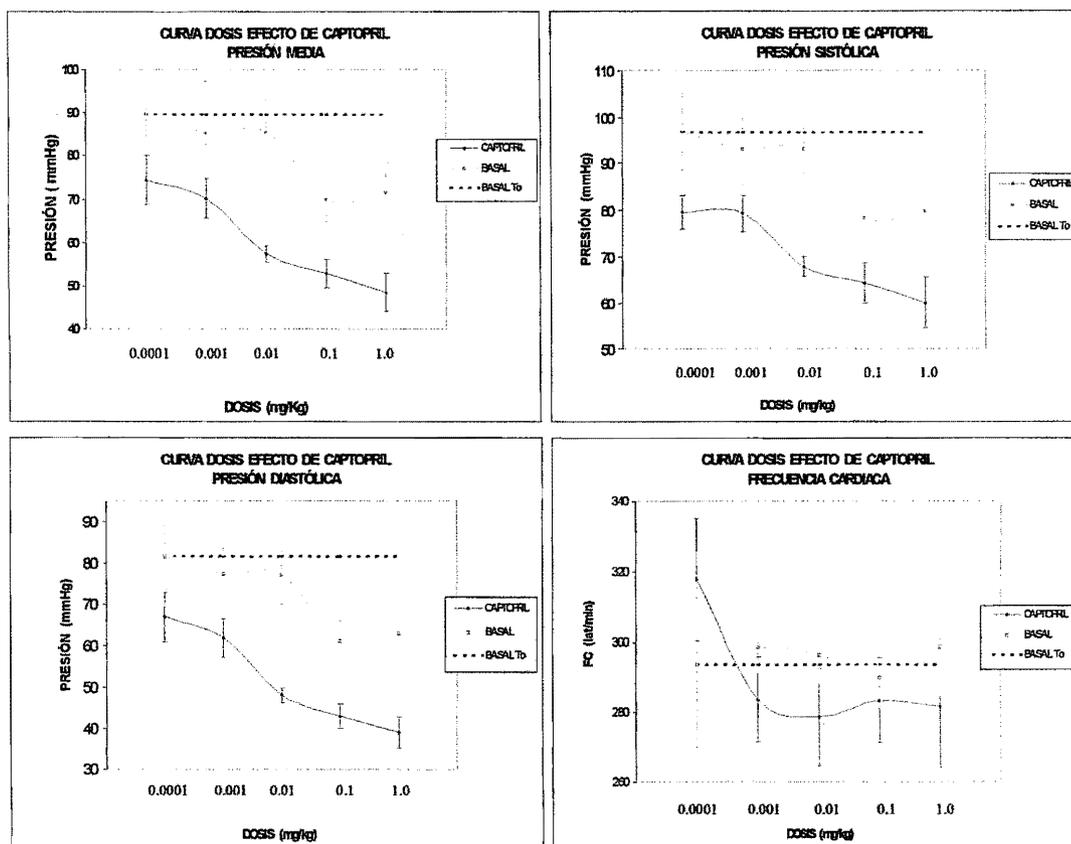
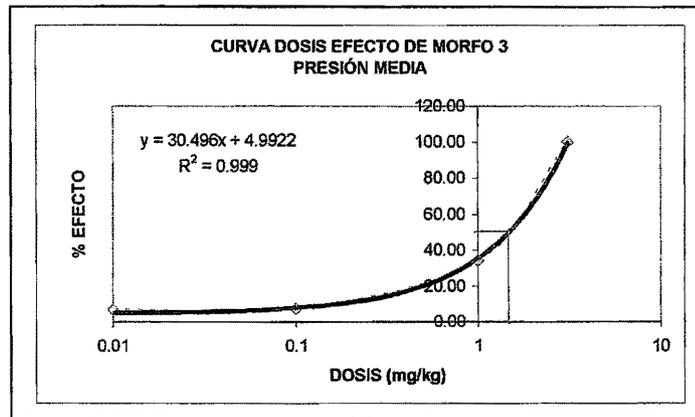


Fig. 29. Curvas Dosis Efecto al Captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) sobre la PAM, PAS, PAD y FC en rata Wistar macho anestesiada. Los efectos de cada parámetro se muestran en las gráficas. La línea rosa indica los valores de la actividad antes de adicionar cada dosis del compuesto (basal), mientras que la línea azul indica los valores después de adicionar el compuesto (efecto). La línea verde sólo es la prolongación del valor inicial de las presiones y frecuencia cardiaca (basal a tiempo cero, Basal T_0). Los resultados se reportan como valores promedio \pm Error Estándar, para una $n = 5$. La comparación Basal T_0 vs Captopril se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, con $P < 0.05$, resultando significativo para PAM, PAS y PAD.

6.3 DETERMINACIÓN DE LA DOSIS EFECTIVA 50.

Se determinaron las Dosis Efectivas 50 para Morfo 3 y LQM 311 porque son los compuestos que presentaron el mayor efecto hipotensor, así como para los fármacos omapatrilat, losartán y captopril, utilizando las ecuaciones que mejor se ajustaran a la tendencia de los datos graficados (% de Efecto vs Dosis), mediante el programa EXCEL.

La gráfica 1 muestra la obtención de la DE_{50} para Morfo 3, cuyo comportamiento se expresa en la ecuación $y = 30.496x + 4.9922$, resultando una dosis efectiva al 50% de 1.48 mg/kg.

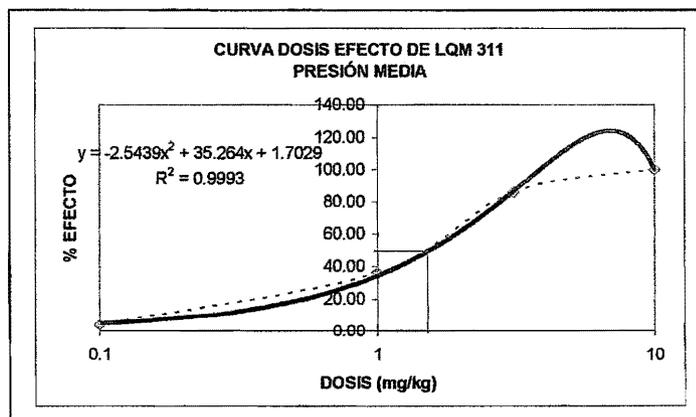


Gráfica 1. Curva Dosis Efecto al compuesto Morfo 3 sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada. Se observa el comportamiento del compuesto en la línea roja. La línea negra continua muestra la tendencia de la gráfica, mientras que la línea verde indica la extrapolación para determinar la Dosis Efectiva 50 (DE_{50}), la cual corresponde a un valor de 1.48 mg/kg.

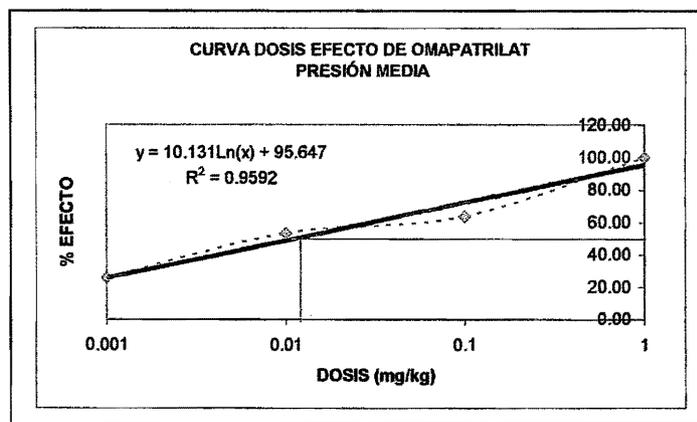
En la gráfica 2 se encuentran los datos del compuesto LQM 311, cuya DE_{50} es de 1.54 mg/kg despejando la ecuación $y = -2.5437x^2 + 35.264x + 1.7029$. Con respecto a los fármacos evaluados, la DE_{50} de Omapatrilat resultó de 0.0117 mg/kg despejando la ecuación que obedece a su comportamiento, $y = 10.131\ln(x) + 95.647$ (Gráfica 3).

