



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN.

“COMPARACION DEL EFECTO DEL CAPTOPRIL Y LOSARTAN
CON LOS COMPUESTOS MORFOLINICOS (LQM 301, LQM302,
LQM308, LQM309, LQM310) Y TIOMORFOLINICOS (LQM318,
LQM319, LQM320 y LQM322) EN RATA HIPERTENSA
ESPONTANEA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUIMÍCA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

GABRIELA SANTIAGO VALENCIA.

ASESORA:

DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE

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

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

Comparación del efecto del captopril y losartan con los compuestos morfolínicos (LQM 301, LQM302, LQM308, LQM309, LQM310) y tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM320, LQM322) en rata hipertensa espontanea.

Que presenta la pasante: Gabriela Santiago Valencia

Con número de cuenta: 40109535-1 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Abril de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
SECRETARIO	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
1er SUPLENTE	QFB. Luis Alberto Parra Oaxaca	
2do SUPLENTE	MC. Jazmín Flores Monroy	

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

AGRADECIMIENTOS.

Gracias por estar ahí siempre, por permitirme festejar el término de mi carrera, por brindarme fortaleza, perseverancia para vencer los obstáculos que la vida me pone, por darme una gran familia que siempre me apoyado, por conocer mucha gente valiosa ,la realidad **Virgen de Guadalupe** no sé cómo darte infinitas gracias, tanto por los errores como por los aciertos. Gracias por permitirme haber llegado a este momento de felicidad con todos mis seres queridos. Y sobre todo por alentarme a no tener miedo de hacer algo que te cueste mucho trabajo.

A tí **María de la Luz Valencia** que eres el ser más maravilloso de todo el mundo. Gracias por ser mi amiga, ríes, lloras conmigo, me perdonas defectos y siempre me das apoyo moral, tu cariño y comprensión que desde niña me has brindado, por guiar mi camino y estar junto a mí en los momentos más difíciles, gracias mamá.

Gracias quiero darte, **Francisco Santiago** por tu tiempo y consejos, por creer siempre en mí ante todo; por enseñarme tu esfuerzo incansable que siempre supo ayudarme sin que lo tuviera que pedir , por guiar mi vida con atrevimiento, esto ha hecho que sea lo que soy.

A tí querido **Alberto Santiago** por ser una persona tan valiente, generosa, por no aceptar un no por respuesta, por estar ahí siempre alentándome para conseguir cualquier cosa, por tus regaños y por compartir conmigo cada momento.

Porque tu **Dany, Susy y Lalo** han cambiado mi vida ya que siempre me alegran los días y me brindan su apoyo y amor infinito mil gracias por estar ahí.

A mis queridos abuelitos **Sarita, Rosalío y Luchita**, por brindarme su amor y confianza siempre por los valores enseñados, por su sabiduría, por todas las alegrías y por creer siempre en mí.

A todos mis **Tíos y Tías** por sus consejos de siempre superarse, que todo se puede lograr con perseverancia y tenacidad, y sí se cierra una puerta se abre otra mejor.

A mis amigos **Raúl, Sergio, Alejandro, Carlitos, Jorge** y amigas **Alicia, Nancy, Dulce, Leslie Alexandra, Jazmín, Erika** que conocí en la facultad que me brindaron su amistad, su confianza los cuales me brindaron su apoyo y los que permitieron dar el último estirón para concluir esta

meta Hugo, Giovanna, Erick, Rosa, Monse, Sofía, Arely, Carolina Mil gracias por compartir este logro con migo.

A la UNAM por brindarme la oportunidad de seguir estudiando y de ser un segundo hogar para mí, porque durante mi estancia en la Fes Cuautitlán me brindo la mejor formación tanto profesional como social. Porque gracias a ella conocí a personas invaluable y talentosas las cuales influyeron en mi crecimiento. Gracias a cada uno de los profesores por sus enseñanzas, conocimientos y experiencias que me alentaron para ser una persona mejor cada día

A la Dra. Luísa Martínez Aguilar que ha sido para mí un gran ejemplo de liderazgo ya que creyó en mí y me brindo su apoyo, asido uno de mis ejemplos para seguirme superando cada día, por enseñarme que la constancia, responsabilidad y sobretodo la gratitud son valores que debemos seguir fomentando. Y que me dio la oportunidad de conocerla, sabe que la admiro y la respeto que le deseo lo mejor muchas gracias.

El presente trabajo fue presentado en el Congreso Mexicano de Química celebrado 28 de septiembre 2006 en el Palacio de Minería, con el título “Determinación del efecto hipotensor de los compuestos Morfolínicos y Tíomorfolínicos en rata hipertensa espontánea”

Se agradece el apoyo a la cátedra GVC-20 y a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA-UNAM) por el apoyo al proyecto PAPIIT IN204310-3

Índice	Pág.
1.0 JUSTIFICACIÓN	7
2.0 HIPÓTESIS	7
3.0 OBJETIVO GENERAL	8
3.1. Objetivos Particulares	8
4.0 INTRODUCCIÓN	9
5. 0 ANTECEDENTES	10
5.1 Angiología	11
5.2 Sistema Sanguíneo	11
5.3 Corazón	12
5.4 Venas	15
5.5 Arterias	18
5.6 Capilares	19
5.7 Presión Arterial o Tensión Arterial	22
5.7.1 Definición	22
5.7.2 Presión Sistólica	22
5.7.3 Presión Diastólica	22
5.7.4 Variaciones fisiológicas de la presión arterial	23
5.7.5 Regulación de la presión arterial sistémica	24
5.8 Hipertensión Arterial	28
5.8.1 Definición	29
5.8.2 Clasificación	29
5.8.3 Etiología	35
5.8.4 Factores que influyen en la presión arterial	32
5.8.5 Epidemiología	35
5.9. Tratamiento	36
5.9.1 Definición de antihipertensivo	36
5.9.2 Antihipertensivo ideal	36
5.9.3 Bases del tratamiento	37
5.9.4 Enfoque clínico del tratamiento antihipertensivo	38
5.9.5 Diagnóstico de la hipertensión	39
5.9.5 Manejo Farmacológico	43
5.10 Diseño, Síntesis y Desarrollo de Nuevos Fármacos.	61
6.0 Desarrollo Experimental	63
6.1 Método de evaluación para determinar la presión arterial en rata SHR	65
6.2 Calibración del equipo experimental	66
7.0 RESULTADOS	70
8.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS	85
9.0 CONCLUSIONES	89
10.0 REFERENCIAS	90
Anexo 1	94

Índice de Figuras	Pág.
Figura 1. Función del sistema sanguíneo y linfático	11
Figura 2. Anatomía del corazón.	13
Figura 3. Funciones del Corazón.	14
Figura 4. Vasos Sanguíneos	15
Figura 5. De una vena media.	16
Figura 6. De una vena grande.	17
Figura 7. Arterias	20
Figura 8. Capilares.	21
Figura 9. Mecanismos de acción de la Angiotensina II en los factores que intervienen en la presión arterial.	26
Figura 10. Sistema renina- angiotensina aldosterona.	27
Figura 11. Posibles Complicaciones de la Hipertensión	34
Figura 12. Tratamiento no farmacológico por la Guía de práctica clínica IMSS	42
Figura 13. Los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos actúan en sitios distintos.	43
Figura 14. Mecanismo antihipertensivos para bloqueadores beta	50
Figura 15. Mecanismo de acción de los antagonistas o bloqueadores de calcio	52
Figura 16. Posibles mecanismos de acción por los cuales los inhibidores de la ECA	54
Figura 17. Equipo utilizado para la determinación de presión arterial en rata consciente.	66
Figura 18. Estructura química de los compuestos Morfolínicos que se evaluaron biológicamente	68
Figura 19. Estructura química de los compuestos Tiomorfolínicos que se evaluaron biológicamente	69

Índice de tablas	Pág.
Tabla 1. Clasificación de la Hipertensión Arterial de acuerdo a la NOM-0.30-SSA2-2009	29
Tabla 2. Causas secundarias que generan hipertensión	30
Tabla 3. Clasificación de la hipertensión por su etiología	31
Tabla 4. Causas secundarias que generan hipertensión	32
Tabla 5. Diuréticos de asa disponibles en México	46
Tabla 6. Clasificación de los diuréticos disponibles en México y dosis recomendadas para el manejo de la Hipertensión arterial.	49
Tabla 7. Medicamentos disponibles y dosis recomendadas	50
Tabla 8. Tipos de conductos o canales del calcio	53
Tabla 9. Inhibidores de la ECA, dosis empleadas y características farmacocinéticas.	55
Tabla 10. Distribución y efectos en los órganos de los receptores de la angiotensina-II	55
Tabla 11. Dosis recomendadas para el tratamiento de la hipertensión arterial	56
Tabla 12. Bloqueadores alfa-1 postsinápticos disponibles	57
Tabla 13. Agonistas alfa centrales	58
Tabla 14. Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la presión sistólica.	84
Tabla 15. Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la presión Diastólica.	85
Tabla 16. Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la Frecuencia Cardiaca.	86

Índice de Graficas	Pág.
Gráfica 1. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/Captopril en rata hipertensa espontánea consciente.	71
Gráfica 2. Curva temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/Losartán en rata hipertensa espontánea consciente.	72
Gráfica 3. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-301 en rata consciente.	73
Gráfica 4. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-302 en rata consciente.	74
Gráfica 5. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-304 en rata consciente	75
Gráfica 6. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-308 en rata consciente	76
Gráfica 7. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-309 en rata consciente	77
Gráfica 8. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-310 en rata consciente	78
Gráfica 9. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-318 en rata consciente	79
Gráfica 10. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-319 en rata consciente	80
Gráfica 11. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-320 en rata consciente	81
Gráfica 12. Curvas temporales de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca basal/LQM-322 en rata consciente.	82
Grafica 13. Curva sobre el efecto de la serie de compuestos LQM sobre la presión sistólica.	83
Grafica 14. Curva sobre el efecto de la serie de compuestos LQM sobre la presión diastólica.	84
Grafica 15. Curva sobre el efecto de la serie de compuestos LQM sobre la frecuencia cardiaca.	85

1. JUSTIFICACIÓN

La Hipertensión arterial tiene tasas de morbilidad y mortalidad considerablemente elevadas, por lo que es considerado uno de los problemas más importantes de la salud pública, especialmente en los países desarrollados afectando a cerca de mil millones de personas a nivel mundial, repercutiendo en los propios sistemas de salud teniendo un severo impacto en el rubro económico de países con alta incidencia, como México. ⁽²³⁾

Un grupo de investigadores se decidió a reforzar el estudio acerca del desarrollo de una nueva serie de compuestos LQM-300's morfolínicos y tiomorfolínicos con un posible efecto antihipertensivo, obteniendo nuevas moléculas con actividad biológica menos dañinas y con menores efectos adversos.

Es por eso que en Laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar se ha encargado de evaluar el efecto de este grupo de compuestos ya que son de gran interés farmacológico, con el fin de aportar una nueva alternativa de tratamiento para los pacientes con Hipertensión arterial.

2. HIPÓTESIS

Si los compuestos **morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM308, LQM309, LQM310)** y **tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM320 y LQM322)** han demostrado tener un efecto hipotensor en el modelo de presión arterial invasiva en rata normotensa, entonces al ser probados en el modelo de presión arterial de rata consiente se espera ver un efecto, al medir la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca en relación contra el tiempo.

3. OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto de los compuestos **morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM308, LQM309, QM310)** y **tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM320 y LQM322)** con el captopril y el losartán mediante el modelo experimental de rata hipertensa espontánea (SHR) utilizando el software SIEVART, el cual registra la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca para determinar la actividad antihipertensiva con relación al tiempo.

3.1 Objetivos Particulares

- Aprender el uso del equipo (SPAM) así como la interpretación de los resultados que este modelo reconoce en forma de gráficas mediante un software SIEVART diseñado para este modelo experimental **in vivo**.
- Comparar el efecto del Captopril y del Losartán, que serán administrando en ratas hipertensas por vía oral para contar con 2 grupos testigos utilizando el modelo experimental de presión arterial en rata hipertensa espontánea (SHR), con la serie de compuestos LQM morfolínicos y tiomorfolínicos aplicando un análisis de varianza para la evaluación del efecto antihipertensivo.
- Evaluar el efecto de nuevos compuestos morfolínicos (LQM 301, LQM302, LQM 308, LQM 309, LQM 310) y tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320 y LQM 322) al ser administrados por vía oral en rata hipertensa espontánea consciente mediante la elaboración de curvas de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en relación al tiempo.
- Determinar cuál de los compuestos presenta el mejor efecto antihipertensivo, mediante la disminución de la presión arterial sistólica y diastólica.

4.0 INTRODUCCIÓN

El término médico para la presión arterial alta, es conocido como “**la muerte silenciosa**”

La hipertensión arterial constituye una de las preocupaciones de la medicina actual y de la salud pública en general. Varios estudios clínicos han demostrado que la hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes, causa lesiones de órgano blanco que resultan en hipertrofia cardíaca, enfermedad coronaria, disfunción ventricular izquierda, trastornos de las arterias, microalbuminuria, entre otras, las cuales constituyen hoy en día la primera causa de mortalidad y morbilidad en la población mexicana. ⁽³⁴⁾

El control de la hipertensión arterial actualmente es prevenir el aumento de la presión con la edad, aumentando el conocimiento y detección de la hipertensión; mejorar el control de la hipertensión arterial; reducir los riesgos cardiovasculares; lograr que se reconozca ampliamente la importancia de mantener controlada la presión arterial sistólica aislada; lograr que se asigne mayor importancia a la presión normal alta y a la pre hipertensión; mejorar las oportunidades del tratamiento. ⁽³³⁾

Sin tratamiento, la presión arterial alta aumenta apreciablemente el riesgo de un ataque al corazón o un accidente “**cerebrovascular (o ataque cerebral)**”.

La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias. Para establecer la presión arterial se toman dos medidas: la presión sistólica y la presión diastólica.

La presión arterial se mide de acuerdo a como el corazón bombea la sangre.

Del periodo del 2004 a 2010 la población existente de hipertensos en México es de 3,738,174 y sólo el 14.6% de la población se encuentra controlada. ⁽²³⁾ A pesar de la gran cantidad de fármacos que existen, uno de los mayores obstáculos expuestos por los pacientes es el hecho de que se sienten mejor sin el tratamiento antihipertensivo que con el tratamiento, debido a las reacciones adversas que dichos fármacos les producen como los antihipertensivos diuréticos (sedación, congestión nasal, adormecimiento, fatiga, pérdida de libido en el hombre, sequedad en la boca, depresión y cefaleas). Además los

problemas en el tratamiento de la hipertensión es el desarrollo de la tolerancia con los fármacos antihipertensivos ⁽⁷⁾.

A pesar que el tratamiento de la hipertensión ha sido exitoso desde sus comienzos en la década de 1940. Esta condición médica continúa siendo un reto terapéutico. Es así que la prevalencia de hipertensión ha ido en aumento en la mayor parte del mundo y el número de personas con hipertensión incontrolable sigue escalando, a pesar del desarrollo de una extensa gama de opciones terapéuticas.⁽³⁵⁾

Es por ello que requerimos de investigaciones novedosas en el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos a nivel nacional, ya que la mayoría de los medicamentos antihipertensivos son de importación, lo cual incrementa considerablemente su costo, dejando fuera de alcance económico a gran parte de la población de nuestra nación.

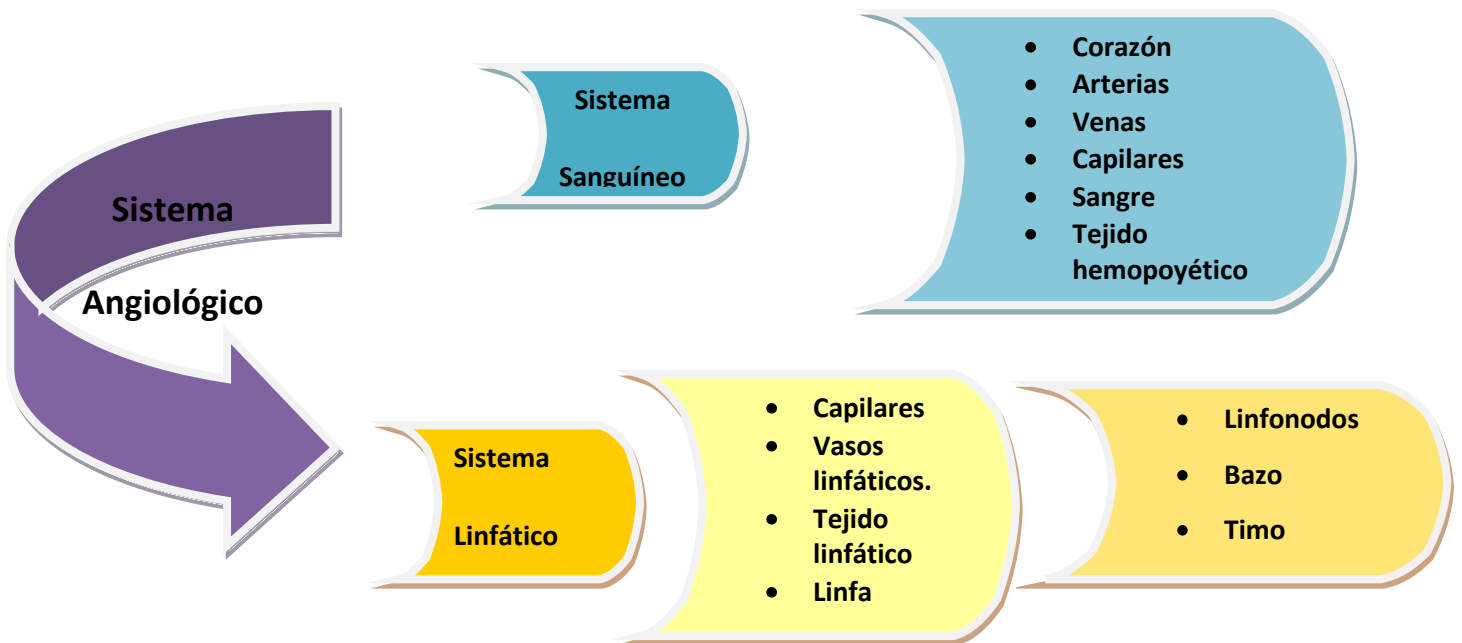
Es por eso que un grupo de investigadores se decidió a reforzar la investigación acerca del desarrollo de una nueva serie de compuestos LQM-300's morfolínicos y tiomorfolínicos, los cuales fueron **desarrollados y sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma México**. Fue evaluado el efecto hipotensor de los compuestos LQM300s en el modelo de rata anestesiada para medir la presión arterial. Posteriormente en rata hipertensa espontánea después de haber administrado los compuestos **morfolínicos (LQM 301, LQM302, LQM 308, LQM 309, LQM 310) y tiomorfolínicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320 y LQM 322)** ^(29,30)

Esto fue evaluado en el **Laboratorio de Farmacología del Miocardio** a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar.

5.0 ANTECEDENTES

5.1 Angiología.

Es una rama de la medicina y proviene del griego angéion (vaso), tiene por objeto el estudio los vasos sanguíneos y linfáticos. Sistema angiológico en el **(Cuadro 1)** abarca sistema sanguíneo y el sistema linfático.⁽⁹⁾



Cuadro1.Función del sistema sanguíneo y linfático ⁽⁹⁾

5.2 Sistema Sanguíneo.

Consta del corazón, arterias, venas, vasos capilares y sangre. La sangre, impulsada por esa bomba muscular que es el corazón, recorre las arterias de diámetros decrecientes hasta llegar a los vasos capilares, de diámetro microscópico, a través de cuyas paredes se realiza el intercambio de oxígeno y metabolitos por dióxido de carbono y otros desechos metabólicos de las células somáticas (respiración interna) .⁽⁹⁾

5.3 Corazón.

El corazón (**Figura 2**) pesa entre 200 a 425 gramos y es un poco más grande que una mano cerrada. Al final de una vida larga, el corazón de una persona puede haber latido (es decir, haberse dilatado y contraído) más de 3.500 millones de veces. Cada día, el corazón (**Cuadro 3**) late 100.000 veces, bombeando aproximadamente 2.000 galones (7.571 litros) de sangre. El corazón se encuentra entre los pulmones en el centro del pecho, detrás y levemente a la izquierda del esternón. Una membrana de dos capas, denominada «pericardio» envuelve el corazón como una bolsa. La capa externa del pericardio rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón y está unida a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamentos. La capa interna del pericardio está unida al músculo cardíaco. Una capa de líquido separa las dos capas de la membrana, permitiendo que el corazón se mueva al latir a la vez que permanece unido al cuerpo.⁽³⁷⁾

Cada mitad del corazón presenta una cavidad superior, la aurícula, y otra inferior o ventrículo, de paredes musculares muy desarrolladas. Existen dos atrios o aurículas: derecha e izquierda, y dos ventrículos: derecho e izquierdo. Entre la aurícula y el ventrículo de la misma mitad cardíaca existen unas válvulas llamadas válvulas atrioventriculares (tricúspide y mitral, en la mitad derecha e izquierda respectivamente) que se abren y cierran continuamente, permitiendo o impidiendo el flujo sanguíneo desde el ventrículo a su correspondiente atrio. Cuando las gruesas paredes musculares de un ventrículo se contraen (sístole ventricular), la válvula atrioventricular correspondiente se cierra, impidiendo el paso de sangre hacia la aurícula, con lo que la sangre fluye con fuerza hacia las arterias.^(2,3,9)

Cuando un ventrículo se relaja, al mismo tiempo la aurícula se contrae, fluyendo la sangre por esta sístole auricular y por la abertura de la válvula auriculoventricular; como una bomba, el corazón impulsa la sangre por todo el organismo realizando su trabajo en fases sucesivas.⁽²⁾

Primero se llenan las cámaras superiores o aurículas, luego se contraen, se abren las válvulas y la sangre entra en las cavidades inferiores o ventrículos. Cuando están llenos, los ventrículos se contraen e impulsan la sangre hacia las arterias. ^(2,3,9)