RESULTADOS

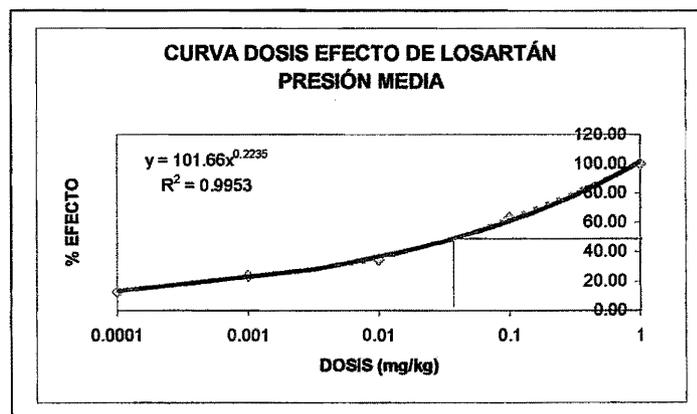
Para Losartán se obtuvo una $DE_{50} = 0.0418$ mg/kg despejando el valor de "x" de $y = 101.66x^{0.2235}$ (Gráfica 4), mientras que la DE_{50} correspondiente a Captopril es la menor de los tres fármacos: 0.00062 mg/kg, la ecuación propia es $y = 7.3155 \ln(x) + 103.98$ (Gráfica 5). En la Tabla 5 se muestran los valores de las DE_{50} de los compuestos prueba y fármacos antihipertensivos, como se puede observar de la serie de compuestos evaluados sólo el Morfo 3 y el LQM 311 se les pudo determinar la DE_{50} . Comparando los valores con respecto a los fármacos antihipertensivos se observa claramente que el mayor efecto hipotensor está dado por el Captopril siguiendo el Omapatrilat, Losartán, Morfo 3 y LQM 311.



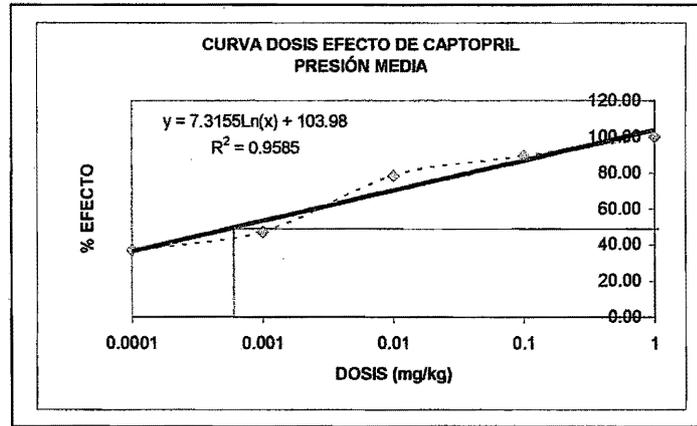
Gráfica 2. Curva Dosis Efecto al compuesto LQM 311 sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada. Se observa el comportamiento del compuesto en la línea roja. La línea negra continua muestra la tendencia de la gráfica, mientras que la línea verde indica la extrapolación para determinar la Dosis Efectiva 50 (DE_{50}), la cual corresponde a un valor de 1.54 mg/kg.



Gráfica 3. Curva Dosis Efecto al Omapatrilat sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada. Se observa el comportamiento del compuesto en la línea roja. La línea negra continua muestra la tendencia de la gráfica, mientras que la línea verde indica la extrapolación para determinar la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀), la cual corresponde a un valor de 0.0117 mg/kg.

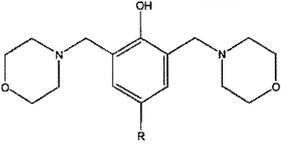
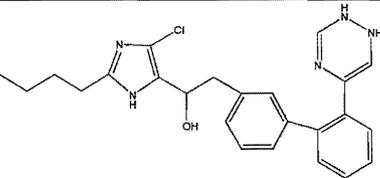
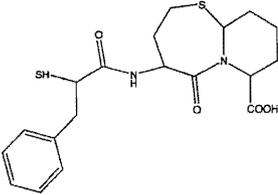
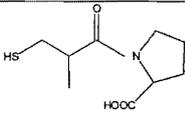


Gráfica 4. Curva Dosis Efecto al Losartán sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada. Se observa el comportamiento del compuesto en la línea roja. La línea negra continua muestra la tendencia de la gráfica, mientras que la línea verde indica la extrapolación para determinar la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀), la cual corresponde a un valor de 0.0418 mg/kg.



Gráfica 5. Curva Dosis Efecto al Captopril sobre la Presión Arterial Media en rata Wistar macho anestesiada. Se observa el comportamiento del compuesto en la línea roja. La línea negra continua muestra la tendencia de la gráfica, mientras que la línea verde indica la extrapolación para determinar la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀), la cual corresponde a un valor de 0.00062 mg/kg.

Tabla 5. DE₅₀ de los compuestos prueba y fármacos antihipertensivos

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)	Estructura química
LQM 311	1.54	
Morfo 3	1.48	
Losartán	0.0418	
Omapatrilat	0.0117	
Captopril	0.00062	

Las DE₅₀ de los compuestos prueba son mayores que las DE₅₀ de los fármacos antihipertensivos;
se observa que no existe semejanza en la estructura química.

7. DISCUSIÓN

Las guías recientes de tratamiento de la hipertensión, enfatizan la necesidad de un control óptimo de la presión arterial. Se recomienda que debe reducirse por debajo de 140/90 mmHg en pacientes ancianos, y a menos de 130/85 en pacientes jóvenes y edad media. Sin embargo, menos del 30% de los pacientes tratados logran este objetivo. También debe tomarse en cuenta que pequeñas diferencias en la respuesta antihipertensiva, pueden traducirse en diferencias substanciales en el desenlace, particularmente en los pacientes de alto riesgo. Por ello, para lograr un estricto control de la presión arterial e incrementar el porcentaje de la población de pacientes adecuadamente tratados, debe aplicarse una combinación de estrategias diferentes, incluyendo el uso de medicamentos antihipertensivos eficaces y bien tolerados.⁴⁸ Es por esto que la sociedad demanda el desarrollo de moléculas que representen nuevas opciones para el tratamiento de dicha enfermedad, razón por la cual en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, se lleva a cabo el diseño de compuestos con posible actividad antihipertensiva.

Una serie de compuestos dimorfolínicos ya han sido evaluados anteriormente en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio; con la posterior modificación de algunos de sus grupos funcionales, se han obtenido los compuestos de interés para el presente trabajo: Morfo 3, Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 7, Morfo 16, LQM 306, LQM 310 y LQM 311. Debido a que en la actualidad algunos de éstos se encuentran en proceso de patente, no es posible revelar su estructura química. Sin embargo cabe mencionar que a los productos sintetizados, se les realiza estudios de relación estructura química-actividad biológica (QSAR), con los que se pretende encontrar nuevos fármacos antihipertensivos de origen nacional ya que los existentes son transnacionales.

Con respecto a los efectos producidos por los compuestos Morfo 3-4 y Morfo 16 (Figuras 19 y 21), es notorio, que estos compuestos una vez que disminuyeron la presión arterial logran mantenerla por debajo del valor basal. Esto es importante porque si se logra desarrollar un fármaco cuya duración del efecto no sea corta, se evita la necesidad de administrarlo varias veces al día para mantener el efecto hipotensor (como es el caso de la furosemida) y así disminuir las desventajas de la terapia para el paciente, asumiendo que el cumplimiento del tratamiento se logre para reducir la presión a valores normales.

El compuesto LQM 306 (Fig. 22) presenta una disminución promedio importante a la primera dosis, sin embargo este compuesto debe ser evaluado a dosis por debajo de 0.0001 mg/kg para determinar la dosis en la que se presente un mínimo efecto hipotensor, ya que cuando un fármaco llega a su efecto máximo no se obtiene más del 100% del efecto en las siguientes dosis crecientes.

Los compuestos Morfo 3 y LQM 311 provocan un decremento importante de la PAM. PAS y PAD de aproximadamente 60 y 40 mm Hg, respectivamente (Figuras 23 y 26), por lo que es importante mencionar que lo ideal en el desarrollo de fármacos antihipertensivos es considerar que disminuyan la presión arterial pero no sean capaces de generar respuestas compensatorias a esta baja en el paciente como taquicardia, palpitaciones, aumento del gasto cardíaco, retención hidrosalina, entre otros.