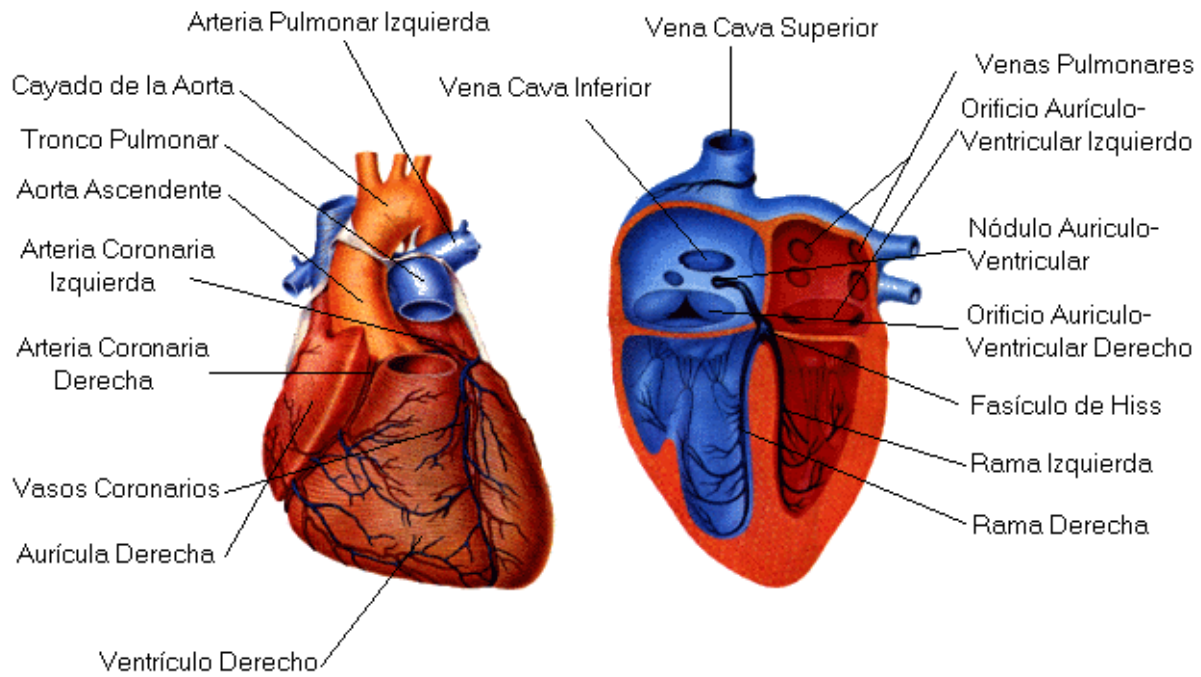
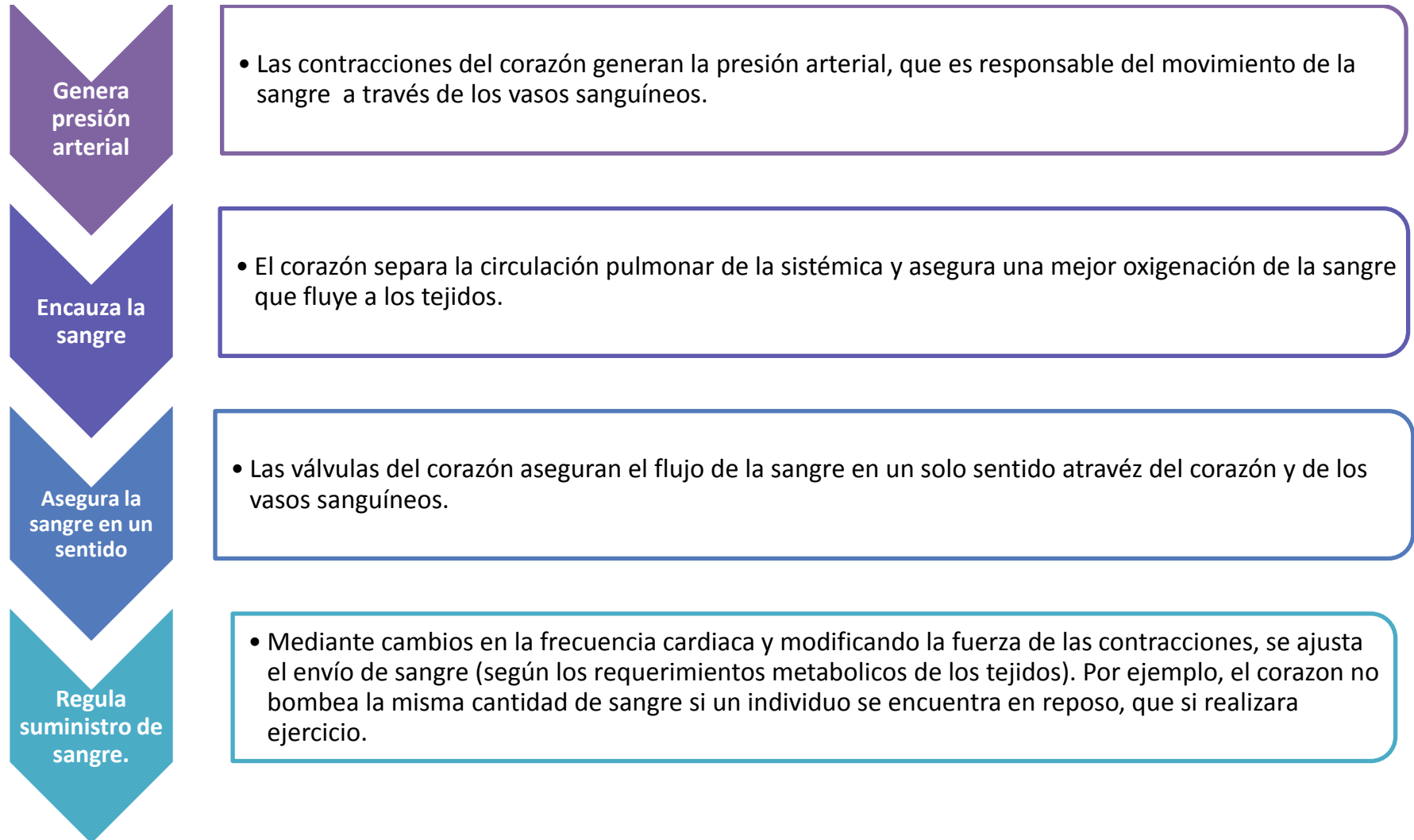


Figura 2. Anatomía del corazón ⁽³⁸⁾

Cuadro 3 Funciones del Corazón. ^(4,9,31)

Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos en la (Figura 4) “venas, arterias y capilares” son conductos musculares elásticos que distribuyen y recogen la sangre de todos los rincones del cuerpo.

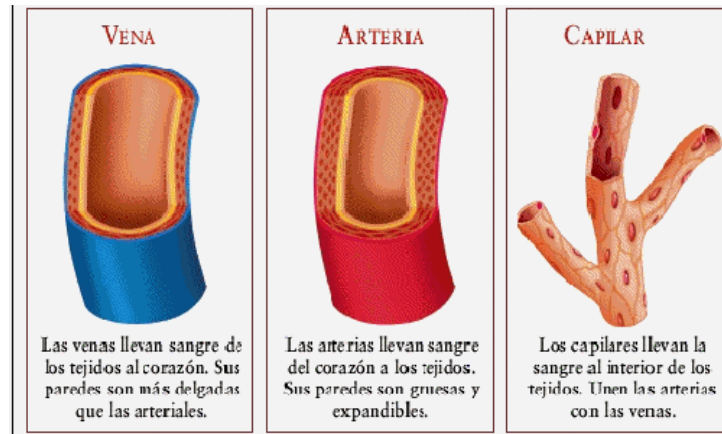


Figura 4. Vasos Sanguíneos ⁽³⁹⁾

5.3 Venas

Son vasos de paredes delgadas y poco elásticas que recogen la sangre y la devuelven al corazón, desembocan en las Aurículas.⁽²⁾

En la Aurícula derecha desembocan:

La Cava superior formada por las yugulares que vienen de la cabeza y las subclavias que proceden de los miembros superiores y la Cava inferior a la que van las Iílicas que vienen de las piernas, las renales de los riñones, y la suprahepática del hígado.^(2,3)

Las venas se clasifican en tres tipos según su tamaño:

- I. Venas pequeñas o vénulas se subclasifican en vénulas poscapilares y musculares.
- II. Venas medianas.
- III. Venas grandes.

Las **venas grandes y medianas** (Figura 5, 6) poseen tres capas llamadas túnica íntima, media y adventicia y estas no están definidas como en el caso de las arterias. Las venas se caracterizan por tener paredes más finas y luces mayores que las arterias, muchas venas como es el caso de las de las extremidades, contienen valvas que permiten el flujo

sanguíneo solo en un sentido , de regreso hacia el corazón ,Las valvas son invaginaciones o repliegues semilunares que consisten en un fino centro de tejido conectivo revestido por células endoteliales.^(2,3,9)

Las vénulas musculares se diferencian de las vénulas poscapilares por la presencia de la túnica media. Las vénulas poscapilares reciben sangre de los capilares, el endotelio de las vénulas poscapilares es el principal sitio de acción de los agentes vaso activos como la histamina y la serotonina. Las vénulas musculares tienen una o dos capas de músculo liso que constituyen la túnica media y poseen una fina túnica adventicia.^(2,3,9)

En las **venas de mediano calibre** las tres túnicas de la pared venosa son más evidentes en las venas de mediano calibre. La túnica íntima consiste en un endotelio con su lámina basal, una fina capa subendotelial con algunas células musculares lisas dispersas entre los elementos del tejido conectivo. La túnica media de las venas de mediano calibre es mucho más delgada que la misma capa en las arterias medianas, y contienen células musculares lisas y fibras colágenas en disposición circular. La túnica adventicia suele ser mas gruesa que la túnica media y está compuesta por haces de células musculares lisas ,fibras colágenas y redes de fibras elásticas dispuestas en forma longitudinal.^(3, 4, 9)

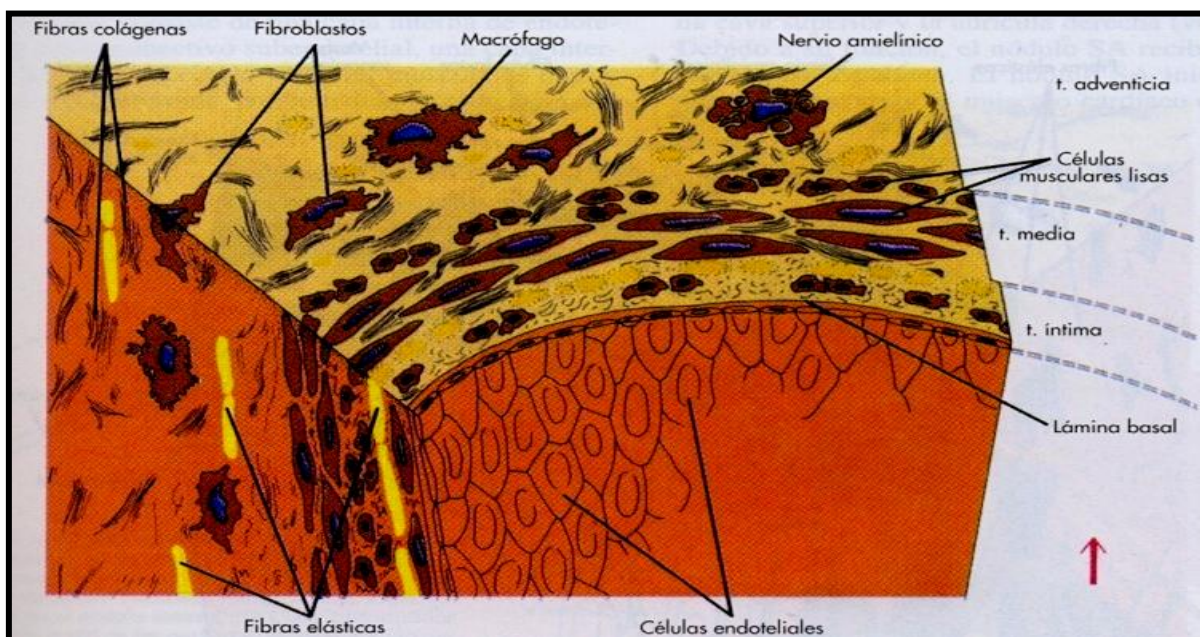


Figura 5. Vena mediana.⁽¹⁰⁾

En las **venas de gran calibre**, la túnica media es relativamente delgada y la túnica adventicia bastante ancha. La túnica íntima de las venas de gran calibre consisten en un endotelio, con su lamina basal, una pequeña cantidad de tejido conectivo subendotelial y algunas células musculares lisas. La túnica media es relativamente fina y contiene células musculares lisas, fibras colágenas y algunos fibroblastos. Las células musculares cardíacas se extienden hasta el interior de la túnica media de las venas de mayor calibre, las venas cava y las venas pulmonares, cerca de su unión al corazón.^(3, 4, 9)

La túnica adventicia de las venas de mayor calibre, por ejemplo las venas subclavias y las venas cava, se encuentran haces de células musculares lisas dispuestas longitudinalmente a lo largo de las fibras de colágenas, elástina y fibroblastos.