El compuesto Morfo 6-3 (Fig. 24) no presentó efecto hipotensor. Sin embargo sí disminuye la frecuencia cardíaca, por lo que podría ser un candidato para empleo como fármaco antiarrítmico.

Considerando el efecto de los fármacos estudiados, Captopril resultó ser más potente como antihipertensivo, lo que puede deberse a su mecanismo de acción, ya que al inhibir a la ECA¹⁶, no sólo evita las acciones de la angiotensina II sobre el organismo, sino que también promueve una vida media más prolongada de la bradicinina, promoviendo así una mejor vasodilatación. En cuanto a Captopril y Omapatrilat presentaron una disminución de la presión arterial diferente, de hecho, se esperaba que el Omapatrilat resultara su DE₅₀ mucho menor que el Captopril, ya que el primero inhibe la endopeptidasa neutra y por lo tanto no se degradan los péptidos natriuréticos con acción vasodilatadora, además de inhibir a la ECA⁴³; mientras que el Captopril fue el que presentó una DE₅₀ menor a pesar de que sólo inhibe a la ECA. Aunque existen estudios en donde demuestran que el Omapatrilat es más potente que los inhibidores de la ECA.⁵¹

En lo referente a las curvas Dosis Efecto para obtener la DE₅₀, se observa que LQM 311, Omapatrilat y Captopril presentan la forma sigmoidea característica (Gráficas 2, 3 y 5, respectivamente), no obstante se observa que se desvían de la configuración ideal (simétrica con respecto al punto en el que se encuentra el 50% del efecto máximo, es decir, alrededor del punto medio), lo que ocurre a menudo. Tales desviaciones pueden deberse a múltiples acciones que convergen en un mismo sistema efector final, a los diversos grados de alteraciones metabólicas del fármaco en diferentes dosis, a la modulación de la respuesta por sistemas de retroalimentación, a la no linealidad en la relación entre la acción y el efecto, o a otras causas.³⁵

Por otro lado, en la Tabla 5 se observa que las estructuras químicas de los compuestos prueba y los fármacos antihipertensivos utilizados no comparten semejanzas estructurales entre sí. Sin embargo, esto puede deberse a dos causas: que los agentes considerados, a pesar de tener la misma acción farmacológica “macroscópica”, actúan sobre diferentes receptores; o a que la falta de relación estructural es sólo aparente, y las moléculas consideradas tienen suficiente semejanza para interactuar con el mismo receptor, pero dicha semejanza queda oculta a primera vista a causa de la complejidad de las moléculas, o bien porque es necesario considerar su estructura tridimensional o alguna propiedad química para apreciarla.⁴⁹

En este trabajo se utilizaron tres fármacos con mecanismo de acción diferente (IECA, antagonista de AT₁ e inhibidor de vasopectidasa), pero debido a que se desconoce el mecanismo por el cual los compuestos dimorfolínicos ejercen un efecto hipotensor, se recomienda comparar con un fármaco antihipertensivo representativo de cada grupo faltante. Además es importante mencionar que el efecto hipotensor de los compuestos valorados requiere de más estudios, pero ahora con animales hipertensos, por lo que en próximos proyectos se utilizarán ratas hipertensas espontáneas (SHR), además de estudios *in vitro* para determinar el mecanismo de acción.

La importancia del presente trabajo radica en la colaboración para el desarrollo de nuevas opciones para el tratamiento de una enfermedad importante en nuestro país; y así ayudar a preservar la salud de la humanidad.

8. CONCLUSIONES

De la evaluación de efecto hipotensor de los compuestos, se concluye que:

- ❖ Los compuestos Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 16 y LQM 306 presentaron un efecto hipotensor menor; mientras que los compuestos Morfo 7 y LQM 310 no lo presentaron
- ❖ Las DE_{50} de los compuestos Morfo 3 y LQM 311 fueron 1.48 mg/kg y 1.54 mg/kg respectivamente
- ❖ Las DE_{50} de los fármacos antihipertensivos Omapatrilat, Losartán y Captopril fueron 0.0117 mg/kg, 0.0418 mg/kg y 0.00062 mg/kg respectivamente
- ❖ Las DE_{50} de los compuestos Morfo 3 y LQM 311 resultaron mayores que las DE_{50} del Omapatrilat, Losartán y Captopril. Indicando en orden decreciente la potencia: Captopril, Omapatrilat, Losartán, Morfo 3 y LQM 311
- ❖ En este estudio observamos que algunos compuestos (Morfo 7 y LQM 310) no presentaron efecto hipotensor, de aquí se sugiere llevar a cabo un análisis de los grupos funcionales que tienen estas moléculas y que nulifican el efecto farmacológico

9. REFERENCIAS

1. Ganong, W., 2002, Fisiología médica, 18ª Edición, El Manual Moderno, México, pp. 501-503, 563, 595-598, 613-624, 634-638.
2. McPhee, S., Lingappa, V., 2001, Fisiopatología médica: Una introducción a la medicina clínica, 3ª Edición, El Manual moderno, México, pp. 255-258, 283-288, 295-306, 312-318.
3. Robbins, 2000, Patología estructural y funcional, 6ª Edición, Mc Graw-Hill Interamericana, México.
4. Katzung, B., 2002, Farmacología básica y clínica, 8ª Edición, El Manual Moderno, México, pp. 182-205.
5. Florez, J., 2000, Farmacología Humana, 3ª Edición, MASSON, España, pp. 671-683.
6. Kalant, H., Roschlau, W., 2002, Principios de Farmacología médica, 6ª Edición, OXFORD, México, pp. 392-399, 433-448, 477-486.
7. Alcasena, M., Martínez, J., Romero, J. Hipertensión arterial sistémica: Fisiopatología. Servicio de Cardiología, Hospital de Navarra. <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple2a.html>, vi (10/01/05)
8. Velasco, A., San Román, L., Serrano, J., 2003, Farmacología Fundamental, McGraw-Hill Interamericana, España, pp. 168-190, 485-496.
9. Chandrasoma, P, Taylor, P., 1999, Patología General, 3a Edición, El Manual Moderno, México, pp. 327-342.
10. Hingorani, A.D., Brown, M.J., 1996, Identifying the genes for human hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 11:575.

REFERENCIAS

11. Lifton, R.P., 1996, Molecular genetics of human blood pressure variation. Science, 272: 676.
12. Thibonnier, M., Schork, N.J., 1995, The genetics of hypertension. Cur Opin Genet Dev, 5:362.
13. Dzau, V., 1994, Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: A paradigm shift? Circulation, 8(1); 493-498.
14. Benter, I.F., Diz, D.I., Ferrario C.M., 1993, Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). Peptides Hypertension, 14: 674-84.
15. Li, P., Chappell, M.C., Ferrario, C.M., Brosnihan, K.B., 1997, Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilatation by competing with ACE and releasing nitric oxide. Hypertension, 29: 394-400.
16. Opie, L., Gersh, B., 2002, Fármacos en cardiología, Mc Graw-Hill Interamericana, México, pp. 133-186, 231-271.
17. Goodman & Gilman, 2003, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª Edición, Vol. 1, Mc Graw-Hill, México, 785-811, 881-906.
18. Lara, M., 2003, Determinación de la actividad antihipertensiva de los compuestos dimorfílicos en el modelo de rata anestesiada, UNAM, FESC, México, pp. 7-31.
19. Gillies, L.K., Werstiuk, E.S., Lee, R.M., 1998, Cross-over study comparing effects of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin II type 1 receptor antagonist on cardiovascular changes in hypertension. J Hypertension, 16:477-486.
20. Contreras, F., Terán, L., Barreto, N., de la Parte, M., Simonoris, N., Velasco, M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores at1 de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. AVFT. http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-2642000000200009&lng=en&nrm=iso.vi (10/01/05).
21. Goldberg, M.R., Bradstreet, T.E., McWilliams, E.J., y col., 1995, Biochemical effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. Hypertension, 25:37-46.