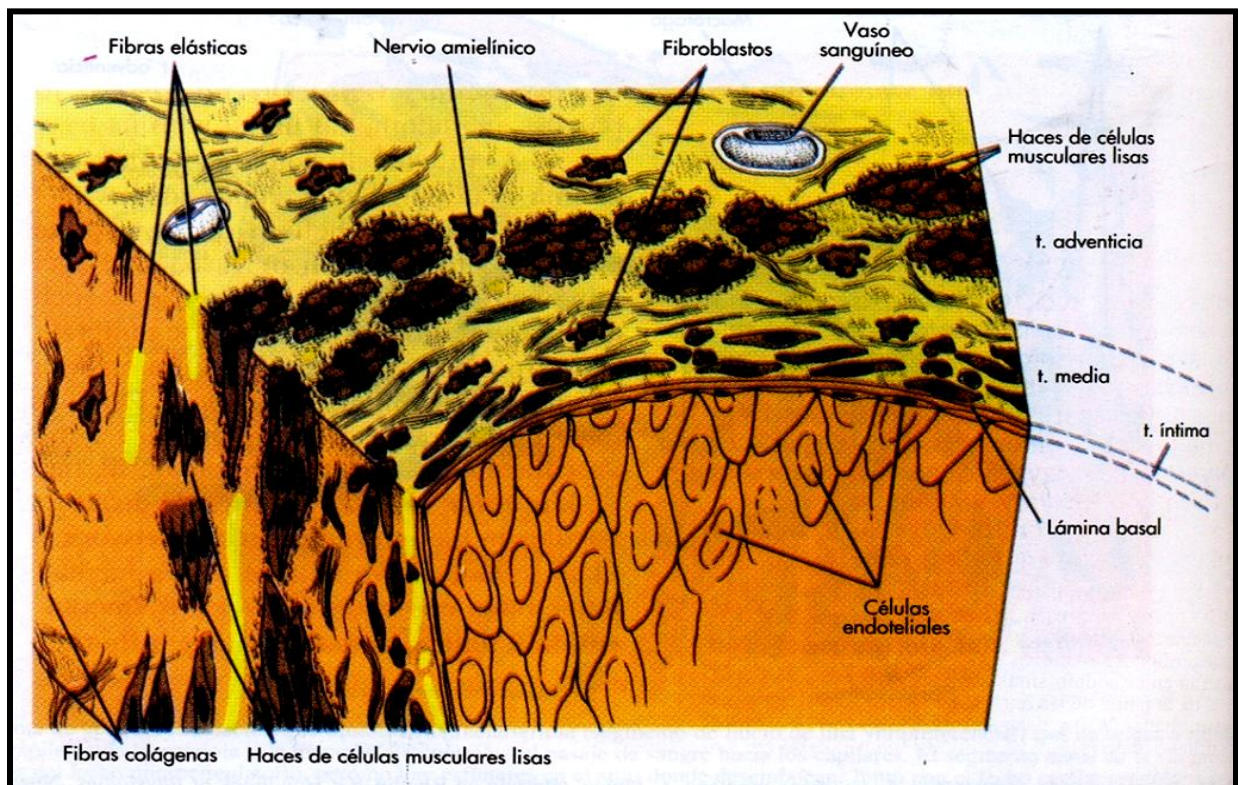


Figura 6. Vena grande.⁽¹⁰⁾

Las **venas atípicas** se pueden localizar en los canales venosos de la cavidad craneana, denominados senos venosos o derales, que son espacios revestidos por células endoteliales, otras localizaciones son la retina, placenta y trabéculas del brazo.^(3, 4, 9)

5.4 Arterias.

Una **arteria (Figura7)** es cada uno de los vasos que llevan la sangre oxigenada desde el corazón a las demás partes del cuerpo. Son conductos membranosos, elásticos, con ramificaciones divergentes, encargados de distribuir por todo el organismo la sangre expulsada de las cavidades ventriculares del corazón en cada sístole.⁽³¹⁾

Nace de un ventrículo; sus paredes son muy resistentes y elásticas. La excepciones a esta regla incluyen las que transporta sangre con poco oxígeno. Desde el ventrículo derecho, la arteria pulmonar se divide en ramas derecha e izquierda, en su camino a los pulmones, donde la sangre toma oxígeno.^(3, 31)

En la circulación sistémica, la sangre rica en oxígeno es expulsada del corazón a la aorta. Dos arterias coronarias se ramifican en el inicio de la aorta y se dividen en una red de arterias más pequeñas que proporcionan oxígeno y nutrición a los músculos del corazón.⁽³¹⁾

Las arterias están formadas histológicamente por tres capas. La interna se denomina túnica íntima, y se encuentra formada por un endotelio que le da a las arterias un revestimiento interno totalmente liso. La capa media de estos vasos, llamada túnica media, está formada por músculo liso y tejido conjuntivo elástico que integra las láminas elásticas interna y externa. Por último la capa más externa que recubre las arterias es la adventicia que está constituida por tejido conjuntivo fibroso. La capa de tejido muscular liso es la más gruesa de las tres que conforman las arterias.⁽²⁾

Arterias elásticas

Conforman las grandes arterias, como la aorta, la arteria pulmonar, la carótida, la arteria subclavia o el tronco braquiocefálico. En este caso, la media está formada por una sucesión de láminas elásticas concéntricas, entre las que se disponen las células musculares lisas. Las láminas elásticas externa e interna son más difíciles de distinguir que en las arterias musculares, debido a la importancia del componente elástico de la media.

El predominio de componentes elásticos es fundamental para la propiedad pulsátil de las arterias.⁽³¹⁾

Arterias musculares:

Constituyen las arterias pequeñas y medianas del organismo. La media forma una capa compacta, esencialmente muscular, con una fina red de láminas elásticas. Las láminas elásticas interna y externa son bien visibles. Ejemplo: las arterias coronarias.⁽³¹⁾

5.6 Capilares

Los capilares (**Figura 8**) son las regiones del sistema circulatorio donde tiene lugar el intercambio de sustancias con los tejidos adyacentes: gases, nutrientes o materiales de desecho. Para favorecer el intercambio, los capilares presentan una única célula endotelial que los separa de los tejidos. Además, los capilares no están rodeados por músculo liso. El diámetro de un capilar es menor que el diámetro de un glóbulo rojo (que normalmente mide 7 micrómetros de diámetro exterior), por lo que a su paso por los capilares, los glóbulos rojos deben deformarse para poder atravesarlos. El pequeño diámetro de los capilares proporciona una gran superficie para favorecer el intercambio de sustancias.⁽³¹⁾