REFERENCIAS

22. Necoechea, J., Escalante, B., Navarro, J., *Biología Molecular en enfermedades cardiovasculares*. Sociedad Mexicana de Cardiología. http://www.drscope.com/pac/cardiologia/c2/c2_pag48.htm. vi (10/01/05).
23. Levin, E.R., Gardner, D.G., Samson, W.K., 1998, Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.*, 339: 321-28.
24. Weber, M.A., 2001, Vasopeptidase inhibitors. *The Lancet*, 358: 1525-32.
25. D'Souza, S.P., Davis, M., Baxter, G.F., 2004, Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacology & Therapeutics*, 101: 113-29.
26. Burnett, J.C., 1999, Vasopeptidase inhibition, a new concept información blood pressure management. *J. Hypertension*, 17 (suppl 1): S37-43.
27. Rademaker, M.T. and Richards, A.M., 2005, Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clinical Science*, 108: 23-36.
28. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 21:1011-1053.
29. NOM-030-SSA2-1999. Norma Oficial Mexicana Para la Prevención, Tratamiento y control de la Hipertensión Arterial.
30. Rivero, O., Tanimoto, M., 1999, Uso de los Medicamentos en la Clínica. Consejo de Salubridad General, Mc Graw-Hill Interamericana, México, pp. 57-60.
31. Guerrero-Romero, J.F., Rodríguez-Morán, M., 1998, Prevalencia de hipertensión arterial y factores asociados en la población rural marginada. *Salud Pública de México*, 40:339-346.
32. Calderón, V., 2000, Manejo terapéutico en pacientes con hipertensión arterial. UNAM, México, pp. 80-85.
33. Jennings, G.L., 1997, Exercise and blood pressure: Walk, runo r swim?. *J Hypertension*, 15:567-569.
34. Puddey, I.B., Beilin, L.J., Rakie, V., 1997, Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol*, 2:159-170.

REFERENCIAS

35. Gennaro, A.R., 2003, Remington Farmacia, 20ª Edición, Tomo 2, Médica Panamericana, Argentina, pp. 1289-1269, 1501-1512.
36. López, G.M., 1998, Revisión bibliográfica de fármacos antihipertensivos, UNAM, México, pp. 62-73.
37. Chung O, Csikon T, Unger T., 1999, Angiotensin II receptor pharmacology and AT1 receptor blockers. J Hum Hypertens, (13) Suppl 1: S11-S20.
38. Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ, y col., 1995, Biochemical effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. Hypertension, 25:37-46.
39. Burnier M, Brunner HR., 1999, Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists. J Am Soc Nephrol, (10) Suppl 12: S278-S282.
40. Gavras H., 1998, Historical evolution of angiotensin II receptor blockers therapeutic advantages. Postgrad Med J, 74 (877): 658-61.
41. Antagonistas de angiotensina II, una nueva clase de antihipertensivos. <http://www.iladiba.com.co/revista/1995/08/acfar.asp.vi> (10/01/05)
42. Mojgan, S., 2001, VASOPEPTIDASE INHIBITORS: an emerging class of cardiovascular drugs. Hospital Pharmacist, 8:280-282.
43. Robl, J.A., Sun, C.Q., Stevenson, J. et al., 1997, Duall metalloprotease inhibitors: mercaptoacetyl-based fused heterocyclic dipeptide mimetics as inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase. J Med Chem, 40: 1570-77.
44. Trippodo, N.E., Robl, J.A., Assad, M.M., Fox, M., Panchal, B.C., Schaeffer, T.R., 1998, Effects of omapatrilat información low, normal and high renin experimental hypertension. Am J Hypertension, 11:363-373.
45. www.msd.com.máximo/content/corporate/press/mx_corazon/mx_tenoticial2.html
46. Zamora, M.J., 2004, Determinación del efecto adverso hipotensor de los compuestos antineoplásicos (LOM 501, LOM 502, LOM 503, LOM 504, y LOM 505) en rata wistar, UNAM, México, pp 52.
47. Pecina, C., 2004, Síntesis, caracterización y modelaje molecular de derivados morfolínicos con potencial actividad cardiovascular, UNAM, México, pp. 9-11.

REFERENCIAS

48. Elmfeldt, D., Olofsson, B., Meredith, P., 2002, Las Relaciones entre las Dosis y los Efectos Antihipertensivos de Cuatro Bloqueadores de los Receptores AT1. Diferencias en la Potencia y la Eficacia. Blood Pressure, 11: 293-301.
49. Avendaño, C., 2001, Introducción a la Química Farmacéutica, 2ª Edición, Mc Graw Hill, España, pp. 35-39, 63-73.
50. Lugo, G., 2005, Diseñan fármacos para tratar hipertensión, infarto e insuficiencia cardiaca. Gaceta UNAM Comunidad, 7ª Época, Vol 18.
51. Asmar, R., Fredebohm, W., Senfteleber, I., Chang, P.I., Gressin, V., Saini, R.K., 2000, Omapatrilat compared with lisinopril in treatment oh hypertension as assessed by ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertension, 12: 122A.
52. Miniatlas de Cardiología, 2001, Lepori, L.R., Cohen, H., Argentina, pp. 41
53. Aaronson, P. I., Ward, J. P., Wiener, C. M., Schulman, S. P., Gill, J. S., 2001, El sistema cardiovascular en esquemas, Ars Medica, España, pp. 6-13.
54. Diccionario terminológico de ciencias médicas, 1994, 13ª Edición, SALVAT, España, pp. 157, 249, 338, 548, 648, 657, 1047,1132, 1140, 1150.
55. García, B.D., Hernández, C.A. Antagonistas de la angiotensina II. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba.
http://www.bvs.sld.cu/revistas/car/vol13_2_99/car11299.htm.vi (20/01/05)

10. GLOSARIO⁵⁴

Aneurisma	Bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena y llena de sangre circulante.
Angiogénesis	Desarrollo del sistema vascular.
Anoxia	Término general para los estados de oxigenación insuficiente.
Apnea	Suspensión transitoria del acto respiratorio, que sigue a una respiración forzada.
Barorreceptor	Cada uno de los receptores nerviosos sensibles a las variaciones de la presión arterial. Los más conocidos están situados en la pared del cayado aórtico y a nivel del seno carotídeo.
Cayado aórtico	Arco de la aorta.
Coartación de la aorta	Estenosis congénita de la aorta, localizada generalmente en la parte terminal del cayado, entre la salida de la arteria subclavia izquierda y la inserción del ligamento arterioso.
Degeneración hialina	Transformación anormal del tejido conectivo en una sustancia de aspecto vidrioso, translúcido y homogéneo.
Encefalopatía hipertensiva	Conjunto de fenómenos cerebrales debidos a hipertensión en el curso de la glomerulonefritis.
Estenosis	Estrechez patológica congénita o accidental de un orificio o conducto.
Feocromocitoma	Neoplasia de la médula adrenal secretora de adrenalina, noradrenalina o ambas.

Glomerulonefritis	Enfermedad inflamatoria renal con predominio de las lesiones en los glomérulos, donde se depositan inmunocomplejos o actúan anticuerpos antimembrana basal glomerular. Clínicamente puede presentar edemas, hipertensión arterial, hematuria y proteinuria e insuficiencia renal.
Hipoxia	Anoxia moderada.
Infarto	Porción de parénquima privada súbitamente de circulación sanguínea por obstrucción de vasos arteriales o venosos y conjunto de fenómenos morbosos consecutivos a esta reacción.
Insuficiencia cardiaca congestiva	La producida por aumento de la presión venosa con ingurgitación venosa pulmonar y sistémica con edemas y hepatosplenomegalia, por deficiencia ventricular derecha.
Isquemia	Detención de la circulación arterial en una parte y estado consecutivo de la misma.
Rash	Erupción cutánea que tiene los caracteres morfológicos de una enfermedad bien caracterizada.
Seno carotídeo	Extensión del seno cavernoso en el conducto carotídeo. Porción dilatada de la carótida interna por encima de la división de la carótida común.
Síndrome de Cushing	Adiposis rápida de la cara, cuello y tronco, estrías cutáneas purpúreas, distrofia sexual, debilidad muscular, hipertensión y policitemia por aumento de la producción endógena (tumores de la corteza suprarrenal) o por sobredosificación farmacológica de glucocorticoides.
Síndrome de Liddle	Hipocalcemia por neuropatía tubular familiar.
Volemia	Volumen de la sangre.