Figura 7. Arterias.⁽⁴⁰⁾

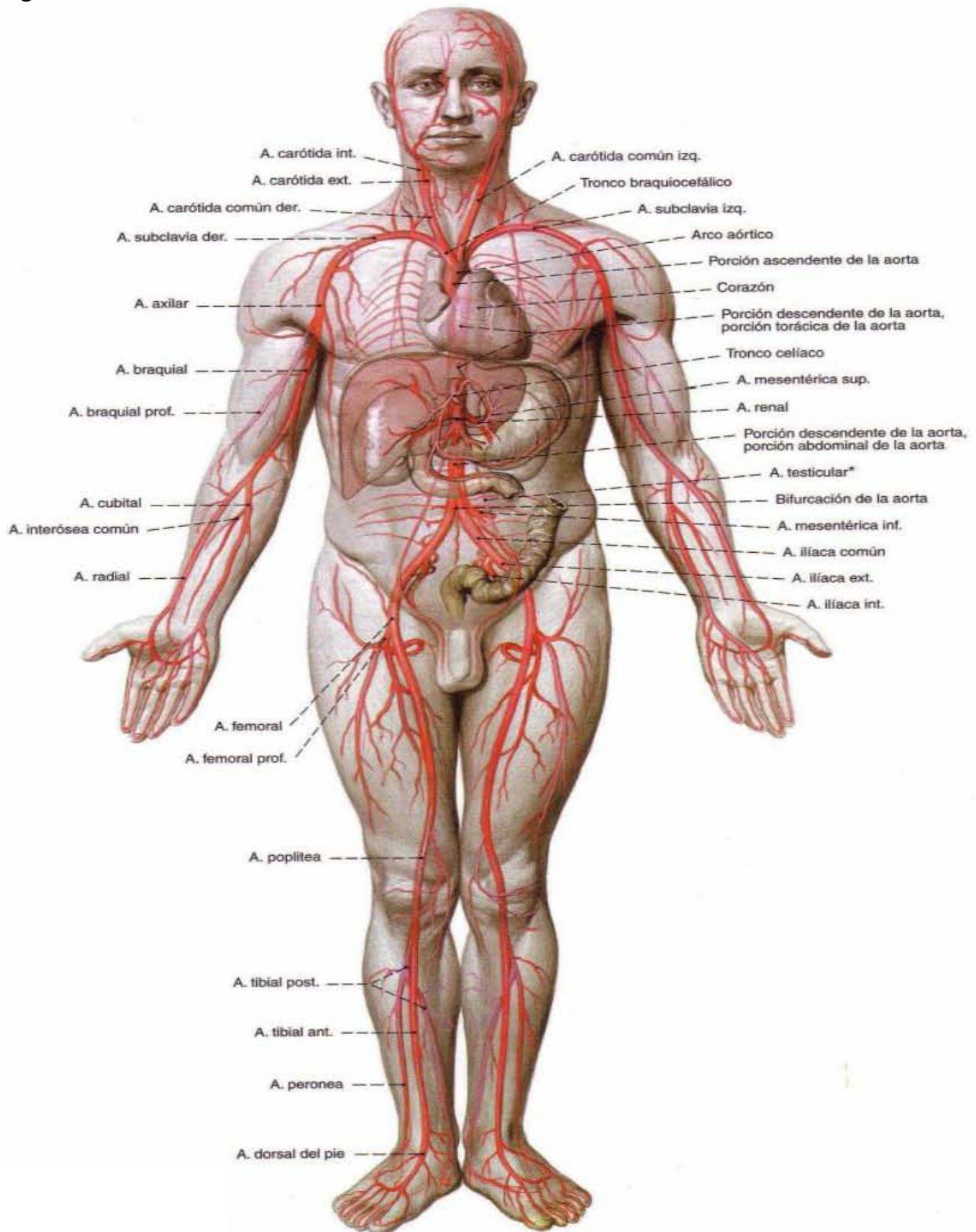
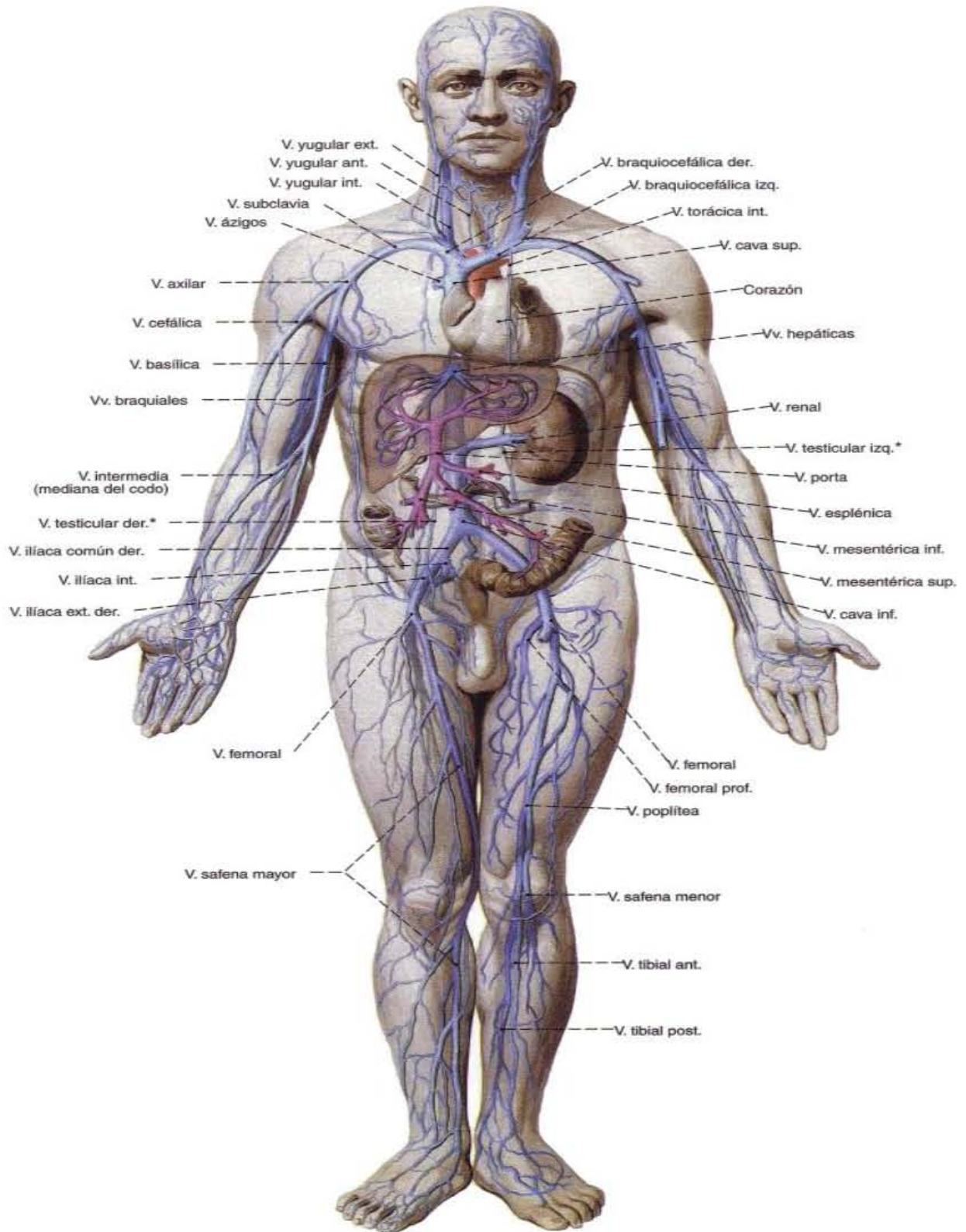


Figura. 8 Capilares. (40)



5.7 Presión arterial o Tensión Arterial.

5.7.1 Definición

Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Esta presión es imprescindible para que circule la sangre por los vasos sanguíneos y aporte el oxígeno y los nutrientes a todos los órganos del cuerpo para que puedan funcionar. ^(1,15)

La tensión arterial está condicionada por los siguientes factores :

Depende del volumen o de la cantidad de sangre contenida en el sistema circulatorio, de la intensidad de la contracción del músculo cardíaco y de la resistencia que las arterias ejercen al desplazamiento de la sangre, que depende del mayor o menor diámetro de su luz o abertura. La presión arterial es un mecanismo en perfecto equilibrio, que intenta mantener la irrigación de los diversos órganos del cuerpo por lo que es imprescindible para que la sangre recorra todo el cuerpo ⁽¹⁾

5.7.2 Presión Sistólica.

Nos indica al valor máximo de la tensión arterial en **sístole** (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre expulsada del corazón sobre la pared de los vasos. ⁽¹⁵⁾

5.7.3 Presión Diastólica

Es el valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en **diástole** o entre latidos cardíacos. Cuando el corazón se encuentra en relajación o descanso entre contracción y contracción. ⁽¹⁵⁾

La presión arterial es controlada por el gasto cardíaco y la resistencia periférica total ya que como se sabe ésta es igual al producto de ambas. En cierto sentido este planteamiento es correcto, sin embargo, ninguno de ellos la controla de manera absoluta porque a su vez estos dependen de muchos otros factores fisiológicos como:

Gasto Cardíaco (GC): el cual está determinado por la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, estos a su vez están en función del retorno venoso que depende de otros factores como son: la actividad constrictora o dilatadora de las venas, la actividad del sistema renal, entre otros. ⁽¹⁵⁾

Resistencia Vascul ar Periférica Total (RVPT): Dependerá de la actividad constrictora o dilatadora de las arteriolas, del eje renina angiotensina y de la propia magnitud del gasto cardíaco, entre otros.

En consecuencia el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica total son operadores para el control de la presión arterial; que se deben a sistemas de mecanismos de regulación más complejos relacionados entre sí y tienen a su cargo funciones específicas. ⁽¹⁵⁾

5.7.4 Variaciones fisiológicas de la presión arterial.

Edad: Sube con la edad, hay un endurecimiento de las arterias (arterosclerosis). En una persona hipertensa mayor.

Sexo: Los hombres tienen la tensión arterial más alta que la mujer.

Clima: clima frío, mayor presión arterial; clima cálido menor.

Durante el día hay variaciones: por la tarde es más alta y de madrugada es más baja.

Raza: occidentales tenemos la tensión más alta que los orientales. ⁽¹⁾

5.7.5 Regulación de la presión arterial sistémica

Las resistencias vasculares periféricas están reguladas por: actividad nerviosa central y periférica autonómica, la reserva corporal de sodio y líquido extracelular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y hormonas locales como las prostaglandinas, kininas, factor natriurético atrial y otros péptidos. Ahora se sabe que el endotelio tiene una importante participación en la regulación de vasoconstricción y vasodilatación arterial. Muchos de estos factores están interrelacionados en circuitos de autoregulación consiguiendo mantener la presión arterial en unos límites estrechos. ⁽¹⁷⁾

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 baroreceptores aórticos y carotídeos con la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas produciendo vasoconstricción y aumento de la frecuencia cardíaca. Participa en el ajuste rápido de la presión arterial. Si disminuye el retorno venoso o baja la presión arterial, se activa el reflejo simpático produciendo aumento de frecuencia cardíaca y vasoconstricción recuperando la PA. Si el estímulo disminuye, cesa la activación simpática volviendo a la situación basal. En situaciones normales, el reflejo neural sirve para aumentar la presión arterial cuando baja y reducirla cuando sube. No se conoce el mecanismo, pero hay evidencia de que los baroreceptores no responden adecuadamente en algunos casos de hipertensión arterial. ⁽¹⁷⁾

Los mecanismos que regulan la presión arterial a largo plazo están relacionados con la **regulación de sodio y líquido extracelular**. El líquido extracelular está compartimentado en líquido intersticial y volumen plasmático, separados por el endotelio a través del cual se intercambian nutrientes, gases, electrolitos y agua. El líquido extracelular, particularmente el componente plasmático, juega un importante papel hemodinámico. El lado venoso de la circulación contiene la mayor parte del volumen sanguíneo y la capacidad de los reservorios venosos determina el GC. El balance de sodio está

determinado tanto por la ingesta como por la capacidad de excreción renal. Con balance de sodio negativo, el volumen plasmático y el líquido extracelular caen y a la inversa. ⁽¹⁷⁾

El riñón juega un papel importante en la regulación de la presión arterial y del balance hidroelectrolítico. Reacciona a los cambios de presión arterial con aumento de la resistencias vasculares renales, excreción de sodio y liberación de renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona). ⁽³¹⁾

El sistema renina-angiotensina-aldosterona participa en la regulación del balance hidroelectrolítico, volumen plasmático, resistencias vasculares periféricas y se encuentra en la patogénesis de la hipertensión arterial, sin embargo no parece tener un papel importante en el control de presión arterial en condiciones normales. ⁽¹⁷⁾

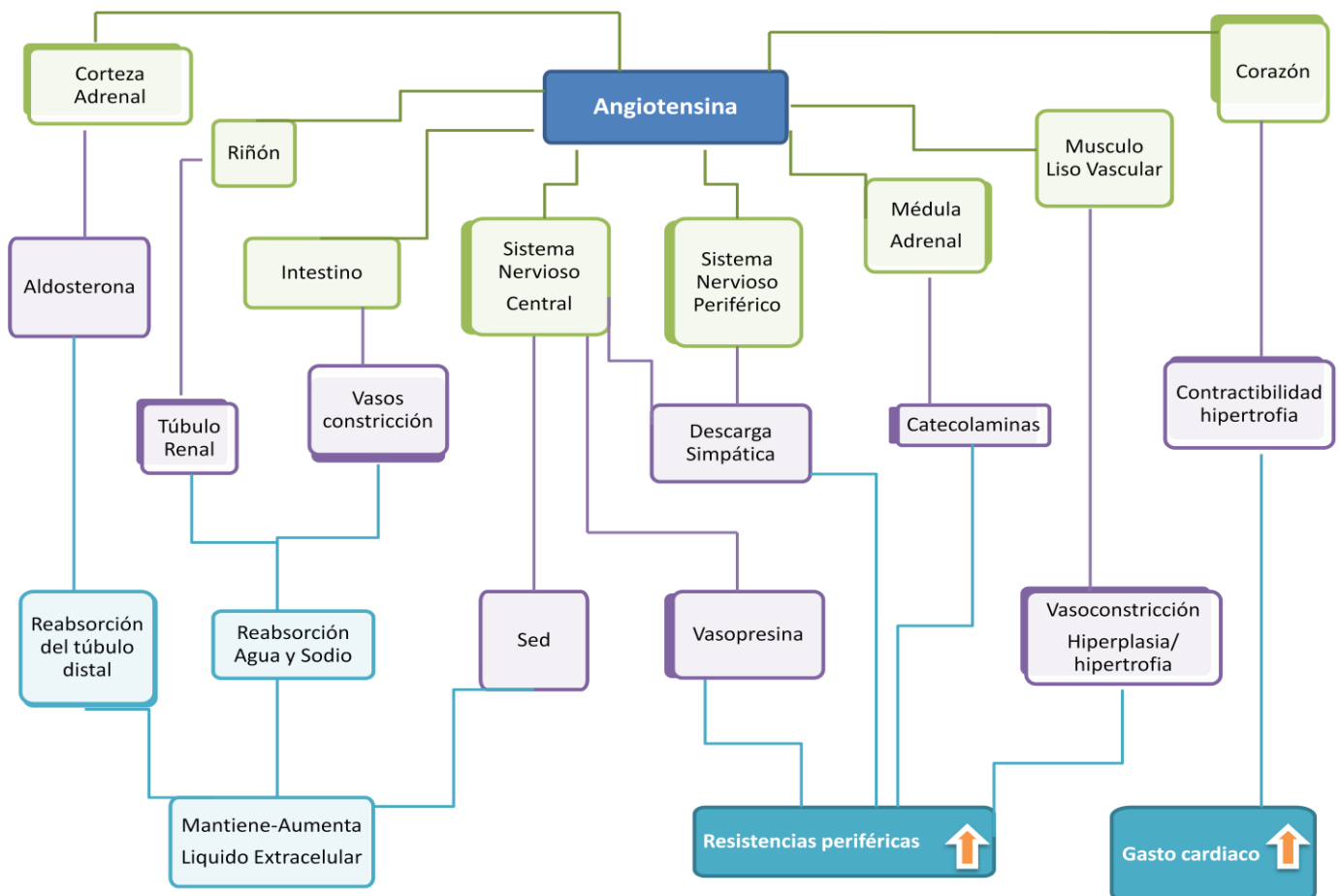
La renina, sintetizada como proenzima en el aparato yuxtaglomerular del riñón, interacciona en la circulación periférica con el angiotensinógeno (A), producido en el hígado, para formar la angiotensina I (AI). La angiotensina I es transformada en Angiotensina II (AII) por la acción de la enzima convertora de AI (ECA) producida por el endotelio, fundamentalmente en el lecho pulmonar. La formación de Angiotensina II estaría regulada por la renina, angiotensinógeno y enzima convertora angiotensina I (ECA). Por contra, la Angiotensina II inhibiría la renina (retroregulación). Los receptores de Angiotensina II tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) modularían el efecto neto del sistema renina-angiotensina (SRA). ⁽¹⁷⁾

En cuanto a la renina, las células del aparato yuxtaglomerular responden aumentando o disminuyendo su liberación según el tono de la arteriola aferente, la activación de terminaciones nerviosas propias o por catecolaminas circulantes o según fluctuaciones de iones como el sodio, cloro y calcio. La estimulación β -adrenérgica es el principal responsable de la secreción de renina. La parathormona y glucagón estimulan la liberación de renina, la sistema renina-angiotensina, ANP y la somatostatina, la inhiben. El sistema renina-angiotensina (circula angiotensinógeno) es activado en condiciones en que se

reduce el líquido extracelular como descenso de sodio, disminución de volemia, aumento de actividad simpática y disminución de la presión arterial. ⁽¹⁷⁾

La Angiotensina II interviene en la presión arterial actuando en diferentes órganos (**Cuadro 9**). Es un potente vasoconstrictor y el principal controlador de la síntesis y liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. A nivel renal actúa sobre las arteriolas y directamente en el túbulo produciendo reabsorción de sodio y en el aparato (yuxtaglomerular) inhibiendo la renina. Estimula la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal y en las terminaciones simpáticas. En el sistema nervioso central aumenta la secreción de vasopresina y otras hormonas hipofisarias, la actividad simpática, la sed y el apetito. ⁽¹⁷⁾

Figura 9. Mecanismos de acción de la Angiotensina II en los factores que intervienen en la presión arterial. ⁽¹⁷⁾



La Angiotensina II tisular se produce por la existencia y acción de uno o más componentes del sistema renina-angiotensina en diferentes órganos (**Figura 10**). Las múltiples acciones de la Angiotensina II conducen a minimizar las pérdidas de sodio y agua a nivel renal y mantener la presión arterial . A largo plazo, la Angiotensina II ejerce efecto proliferativo y lesivo vascular a través de su interacción con factores de crecimiento(como el factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento derivado de las plaquetas).⁽¹⁷⁾

La aldosterona es el principal esteroide sal-activo. Su síntesis en la zona glomerular de la corteza suprarrenal está controlada fundamentalmente por la Angiotensina II. Afecta a la homeostasis electrolítica por aumento de la reabsorción de sodio y excreción de potasio en el túbulo distal. Debido a su relación con la Angiotensina II, los niveles de aldosterona están íntimamente relacionados con el sistema renina-angiotensina. Por esto hay relación positiva entre la actividad plasmática de renina y niveles de aldosterona por una parte y negativa entre la excreción urinaria de sodio y aldosterona, por otra. La aldosterona es el principal esteroide en la regulación del potasio.⁽²⁵⁾

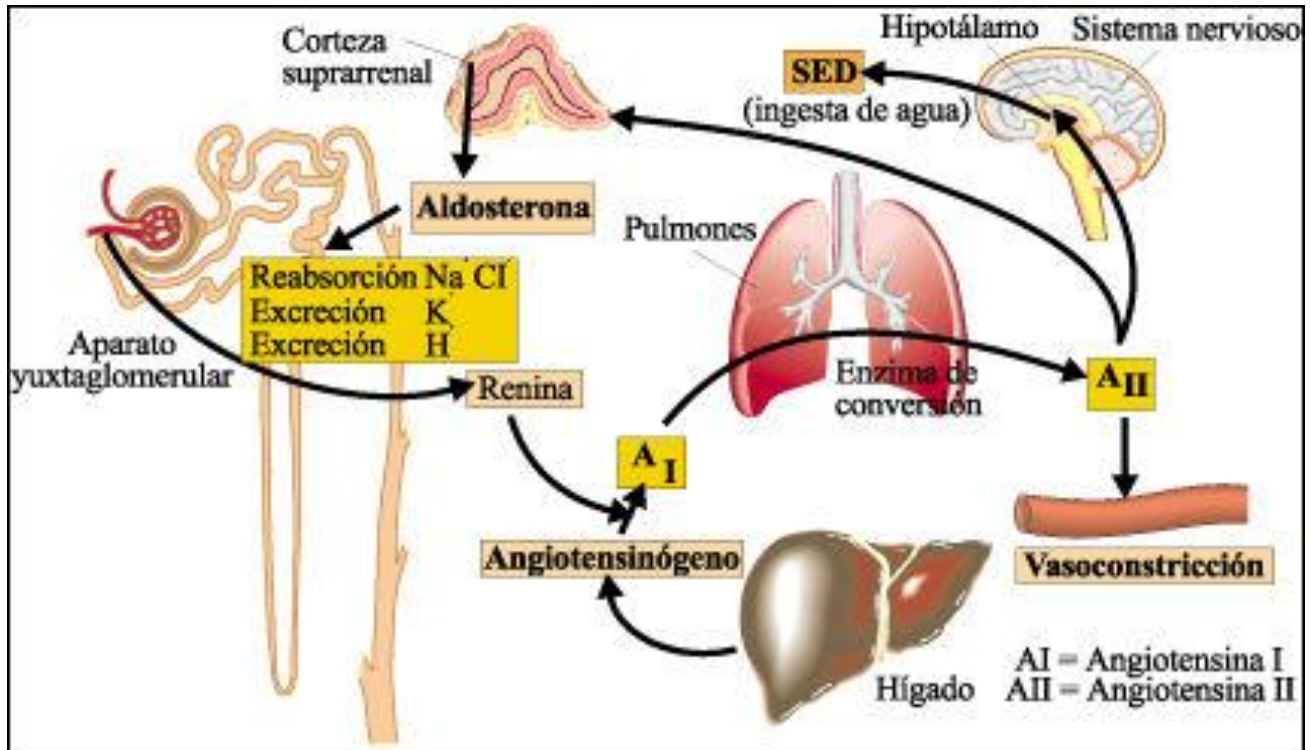


Figura 10. Esquema del Sistema renina-angiotensina aldosterona.⁽⁴¹⁾

5.8 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se manifiesta como un proceso multifactorial ^(6,11,11,13,15) en donde están implicados numerosos factores genéticos y ambientales que determinan cambios estructurales del sistema cardiovascular, produciendo el estímulo hipertensivo e iniciando el daño cardiovascular. Aunque la forma de interacción de estos factores no se aclara definitivamente, en el proceso intervienen alteraciones del sistema nervioso simpático, riñón, sistema renina-angiotensina y otros mecanismos humorales, así como la disfunción endotelial ⁽⁴⁾.

La presión arterial se determina por el gasto cardiaco y las resistencias periféricas al flujo sanguíneo. El gasto cardiaco depende del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y de la frecuencia cardiaca. Las resistencias periféricas dependen del estado y características de la capa muscular de las arteriolas. Ante un aumento de las cifras de presión arterial ocurre en primer lugar una respuesta inmediata por la estimulación de los barorreceptores arteriales que conducen a una hipotensión y bradicardia. Si persiste la presión arterial elevada, los barorreceptores se acostumbran a este nivel de presión y pierden sensibilidad. En este punto se pone en marcha otros puntos fisiológicos que modificarán la presión arterial a su normalidad. Si los cambios de presión arterial suceden inmediatamente, los barorreceptores modifican estos cambios a través del sistema nervioso simpático, se genera una liberación de renina con síntesis de angiotensina y aldosterona. ^(21,26)

5.8.1 Definición

La hipertensión arterial (HA) de acuerdo a la OMS lo cataloga como un padecimiento multifactorial, caracterizado por un aumento sostenido de la presión arterial, (PA) (sistólica, diastólica o ambas) igual o mayor a 140/90 mmHg, medida en condiciones báscas, por la mañana, en acostado, en ayunas y después de un reposo de diez minutos. (1,7,23,26,27)

5.8.2 Clasificación

Principalmente se puede clasificarse desde dos puntos de vista: por su etiología y según las cifras de presión arterial (**Tabla 1**).

Clasificación	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Optima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensión.		
Etapas 1	140-159	90-99
Etapas 2	160-179	100-109
Etapas 3	180	110

Tabla 1 Clasificación Hipertensión arterial de la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica

La clasificación etiológica es la siguiente:

Primaria. En la mayoría de los casos no existe causa identificable. La herencia, los mecanismos fisiopatológicos mejor conocidos, son las alteraciones en el sistema nervioso simpático; en el volumen sanguíneo; en el gasto cardiaco; en el estado de las resistencias arteriolares periféricas; en el sistema renina angiotensina-aldosterona; en la sensibilidad a la sal y en la resistencia a la insulina, entre otros. (1,23,26)

Secundarias. Entre ellas se encuentran las causas renales, vasculares, endocrinas, las inducidas por medicamentos y tóxicos y por el efecto de la gestación (**Tabla 2**).

Las de origen renal y las causadas por medicamentos, son las más comunes. La causa más frecuente de hipertensión sistólica aislada es la secundaria a la arteriosclerosis. (1,23,26)

Tabla 2. Causas secundarias que generan hipertensión ^(19,20,21,26,27,28)

TIPOS	EJEMPLO
Renales	Glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales
Vasculares	Coartación de la aorta, hipoplasia de aorta, renovascular (aterosclerosis, 75% o fibrodisplasia muscular, 25%), trombosis de la vena renal, arteritis
Endocrinas	Enfermedad de la tiroides y las paratiroides; aldosteronismo primario; síndrome de Cushing; feocromocitoma, etc.
Del sistema nervioso central	Tumores, encefalitis, apnea del sueño
Físicas	Quemaduras, ruido
Inducidas por medicamentos	Medicamentos esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos (anticongestivos nasales, anoréxicos), anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos
Inducidas por tóxicos	Cocaína, orozus, plomo
Por el embarazo	Con preeclampsia o eclampsia

La clasificación establecida por la OMS, está enfocada a determinar el grado de afectación orgánica por la enfermedad o síndrome.