ANEXO A

En el siguiente apartado se proporcionan los resultados obtenidos de la evaluación estadística Análisis de Varianza (ANOVA) para los compuestos Morfo 3, Morfo 3-4, Morfo 6-3, Morfo 7, Morfo 16, LQM 306, LQM 310 y LQM 311, así como de los fármacos omapatrilat, losartán y captopril.

Postulación de hipótesis:

H_0 : Las medias de la curva basal son iguales a las medias de la curva dosis

H_A : Por lo menos un par de medias son diferentes

Si $F_{exp} < F_{tab}$ = no se rechaza H_0

Si $F_{exp} > F_{tab}$ = se rechaza H_0

I.1 Análisis de Varianza del compuesto Morfo 3-4

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	106.8	100.8	92.8	99.6	94.2
P. BASAL (mmHg)	112.6	112.6	112.6	112.6	112.6
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo					
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>	
P. EFECTO	5	494.2	98.84	31.448	
P. BASAL	5	563	112.6	0	
0.0001	2	219.4	109.7	16.82	
0.001	2	213.4	106.7	69.62	
0.01	2	205.4	102.7	196.02	
0.1	2	212.2	106.1	84.5	
1	2	206.8	103.4	169.28	

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	473.344	1	473.344	30.1032816	0.00537506	7.70864972
Columnas	62.896	4	15.724	1	0.5	6.38823394
Error	62.896	4	15.724			
Total	599.136	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	115.8	110.8	101.6	107.6	103.8
P. BASAL (mmHg)	121	121	121	121	121

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	539.6	107.92	31.852
P. BASAL	5	605	121	0
0.0001	2	236.8	118.4	13.52
0.001	2	231.8	115.9	52.02
0.01	2	222.6	111.3	188.18
0.1	2	228.6	114.3	89.78
1	2	224.8	112.4	147.92

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	427.716	1	427.716	26.8564611	0.00659577	7.70864972
Columnas	63.704	4	15.926	1	0.5	6.38823394
Error	63.704	4	15.926			
Total	555.124	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	95.6	90.2	82.8	89.4	84
P. BASAL (mmHg)	101.4	101.4	101.4	101.4	101.4

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	442	88.4	26.7
P. BASAL	5	507	101.4	0
0.0001	2	197	98.5	16.82
0.001	2	191.6	95.8	62.72
0.01	2	184.2	92.1	172.98
0.1	2	190.8	95.4	72
1	2	185.4	92.7	151.38

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	422.5	1	422.5	31.6479401	0.00491018	7.70864972
Columnas	53.4	4	13.35	1	0.5	6.38823394
Error	53.4	4	13.35			
Total	529.3	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
FC EFECTO (lat/min)	341	334	293.6	267	268.2
FC BASAL (lat/min)	345.2	345.2	345.2	345.2	345.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	5	1503.8	300.76	1243.828
FC BASAL	5	1726	345.2	0
0.0001	2	686.2	343.1	8.82
0.001	2	679.2	339.6	62.72
0.01	2	638.8	319.4	1331.28
0.1	2	612.2	306.1	3057.62
1	2	613.4	306.7	2964.5

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	4937.284	1	4937.284	7.93885328	0.04794506	7.70864972
Columnas	2487.656	4	621.914	1	0.5	6.38823394
Error	2487.656	4	621.914			
Total	9912.596	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

I.2 Análisis de Varianza del compuesto Morfo 7

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	99.8	101.2	96.5	101.8	103.4
P. BASAL (mmHg)	108	106.6	101.75	111.4	107.8

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	502.7	100.54	6.768
P. BASAL	5	535.55	107.11	12.1655
0.0001	2	207.8	103.9	33.62
0.001	2	207.8	103.9	14.58
0.01	2	198.25	99.125	13.78125
0.1	2	213.2	106.6	46.08
1	2	211.2	105.6	9.68

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	107.91225	1	107.91225	43.9158612	0.00268966	7.70864972
Columnas	65.905	4	16.47625	6.70515821	0.04615898	6.38823394
Error	9.829	4	2.45725			
Total	183.64625	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	110.4	111.4	106.25	116.2	114.8
P. BASAL (mmHg)	119.8	117.4	110.5	124.2	119

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	559.05	111.81	15.3205
P. BASAL	5	590.9	118.18	24.782
0.0001	2	230.2	115.1	44.18
0.001	2	228.8	114.4	18
0.01	2	216.75	108.375	9.03125
0.1	2	240.4	120.2	32
1	2	233.8	116.9	8.82

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	101.44225	1	101.44225	38.3198602	0.00346168	7.70864972
Columnas	149.821	4	37.45525	14.1487393	0.01249748	6.38823394
Error	10.589	4	2.64725			
Total	261.85225	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	89.4	90.8	85.5	91.8	90.4
P. BASAL (mmHg)	96	95.4	90.75	98.4	94.4

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	447.9	89.58	5.942
P. BASAL	5	474.95	94.99	7.7855
0.0001	2	185.4	92.7	21.78
0.001	2	186.2	93.1	10.58
0.01	2	176.25	88.125	13.78125
0.1	2	190.2	95.1	21.78
1	2	184.8	92.4	8

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	73.17025	1	73.17025	106.390767	0.00049843	7.70864972
Columnas	52.159	4	13.03975	18.9600145	0.00727857	6.38823394
Error	2.751	4	0.68775			
Total	128.08025	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
FC EFECTO (lat/min)	319.6	318.8	308.25	303.8	323.6
FC BASAL (lat/min)	329.2	326.6	310.5	320.6	326

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	5	1574.05	314.81	70.0955
FC BASAL	5	1612.9	322.58	55.382
0.0001	2	648.8	324.4	46.08
0.001	2	645.4	322.7	30.42
0.01	2	618.75	309.375	2.53125
0.1	2	624.4	312.2	141.12
1	2	649.6	324.8	2.88

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	150.93225	1	150.93225	8.37361128	0.04439681	7.70864972
Columnas	429.811	4	107.45275	5.9614003	0.05597689	6.38823394
Error	72.099	4	18.02475			
Total	652.84225	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

I.3 Análisis de Varianza del compuesto Morfo 16

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	102.4	91.8	95.8	88.2	94.6
P. BASAL (mmHg)	106.6	106.6	106.6	106.6	106.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	472.8	94.56	27.768
P. BASAL	5	533	106.6	0
0.0001	2	209	104.5	8.82
0.001	2	198.4	99.2	109.52
0.01	2	202.4	101.2	58.32
0.1	2	194.8	97.4	169.28
1	2	201.2	100.6	72

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	362.404	1	362.404	26.102276	0.0069388	7.70864972
Columnas	55.536	4	13.884	1	0.5	6.38823394
Error	55.536	4	13.884			
Total	473.476	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	107.4	96	100.8	92	98
P. BASAL (mmHg)	111.6	111.6	111.6	111.6	111.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	494.2	98.84	33.168
P. BASAL	5	558	111.6	0
0.0001	2	219	109.5	8.82
0.001	2	207.6	103.8	121.68
0.01	2	212.4	106.2	58.32
0.1	2	203.6	101.8	192.08
1	2	209.6	104.8	92.48

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	407.044	1	407.044	24.5443801	0.00773785	7.70864972
Columnas	66.336	4	16.584	1	0.5	6.38823394
Error	66.336	4	16.584			
Total	539.716	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	97.4	87.2	91	83.2	89.6
P. BASAL (mmHg)	101.6	93	92.8	93.4	95.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	448.4	89.68	27.372
P. BASAL	5	476	95.2	13.7
0.0001	2	199	99.5	8.82
0.001	2	180.2	90.1	16.82
0.01	2	183.8	91.9	1.62
0.1	2	176.6	88.3	52.02
1	2	184.8	92.4	15.68

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	76.176	1	76.176	16.2214651	0.01576501	7.70864972
Columnas	145.504	4	36.376	7.74616695	0.03622868	6.38823394
Error	18.784	4	4.696			
Total	240.464	9				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
FC EFECTO (lat/min)	294.4	267	350.8	306.6	320.4
FC BASAL (lat/min)	338.2	338.2	338.2	338.2	338.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	5	1539.2	307.84	963.348
FC BASAL	5	1691	338.2	0
0.0001	2	632.6	316.3	959.22
0.001	2	605.2	302.6	2534.72
0.01	2	689	344.5	79.38
0.1	2	644.8	322.4	499.28
1	2	658.6	329.3	158.42