Estadio I: Sin Existencia de signos de lesiones orgánicas.

Estadio II: Existe al menos uno de los siguientes signos de afectación:

Hipertrofia de ventrículo izquierdo, documentada por cualquier método, estrechamiento de las arterias, microalbuminuria, proteinuria o insuficiencia renal leve.

Estadio III: Existen ya signos y síntomas de lesiones específicas de los distintos órganos:

Hemorragias y/o exudados retinianos, accidentes cerebro-vasculares o encefalopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica o insuficiencia ventricular izquierda. ^(19,20,21,26,27,28)

La HA también se puede clasificar en base a la severidad de las cifras:

Leve: Presión arterial de 140- 159 y/o 90-99 mmHg

Moderada: Presión arterial de 160-179 y/o 100-109 mmHg

Severa: Presión arterial 180-209 y/o 110-119 mmHg

Muy severa: Presión arterial mayor a 210 y/o 120 mmHg. ^(19,20,21,26,27,28)

5.8.3 Etiología ^(6,33)

En más de 95 % de los pacientes hipertensos no es posible conocer una causa específica del padecimiento, este tipo de hipertensión es denominada esencial. En la mayoría de los casos la hipertensión se relaciona con un incremento global en la resistencia al flujo sanguíneo a través de las arteriolas, en tanto que por lo general el gasto cardiaco es normal; la hipertensión es causada generalmente por una combinación de diversas anomalías, es un padecimiento multifactorial que involucra la herencia genética, estrés psicológico, factores ambientales y dietéticos, como posibles contribuyentes al desarrollo de la hipertensión.

Los medicamentos y las sustancias capaces de provocar una elevación de los valores de presión arterial son los siguientes (**Tabla 3**).

Hipertensión esencial o primaria

Hipertensión secundaria

Provocada por medicamentos o sustancias exógenas

Anticonceptivos hormonales

Corticosteroides

Cocaína

Antiinflamatorios no esteroides

Ciclosporina

Eritropoyetina

Asociada con trastornos renales

Enfermedades del parénquima renal

Hipertensión renovascular

Tumores reninosecretores

Retención primaria de sodio.

Asociada con trastornos endocrinos

Acromegalia

Hipotiroidismo

Hipercalemia

Hipertiroidismo

Trastornos endocrinos

Tumores carcinoides

Asociada a coartación de la aorta y aortitis

Debida a embarazo

Tabla 3. Clasificación de la hipertensión por su etiología ^(33,36)

5.8.4 Factores que influyen en la presión arterial ^(6,12,33)

Tabla 4. Mencionamos algunas causas secundarias que generan hipertensión.

TIPOS

Herencia Genéticas	Los hijos naturales de padres hipertensos suelen tener cifras de tensión más elevadas que los hijos de padres normotensos, lo cual no ocurre con los hijos adoptados. Además, en los gemelos nacidos del mismo ovulo, existe una mayor correlación entre la presión arterial sistólica y diastólica que en los gemelos de óvulos diferentes. Estos hechos demuestran la importancia de la herencia sobre la presión arterial, que depende de varios genes, cuya expresión es modulada por factores ambientales.
Edad Sexo	La presión arterial va aumentando con los años, pero de forma distinta según sea el sexo. Por debajo de los 50 años en los varones aumenta más que en las mujeres, pero a partir de entonces éstas tienden a presentar tensiones arteriales superiores
Raza	La hipertensión arterial es más frecuente en individuos de raza negra, produciendo por ello mayor mortalidad por accidente vascular cerebral e infarto de miocardio
Obesidad	La Hipertensión arterial es 6 veces más frecuente en hombres y mujeres obesos con respecto a los no obesos y el riesgo de hacerse hipertenso aumenta a medida que lo hace el exceso de peso. Además, la pérdida de 9-5 kg de peso en pacientes con hipertensión leve determina una disminución de la tensión de 26 /20 mmHg.
Consumo Sal	No existe una correlación exacta entre cantidad de sal ingerida y las cifras de tensión arterial, pero hay más hipertensos en zonas con abundante ingesta de sal (Japón) que en aquellas áreas con un consumo de sal muy escaso (Alaska). En cualquier caso, la reducción de su ingesta facilita en gran medida el control de la tensión arterial,

constituyendo así uno de los pilares del tratamiento antihipertensivo

Consumo Alcohol	A mayor ingesta de alcohol, mayores son las cifras tensionales y mayor prevalencia de HTA. Este efecto, que podría estar explicado por alteraciones hormonales producidas por el alcohol así como un aumento de la frecuencia cardíaca, es reversible, en tanto en cuanto las personas bebedoras, cuando dejan de consumir alcohol, sus tensiones arteriales descienden, volviendo a elevarse si aumentan nuevamente el consumo.
Consumo de café	La administración aguda de cafeína produce aumentos de la tensión arterial, pero aún tiene que demostrarse que el consumo habitual de café determine mayores niveles tensionales.
Ejercicio Físico	La presión sistólica disminuye en los hipertensos sometidos a un programa de ejercicio al disminuir las resistencias periféricas tras el esfuerzo físico, además de disminuir el sobrepeso y las cifras de colesterol, triglicéridos e insulina.
Personalidad	La tendencia a la ansiedad y la depresión, los conflictos de autoridad, el perfeccionismo, la tensión contenida, la suspicacia y la agresividad son importantes y hay que tenerlos en cuenta a la hora de evaluar a un paciente hipertenso.
Factores Ambientales	Inducen un mayor riesgo de HTA actividades profesionales que con lleven estrés, un tamaño desmesurado de la familia, el hacinamiento, ambientes psicosociales adversos.

Figura 11. Posibles Complicaciones de la Hipertensión ^(12, 33)

TIPOS

Cerebro Accidente cerebrovascular: sucede cuando el flujo de sangre a una parte del cerebro se detiene. Algunas veces, se le denomina "ataque cerebral" (derrame cerebral). Si se detiene el flujo sanguíneo durante más de unos pocos segundos, el cerebro no puede recibir sangre y oxígeno. Las células cerebrales pueden morir, causando daño permanente.

Ojo Retinopatía Hipertensiva Aguda se observa principalmente en pacientes con *Preeclampsia* o *Eclampsia*, pero también es causada por *Feocromocitoma* o *Hipertensión Maligna*. Se caracteriza por disminución de la agudeza visual, la que puede ser desde visión borrosa (lo más frecuente) hasta la ceguera.

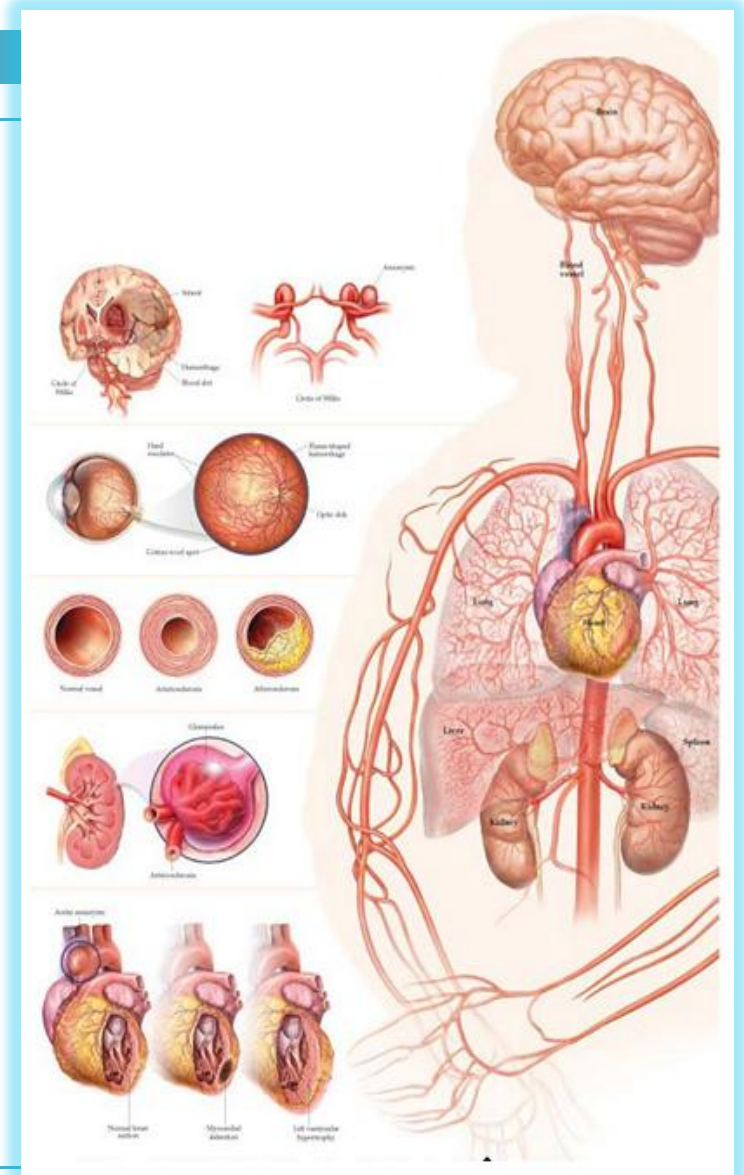
Retinopatía Hipertensiva Crónica, se observa en pacientes con hipertensión de larga data y, a diferencia de aquellos que padecen la forma aguda, no presentan disminución de la agudeza visual. Puede, sin embargo, comprometerse la agudeza visual por mecanismos indirectos, como veremos más adelante.

Vasos sanguíneos osclerosis: Dificulta la distensibilidad de las grandes arterias para recibir toda la sangre de tracción cardíaca, produciendo así hipertensión, fundamentalmente sistólica. Por tanto, aquellos factores que producen placas de ateroma (tabaquismo, hipercolesterolemia y la rancia a la glucosa) aumentan el efecto de la hipertensión sobre la tasa de mortalidad.

Riñón Nefrosclerosis significa literalmente endurecimiento renal (del griego "nephros" riñón y "esclerosis" endurecimiento) y es el resultado final de la sustitución del tejido renal normal por un tejido más denso con abundante componente **colágeno**. En la práctica, el término **nefrosclerosis** se aplica a la enfermedad renal que complica la hipertensión arterial esencial (HTA) y que afecta fundamentalmente a los microvasos.

Corazón. Ataque cardíaco sanguíneo a una parte del corazón por un tiempo suficiente para que esa parte del miocardio sufra daño o muera. Los médicos llaman a esto infarto de miocardio. La mayoría de los ataques cardíacos son provocados por un coágulo que bloquea una de las arterias coronarias, las cuales llevan sangre y oxígeno al corazón. Si el flujo sanguíneo se bloquea, el corazón sufre por la falta de oxígeno y las células cardíacas mueren.

Angina: Es un tipo de molestia torácica debida al flujo de sangre insuficiente a través de los vasos sanguíneos (vasos coronarios) del músculo cardíaco (miocardio).



5.8.5 Epidemiología.

La hipertensión arterial en nuestro país tiene una prevalencia del 30%, dos elementos a destacar es el aumento constante de la prevalencia en la población joven y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular.