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2304.324	1	2304.324	4.78399083	0.09398191	7.70864972
Columnas	1926.696	4	481.674	1	0.5	6.38823394
Error	1926.696	4	481.674			
Total	6157.716	9				

Como $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$ entonces no se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

I.4 Análisis de Varianza del compuesto LQM 306

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	86.6	91.8	102.4	101	102.6
P. BASAL (mmHg)	107	101	109.8	108	111

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	484.4	96.88	52.912
P. BASAL	5	536.8	107.36	15.048
0.0001	2	193.6	96.8	208.08
0.001	2	192.8	96.4	42.32
0.01	2	212.2	106.1	27.38
0.1	2	209	104.5	24.5
1	2	213.6	106.8	35.28

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	274.576	1	274.576	17.4378255	0.01396488	7.70864972
Columnas	208.856	4	52.214	3.31601677	0.13617187	6.38823394
Error	62.984	4	15.746			
Total	546.416	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	92.4	98.6	107.6	106.4	108.2
P. BASAL (mmHg)	113	106.4	115.6	113.4	117

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	513.2	102.64	47.708
P. BASAL	5	565.4	113.08	16.612
0.0001	2	205.4	102.7	212.18
0.001	2	205	102.5	30.42
0.01	2	223.2	111.6	32
0.1	2	219.8	109.9	24.5
1	2	225.2	112.6	38.72

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	272.484	1	272.484	16.682013	0.01504449	7.70864972
Columnas	191.944	4	47.986	2.93779846	0.1607159	6.38823394
Error	65.336	4	16.334			
Total	529.764	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	80.2	85.4	95.8	94.2	95.8
P. BASAL (mmHg)	99.8	94	102.8	101	103.8

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	451.4	90.28	50.432
P. BASAL	5	501.4	100.28	14.732
0.0001	2	180	90	192.08
0.001	2	179.4	89.7	36.98
0.01	2	198.6	99.3	24.5
0.1	2	195.2	97.6	23.12
1	2	199.6	99.8	32

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	250	1	250	17.0415815	0.0145158	7.70864972
Columnas	201.976	4	50.494	3.44199046	0.12922383	6.38823394
Error	58.68	4	14.67			
Total	510.656	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
FC EFECTO (lat/min)	230.2	278.4	323.6	288.8	350
FC BASAL (lat/min)	338.4	304.6	310.4	324.2	327.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	5	1471	294.2	2088.2
FC BASAL	5	1604.8	320.96	183.188
0.0001	2	568.6	284.3	5853.62
0.001	2	583	291.5	343.22
0.01	2	634	317	87.12
0.1	2	613	306.5	626.58
1	2	677.2	338.6	259.92

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1790.244	1	1790.244	1.33098299	0.3128722	7.70864972
Columnas	3705.336	4	926.334	0.68869651	0.63669291	6.38823394
Error	5380.216	4	1345.054			
Total	10875.796	9				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

I.5 Análisis de Varianza del compuesto Morfo 3.

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	103.6	108	108.4	108.2	89.8	44.5	50.25
P. BASAL (mmHg)	113.2	113.2	113.2	113.2	113.2	113.2	113.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	612.727778	87.5325397	797.75056
P. BASAL	7	792.4	113.2	0
0.0001	2	216.8	108.4	46.08
0.001	2	221.2	110.6	13.52
0.01	2	221.6	110.8	11.52
0.1	2	221.4	110.7	12.5
1	2	202.977778	101.488889	274.300247
3.1	2	157.7	78.85	2359.845
10	2	163.45	81.725	1981.35125

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2305.86482	1	2305.86482	5.78091682	0.05297971	5.98737415
Columnas	2393.25168	6	398.87528	1	0.5	4.28386215
Error	2393.25168	6	398.87528			
Total	7092.36818	13				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	114.4	119.4	119.6	120.8	101	69.25	70.5
P. BASAL (mmHg)	124.4	124.4	124.4	124.4	124.4	124.4	124.4

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	714.95	102.135714	530.900595
P. BASAL	7	870.8	124.4	2.4253E-12
0.0001	2	238.8	119.4	50
0.001	2	243.8	121.9	12.5
0.01	2	244	122	11.52
0.1	2	245.2	122.6	6.48
1	2	225.4	112.7	273.78
3.1	2	193.65	96.825	1520.76125
10	2	194.9	97.45	1452.605

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1734.94446	1	1734.94446	6.53585428	0.04310958	5.98737415
Columnas	1592.70179	6	265.450298	1	0.5	4.28386215
Error	1592.70179	6	265.450298			
Total	4920.34804	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	91.8	94.6	94.6	94.4	77.7	30.25	41
P. BASAL (mmHg)	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	524.316667	74.902381	765.421151
P. BASAL	7	698.6	99.8	2.4253E-12
0.0001	2	191.6	95.8	32
0.001	2	194.4	97.2	13.52
0.01	2	194.4	97.2	13.52
0.1	2	194.2	97.1	14.58
1	2	177.466667	88.7333333	244.942222
3.1	2	130.05	65.025	2418.60125
10	2	140.8	70.4	1728.72

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2169.62002	1	2169.62002	5.66908823	0.05469461	5.98737415
Columnas	2296.26345	6	382.710575	1	0.5	4.28386215
Error	2296.26345	6	382.710575			
Total	6762.14692	13				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
FC EFECTO (lat/min)	367.2	361.4	359	344.6	333.6	134.75	154
FC BASAL (lat/min)	369.4	369.4	369.4	369.4	369.4	369.4	369.4

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	7	2054.50556	293.500794	10534.97
FC BASAL	7	2585.8	369.4	0
0.0001	2	736.6	368.3	2.42
0.001	2	730.8	365.4	32
0.01	2	728.4	364.2	54.08
0.1	2	714	357	307.52
1	2	702.955556	351.477778	642.412099
3.1	2	504.15	252.075	27530.3113
10	2	523.4	261.7	23198.58

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	20162.4133	1	20162.4133	3.82771158	0.09817661	5.98737415
Columnas	31604.91	6	5267.485	1	0.5	4.28386215
Error	31604.91	6	5267.485			
Total	83372.2334	13				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

I.6 Análisis de Varianza del compuesto Morfo 6-3.

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	105.2	106.4	106.6	107.2	98	99	97.25
P. BASAL (mmHg)	106.6	106.6	106.6	106.6	106.6	106.6	106.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	719.65	102.807143	20.1336905
P. BASAL	7	746.2	106.6	0
0.0001	2	211.8	105.9	0.98
0.001	2	213	106.5	0.02
0.01	2	213.2	106.6	0
0.1	2	213.8	106.9	0.18
1	2	204.6	102.3	36.98
3.1	2	205.6	102.8	28.88
10	2	203.85	101.925	43.71125

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	50.3501786	1	50.3501786	5.00158465	0.0666743	5.98737415
Columnas	60.4010714	6	10.0668452	1	0.5	4.28386215
Error	60.4010714	6	10.0668452			
Total	171.152321	13				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	112.6	112.6	114	113.8	108	111	110.25
P. BASAL (mmHg)	113	113	113	113	113	113	113

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	782.25	111.75	4.5975
P. BASAL	7	791	113	0
0.0001	2	225.6	112.8	0.08
0.001	2	225.6	112.8	0.08
0.01	2	227	113.5	0.5
0.1	2	226.8	113.4	0.32
1	2	221	110.5	12.5
3.1	2	224	112	2
10	2	223.25	111.625	3.78125

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	5.46875	1	5.46875	2.37901033	0.17391599	5.98737415
Columnas	13.7925	6	2.29875	1	0.5	4.28386215
Error	13.7925	6	2.29875			
Total	33.05375	13				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	98	99	99.6	100	88.8	87.75	88
P. BASAL (mmHg)	99	99	99	99	99	99	99