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2004-2010), sacaron una relación de casos con hipertensión arterial, el Instituto Mexicano del Seguro Social régimen ordinario (**IMSS-ORD**) notifico un total de 1,598,067 casos, Secretaria de salud 1,042,994, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los trabajadores de Estado (**ISSSTE**) con 549,692, secretaria de Marina con 6,984. ⁽²³⁾

De todos los pacientes hipertensos, sólo una proporción (39%) tenía diagnóstico médico previo y el resto lo ignoraba (61%). A su vez, de los pacientes con diagnóstico médico previo, sólo el 46.9% se encontraba bajo tratamiento médico al momento de la entrevista, mientras que el 53.1% a pesar de saberse hipertenso, no tomaba tratamiento. De los hipertensos con tratamiento farmacológico, el 23.9% se encontraron controlados (< 140/90 mmHg). ⁽²³⁾

En cuanto por sexo la **mujer** el año en que registro una incidencia “elevada” fue el 2009 con 850,32 y el de “menor” incidencia fue 2005 con 619,23. ⁽²¹⁾

En el **hombre** el año que notifico una “mayor” incidencia fue el 2009 con 592,89 y el de “menor” fue 2005 con 354,94. ⁽²³⁾

5.9 Tratamiento

5.9.1 Definición antihipertensivo

Se designa fármacos antihipertensivos aquellos que producen un descenso en la presión arterial. Existen diversos grupos de fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión, cuyo mecanismo de acción es muy variado.^(8, 12, 32)

5.9.1 Antihipertensivo ideal

Las condiciones que debe reunir un antihipertensivo ideal, son las siguientes:

- ❖ Activo por vía oral y parenteral.
- ❖ Debe provocar un descenso de la presión arterial en forma progresiva hasta alcanzar los valores normales o convenientes.
- ❖ Ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante su administración prolongada.
- ❖ Producir retroceso o una mejoría manifiesta del estado cardiaco anormal, evidenciado por signos radiológicos y electrocardiográficos.
- ❖ Producir el restablecimiento de la función renal si estaba alterada y retroceso de las alteraciones retinianas.
- ❖ No debe provocar reacciones adversas ni hipotensión ortostática.
- ❖ No debe producir tolerancia.
- ❖ Reducción de la morbilidad y la mortalidad asociada con hipertensión.
- ❖ Tratamiento efectivo de la HTA con monoterapia, con una sola dosis diaria.
- ❖ Mínimos efectos adversos clínicos o metabólicos.
- ❖ Mecanismo de acción antihipertensivo que contrarreste de manera específica el proceso fisiopatológico subyacente a la elevación de la presión arterial.
- ❖ Debe ser económico, ya que se debe emplear en un tratamiento muy prolongado.^(8,32)

5.9.3 Bases del tratamiento

La prevención primaria está dirigida a la población general hacia la promoción de la salud consiste en fortalecer los conocimientos, aptitudes y actitudes de las personas para participar corresponsablemente en el cuidado de su salud y optar por estilos de vida saludables, facilitando el logro y conservación de un adecuado estado de salud individual, familiar y colectiva mediante actividades de participación social, comunicación educativa y educación para la salud. ^(28, 29, 42, 43)

La salud se percibe no como el objetivo sino como la fuente de riqueza de la vida cotidiana. Esta estrategia tiende a disminuir la necesidad de atención en el primer nivel de atención médica, disminuyendo a su vez la de otros niveles.

De ahí la importancia de que el médico familiar y otros profesionales de la salud como nutriólogos, trabajadores sociales, enfermeras, psicólogos y medicina deportiva conjunten sus esfuerzos en actividades de promoción de la salud.

La farmacoterapia es supresora y no curativa. No se orienta específicamente contra la causa subyacente, porque ésta se desconoce. La meta terapéutica es disminuir el nivel absoluto de presión arterial en tanto se conserva el riesgo sanguíneo adecuado a órganos vitales y en la medida de lo posible, se conservan mecanismos compensadores normales en la circulación. En muchos pacientes suele bastar un régimen medicamentoso estandarizado, pero en el tratamiento para la hipertensión arterial existen muchos fármacos, que varían en sus mecanismos, de tal modo que puede adaptarse el tratamiento a las manifestaciones particulares e individuales de la enfermedad. El tratamiento debe ser satisfactorio y aceptable para el paciente en particular, pues una vez iniciado debe ser continuado durante toda la vida. El empleo de uno o más fármacos combinados y la dosis en que se emplearan depende de la afectación de los órganos diana y comprobar la eficacia del tratamiento sobre el paciente es decir la disminución de la presión arterial. ^(28, 29, 42, 43)

5.9.4 Enfoque clínico del tratamiento antihipertensivo

Determinar el sitio de acción de los fármacos antihipertensivos es importante para mejorar la terapia, para la comprensión de la fisiopatología de la hipertensión y para el desarrollo de nuevos compuestos, así como para confeccionar la terapéutica más adecuada en un paciente individual. Sin embargo, en el enfoque clínico del tratamiento de la hipertensión puede usarse un esquema simple, que muestra la hipertensión en términos de su hemodinámica vascular. Como tal la presión sanguínea (PS) igual al gasto cardiaco (GC) multiplicado por la resistencia vascular periférica (RVP) ^(17,25).

Un concepto de importancia fundamental inherente es que un agente antihipertensivo que actúa sobre un componente del sistema puede inducir variaciones reflejas en los otros componentes, pudiendo ser su efecto neto el mantenimiento de la presión sanguínea elevada a pesar de la terapia. Por ejemplo un compuesto que disminuye la resistencia vascular periférica puede reducir inicialmente la presión sanguínea; sin embargo este efecto puede disiparse con el tiempo debido a que un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca junto con la retención de sodio (que aumenta el volumen sanguíneo) puede incrementar el gasto cardiaco en forma suficiente para anular el beneficio del vasodilatador debido a los argumentos anteriores, se deduce que en pacientes que presentan hipertensión moderada a severa, que a menudo requiere el uso de múltiples agentes, deben emplearse compuestos que afectan a distintos componentes del sistema hemodinámico. Es decir si un paciente requiere la combinación de fármacos antihipertensivos se recomienda prescribir un vasodilatador, un diurético y un beta-bloqueador que tres vasodilatadores distintos. ⁽³²⁾

5.9.5 Diagnostico de la hipertensión

La evaluación de una persona en la que se descubre presión arterial elevada tiene varios objetivos:

- 🗑 Confirmar una elevación crónica de la presión arterial.
- 🗑 Evaluar el riesgo cardiovascular total.
- 🗑 Evaluar la lesión de órganos existentes o enfermedades concomitantes.
- 🗑 Buscar las posibles causas.⁽²¹⁾

Se utilizan tres métodos clásicos para anamnesis, examen físico e investigación en el laboratorio.

Debido a que alrededor del 60% de los pacientes hipertensos desconocen su condición, es necesario medir la presión arterial (PA).⁽²⁷⁾

A todo paciente que presente cifras tensiionales elevadas se le deberá realizar una valoración clínica completa, con el objetivo de:

- ❖ Hacer un diagnóstico certero, empleando una técnica de medición de la tensión arterial adecuada (eliminar hipertensión reactiva o de bata blanca)
- ❖ Definir la gravedad según las cifras tensiionales .
- ❖ Identificar las causas de la hipertensión arterial
- ❖ Evaluar el estilo de vida del paciente y otros factores de riesgo que puedan afectar el pronóstico y el tratamiento
- ❖ Identificar la presencia de daño a órganos blanco: enfermedades cardiovasculares (ECV), renales, y cerebrovasculares.⁽²⁸⁾

Al paciente se le realiza una “Anamnesis” consiste en el interrogatorio para registrar todos los datos, familiares y personales que puedan facilitar en el desarrollo de un correcto diagnóstico médico.

A) En el interrogatorio debe investigarse:

Antecedentes familiares de:

- ★ Hipertensión
- ★ Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular
- ★ Diabetes mellitus (DM)
- ★ Dislipidemias ⁽⁴²⁾

Estilo de vida

- ★ Consumo elevado de sal y grasas
- ★ Actividad física o ejercicio (tipo, frecuencia e intensidad)
- ★ Estrés mental (preguntar qué hechos o situaciones lo están ocasionando)
- ★ Consumo de tabaco, alcohol y otras drogas
- ★ Empleo de medicamentos
- ★ Interrogar sobre factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.
- ★ Síntomas y signos de daño a órganos blanco (OB)
- ★ Angina
- ★ Disnea
- ★ Edemas
- ★ Déficit neuromotor ⁽⁴²⁾

B) El examen físico debe incluir:

★ Para clasificar a un individuo como hipertenso, se debe contar con un mínimo de tres registros de PA en diferentes días, a menos que el paciente tenga signos que sugieran daño de órgano blanco o acuda por una crisis hipertensiva

★ Es importante considerar siempre en las revisiones la cifra tensional más alta.

★ Clasificar al paciente de acuerdo con sus cifras de PA , con la presencia de factores de riesgo y de daño a órgano blanco o la de otras condiciones, estratificando el riesgo cardiovascular del paciente .

Si existe duda en el diagnóstico deberá realizarse un monitoreo ambulatorio de presión arterial que demuestre la elevación sostenida de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.

-
-
- ★Medición correcta de la PA ya que ésta es indispensable para una atención satisfactoria de la HAS.
 - ★Medición de peso, talla, circunferencia abdominal (cálculo de índice de masa corporal: $IMC = \text{kg/m}^2$)
 - ★Examen de fondo de ojo
 - ★Auscultación de carótidas (soplos)
 - ★Examen de la glándula tiroides
 - ★Examen cardiaco y pulmonar: ritmo y frecuencia cardiaca, reforzamiento del segundo ruido, soplos valvulares y estertores.
 - ★Examen de abdomen buscando masas, aumento de tamaño de los riñones, pulsación anormal de la aorta y soplos abdominales
 - ★Palpación de las extremidades buscando edema, pulsos sincrónicos y homócritos
 - ★Evaluación neurológica. ⁽⁴²⁾

Exámenes de laboratorio

- ★ Biometría hemática
- ★ Orina (micro y macro albuminuria)
- ★ Química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio y ácido úrico
- ★ Cálculo de la depuración de creatinina
- ★ Perfil lipídico: colesterol, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos
- ★ Índice aterogénico de Castelli ($\text{colesterol total} / \text{HDL} \leq 4$ y $\text{LDL} / \text{HDL} \leq 3$)
- ★ Fibrinógeno
- ★ Proteína C reactiva de alta sensibilidad ($< 3 \text{ mg/dl}$)

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

- ★ Electrocardiograma (ECG),Telerradiografía de tórax, Ecocardiograma. ⁽⁴²⁾

Figura 12. Tratamiento no farmacológico por la Guía de práctica clínica IMSS ⁽⁴²⁾

Alimentación: una dieta saludable y baja en grasas tiende a disminuir el peso y la tensión arterial hasta 5 a 6 mmHg, por lo que debe promoverse esta medidas para garantizar una adecuada ingesta de potasio, magnesio y calcio, con el consumo de frutas, verduras y leguminosas. El consumo excesivo de café (más de cinco tazas al día) incrementa 1 o 2 mmHg la presión arterial en pacientes hipertensos y sanos

Actividad física diaria: a las personas con escasa actividad física o vida sedentaria se les recomienda la práctica de ejercicio aeróbico durante 30 a 60 minutos diarios.

Control de peso: por cada 10 kg de peso arriba del peso ideal, la presión sistólica se incrementa 2 a 3 mmHg y la diastólica 1 a 2 mmHg. Mantener el índice de masa corporal de 20 a 25 puede prevenir la elevación de la tensión arterial o disminuir la dosis de medicamento en los pacientes hipertensos

Consumo de