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	661.1	94.4428571	34.9353571
P. BASAL	7	693	99	0
0.0001	2	197	98.5	0.5
0.001	2	198	99	0
0.01	2	198.6	99.3	0.18
0.1	2	199	99.5	0.5
1	2	187.75	93.875	52.53125
3.1	2	186.75	93.375	63.28125
10	2	187	93.5	60.5

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	72.6864286	1	72.6864286	4.16119568	0.0874564	5.98737415
Columnas	104.806071	6	17.4676786	1	0.5	4.28386215
Error	104.806071	6	17.4676786			
Total	282.298571	13				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
FC EFECTO (lat/min)	338.2	325.6	356.6	334	326.4	316.75	292.25
FC BASAL (lat/min)	354.8	354.8	354.8	354.8	354.8	354.8	354.8

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	7	2289.775	327.110714	394.248304
FC BASAL	7	2483.6	354.8	0
0.0001	2	693	346.5	137.78
0.001	2	680.4	340.2	426.32
0.01	2	711.4	355.7	1.62
0.1	2	688.8	344.4	216.32
1	2	681.175	340.5875	403.990313
3.1	2	671.55	335.775	723.90125
10	2	647.05	323.525	1956.25125

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2683.4379	1	2683.4379	13.6129332	0.01021393	5.98737415
Columnas	1182.74491	6	197.124152	1	0.5	4.28386215
Error	1182.74491	6	197.124152			
Total	5048.92772	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

I.7 Análisis de Varianza del compuesto LQM 310.

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA						
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
P. EFECTO (mmHg)	88.25	94.75	90.5	92.75	89.7	87.2
P. BASAL (mmHg)	93	97.25	99	97	96.9	99.2

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

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	6	543.116667	90.5194444	7.95393519
P. BASAL	6	582.338889	97.0564815	4.97914095
0.0001	2	181.25	90.625	11.28125
0.001	2	192	96	3.125
0.01	2	189.5	94.75	36.125
0.1	2	189.75	94.875	9.03125
1	2	186.555556	93.2777778	26.0802469
3.1	2	186.4	93.2	72

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	128.19856	1	128.19856	21.7697569	0.00550328	6.60787691
Columnas	35.2211934	5	7.04423868	1.19620192	0.42447071	5.05033881
Error	29.4441872	5	5.88883745			
Total	192.86394	11				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA						
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
P. EFECTO (mmHg)	95.5	100.25	96.5	99.25	96.1	93.8
P. BASAL (mmHg)	100	102.5	105	103	102.9	105.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	6	581.411111	96.9018519	5.81946502
P. BASAL	6	618.588889	103.098148	3.60890947
0.0001	2	195.5	97.75	10.125
0.001	2	202.75	101.375	2.53125
0.01	2	201.5	100.75	36.125
0.1	2	202.25	101.125	7.03125
1	2	199	99.5	22.9691358
3.1	2	199	99.5	64.98

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	115.182263	1	115.182263	20.1512933	0.00646465	6.60787691
Columnas	18.5625	5	3.7125	0.64950691	0.67631777	5.05033881
Error	28.5793724	5	5.71587449			
Total	162.324136	11				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA						
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
P. EFECTO (mmHg)	82.25	88	83.25	85.5	82.11	79
P. BASAL (mmHg)	86.5	90.25	92.25	89.25	89.89	91.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	6	500.111111	83.3518519	9.58446502
P. BASAL	6	539.738889	89.9564815	4.0996965
0.0001	2	168.75	84.375	9.03125
0.001	2	178.25	89.125	2.53125
0.01	2	175.5	87.75	40.5
0.1	2	174.75	87.375	7.03125
1	2	172	86	30.2469136
3.1	2	170.6	85.3	79.38

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	130.863398	1	130.863398	17.2837888	0.00884654	6.60787691
Columnas	30.5635417	5	6.11270833	0.80733621	0.58997246	5.05033881
Error	37.8572659	5	7.57145319			
Total	199.284205	11				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1
FC EFECTO (lat/min)	234	203.5	176.25	273.75	293	299.4
FC BASAL (lat/min)	274.5	229	268.5	302.25	266	321

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	6	1479.9	246.65	2528.68
FC BASAL	6	1661.25	276.875	1015.39375
0.0001	2	508.5	254.25	820.125
0.001	2	432.5	216.25	325.125
0.01	2	444.75	222.375	4255.03125
0.1	2	576	288	406.125
1	2	559	279.5	364.5
3.1	2	620.4	310.2	233.28

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2740.65187	1	2740.65187	3.74044788	0.11091687	6.60787691
Columnas	14056.8344	5	2811.36688	3.83695987	0.08315899	5.05033881
Error	3663.53438	5	732.706875			
Total	20461.0206	11				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

I.8 Análisis de Varianza del compuesto LQM 311.

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	103.4	104.6	106.8	112	96.6	77.4	72
P. BASAL (mmHg)	110.4	108	112.8	118.6	113.6	111	112.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	672.755556	96.1079365	237.257848
P. BASAL	7	786.555556	112.365079	10.8811287
0.0001	2	213.8	106.9	24.5
0.001	2	212.6	106.3	5.78
0.01	2	219.6	109.8	18
0.1	2	230.6	115.3	21.78
1	2	210.111111	105.055556	144.5
3.1	2	188.4	94.2	564.48
10	2	184.2	92.1	808.02

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	925.031429	1	925.031429	8.38360882	0.02749737	5.98737415
Columnas	826.805291	6	137.800882	1.24889669	0.39708634	4.28386215
Error	662.028571	6	110.338095			
Total	2413.86529	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	114	117.2	116.8	122.6	106.3	84.8	80.6
P. BASAL (mmHg)	122	119	122.8	129.6	123.7	119.4	121.8

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	742.333333	106.047619	279.389206
P. BASAL	7	858.266667	122.609524	12.3961905
0.0001	2	236	118	32
0.001	2	236.2	118.1	1.62
0.01	2	239.6	119.8	18
0.1	2	252.2	126.1	24.5
1	2	230	115	150.222222
3.1	2	204.2	102.1	598.58
10	2	202.4	101.2	848.72

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	960.038413	1	960.038413	8.07202876	0.02952307	5.98737415
Columnas	1037.10857	6	172.851429	1.45333945	0.33066746	4.28386215
Error	713.60381	6	118.933968			
Total	2710.75079	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
P. EFECTO (mmHg)	92.4	94	95.8	100.6	86.2	71	67.8
P. BASAL (mmHg)	98.2	96.6	101.6	106.6	102.4	102	102.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	7	607.822222	86.831746	160.934462
P. BASAL	7	710.044444	101.434921	10.540388
0.0001	2	190.6	95.3	16.82
0.001	2	190.6	95.3	3.38
0.01	2	197.4	98.7	16.82
0.1	2	207.2	103.6	18
1	2	188.666667	94.3333333	131.580247
3.1	2	173	86.5	480.5
10	2	170.4	85.2	605.52

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	746.38448	1	746.38448	8.51007696	0.02672844	5.98737415
Columnas	502.613333	6	83.7688889	0.95511055	0.52151749	4.28386215
Error	526.235767	6	87.7059612			
Total	1775.23358	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	3.1	10
FC EFECTO (lat/min)	340	312.8	345.2	350	327.3	328.2	261.8
FC BASAL (lat/min)	345.2	337	347.6	355.2	349.7	355.6	327.8

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	7	2265.33333	323.619048	900.575873
FC BASAL	7	2418.06667	345.438095	100.579048
0.0001	2	685.2	342.6	13.52
0.001	2	649.8	324.9	292.82
0.01	2	692.8	346.4	2.88
0.1	2	705.2	352.6	13.52
1	2	677	338.5	249.388889
3.1	2	683.8	341.9	375.38
10	2	589.6	294.8	2178

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1666.24794	1	1666.24794	6.85106225	0.03972155	5.98737415
Columnas	4547.66857	6	757.944762	3.11641901	0.09619958	4.28386215
Error	1459.26095	6	243.210159			
Total	7673.17746	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

I.9 Análisis de Varianza del fármaco omapatrilat

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	97.3	99.6	91.3	88.3	77.5
P. BASAL (mmHg)	107.2	107.2	107.2	107.2	107.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	454.11	90.82	75.8941
P. BASAL	5	536.11	107.22	0.0000
0.0001	2	204.56	102.28	48.8951
0.001	2	206.83	103.42	28.9645
0.01	2	198.56	99.28	126.2284
0.1	2	195.56	97.78	178.3951
1	2	184.72	92.36	441.7052

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	672.4	1	672.4	17.7194191	0.01359224	7.70864972
Columnas	151.788272	4	37.9470679	1	0.5	6.38823394
Error	151.788272	4	37.9470679			
Total	975.976543	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	105.3	107.3	98.3	96.7	85.5
P. BASAL (mmHg)	116.4	116.4	116.4	116.4	116.4

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	493.17	98.63	73.9608
P. BASAL	5	581.94	116.39	0.0000
0.0001	2	221.72	110.86	61.1127
0.001	2	223.67	111.83	41.5062
0.01	2	214.72	107.36	163.0015
0.1	2	213.11	106.56	193.3889
1	2	201.89	100.94	477.0617

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	788.149383	1	788.149383	21.3126239	0.00990667	7.70864972
Columnas	147.921605	4	36.9804012	1	0.5	6.38823394
Error	147.921605	4	36.9804012			
Total	1083.99259	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	88.8	90.9	83.6	80.0	68.9
P. BASAL (mmHg)	97.4	97.4	97.4	97.4	97.4

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	412.17	82.43	75.2198
P. BASAL	5	487.22	97.44	0.0000
0.0001	2	186.22	93.11	37.5556
0.001	2	188.33	94.17	21.4877
0.01	2	181.00	90.50	96.4506
0.1	2	177.44	88.72	152.1543
1	2	166.39	83.19	406.1250

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	563.333642	1	563.333642	14.9783433	0.01799063	7.70864972
Columnas	150.439506	4	37.6098765	1	0.5	6.38823394
Error	150.439506	4	37.6098765			
Total	864.212654	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
FC EFECTO (lat/min)	275.5	302.2	305.4	306.7	286.6
FC BASAL (lat/min)	320.9	320.9	320.9	320.9	320.9

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	5	1476.33	295.27	186.8509
FC BASAL	5	1604.72	320.94	0.0000
0.0001	2	596.44	298.22	1032.5988
0.001	2	623.17	311.58	175.2608
0.01	2	626.33	313.17	120.9877
0.1	2	627.61	313.81	101.9275
1	2	607.50	303.75	591.2978

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1648.37068	1	1648.37068	17.6436983	0.01369096	7.70864972
Columnas	373.701852	4	93.425463	1	0.5	6.38823394
Error	373.701852	4	93.425463			
Total	2395.77438	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

I.10 Análisis de Varianza del fármaco losartán

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	101.6	98.3	95.1	86.8	75.8
P. BASAL (mmHg)	105.3	105.3	105.3	105.3	105.3

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. EFECTO	5	457.71	91.54	107.7179
P. BASAL	5	526.46	105.29	0.0000
0.0001	2	206.92	103.46	6.7222
0.001	2	203.63	101.81	24.2092
0.01	2	200.42	100.21	51.6806
0.1	2	192.13	96.06	170.3550
1	2	181.08	90.54	435.1250

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	472.65625	1	472.65625	8.77581775	0.04145554	7.70864972
Columnas	215.435764	4	53.858941	1	0.5	6.38823394
Error	215.435764	4	53.858941			
Total	903.527778	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	112.7	109.2	106.2	97.8	89.0
P. BASAL (mmHg)	116.0	116.0	116.0	116.0	116.0

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	514.88	102.98	91.5352
P. BASAL	5	580.00	116.00	0.0000
0.0001	2	228.67	114.33	5.5556
0.001	2	225.21	112.60	23.0634
0.01	2	222.21	111.10	47.9384
0.1	2	213.83	106.92	165.0139
1	2	204.96	102.48	365.6259

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	424.126563	1	424.126563	9.2669566	0.03824584	7.70864972
Columnas	183.070486	4	45.7676215	1	0.5	6.38823394
Error	183.070486	4	45.7676215			
Total	790.267535	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
P. EFECTO (mmHg)	89.3	87.5	83.2	75.0	63.4
P. BASAL (mmHg)	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	398.33	79.67	112.8602
P. BASAL	5	465.83	93.17	0.0000
0.0001	2	182.46	91.23	7.5078
0.001	2	180.63	90.31	16.2925
0.01	2	176.33	88.17	50.0000
0.1	2	168.17	84.08	165.0139
1	2	156.58	78.29	442.5313

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	455.625	1	455.625	8.07414529	0.04679631	7.70864972
Columnas	225.720486	4	56.4301215	1	0.5	6.38823394
Error	225.720486	4	56.4301215			
Total	907.065972	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1
FC EFECTO (lat/min)	301.9	309.2	304.1	294.0	289.9
FC BASAL (lat/min)	319.1	319.1	319.1	319.1	319.1

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	5	1499.08	299.82	60.8720
FC BASAL	5	1595.42	319.08	0.0000
0.0001	2	621.00	310.50	147.3472
0.001	2	628.29	314.15	48.7578
0.01	2	623.17	311.58	112.5000
0.1	2	613.08	306.54	314.5868
1	2	608.96	304.48	426.5634

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	928.011111	1	928.011111	30.4905497	0.00525249	7.70864972
Columnas	121.744097	4	30.4360243	1	0.5	6.38823394
Error	121.744097	4	30.4360243			
Total	1171.49931	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

I.11 Análisis de Varianza del fármaco captopril

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
P. EFECTO (mmHg)	74.4	70.2	57.4	52.8	48.4
P. BASAL (mmHg)	89.6	89.6	89.6	89.6	89.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	303.2	60.64	125.628
P. BASAL	5	448	89.6	0
0.0001	2	164	82	115.52
0.001	2	159.8	79.9	188.18
0.01	2	147	73.5	518.42
0.1	2	142.4	71.2	677.12
1	2	138	69	848.72

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2096.704	1	2096.704	33.3795651	0.00445731	7.70864972
Columnas	251.256	4	62.814	1	0.5	6.38823394
Error	251.256	4	62.814			
Total	2599.216	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
P. EFECTO (mmHg)	79.4	79.2	67.8	64.2	60
P. BASAL (mmHg)	96.6	96.6	96.6	96.6	96.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	350.6	70.12	77.852
P. BASAL	5	483	96.6	0
0.0001	2	176	88	147.92
0.001	2	175.8	87.9	151.38
0.01	2	164.4	82.2	414.72
0.1	2	160.8	80.4	524.88
1	2	156.6	78.3	669.78

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1752.976	1	1752.976	45.0335508	0.00256669	7.70864972
Columnas	155.704	4	38.926	1	0.5	6.38823394
Error	155.704	4	38.926			
Total	2064.384	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
P. EFECTO (mmHg)	66.8	61.8	48	43	39
P. BASAL (mmHg)	81.6	81.6	81.6	81.6	81.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. EFECTO	5	258.6	51.72	145.172
P. BASAL	5	408	81.6	0
0.0001	2	148.4	74.2	109.52
0.001	2	143.4	71.7	196.02
0.01	2	129.6	64.8	564.48
0.1	2	124.6	62.3	744.98
1	2	120.6	60.3	907.38

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2232.036	1	2232.036	30.7502273	0.00517264	7.70864972
Columnas	290.344	4	72.586	1	0.5	6.38823394
Error	290.344	4	72.586			
Total	2812.724	9				

Como $F_{exp} > F_{tab}$ entonces se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
FC EFECTO (lat/min)	317.6	283.6	278.6	283.4	281.6
FC BASAL (lat/min)	293.6	293.6	293.6	293.6	293.6

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
FC EFECTO	5	1444.8	288.96	260.348
FC BASAL	5	1468	293.6	1.4552E-11
0.0001	2	611.2	305.6	288
0.001	2	577.2	288.6	50
0.01	2	572.2	286.1	112.5
0.1	2	577	288.5	52.02
1	2	575.2	287.6	72

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	53.824	1	53.824	0.41347735	0.55521711	7.70864972
Columnas	520.696	4	130.174	1	0.5	6.38823394
Error	520.696	4	130.174			
Total	1095.216	9				

Como $F_{exp} < F_{tab}$ entonces no se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca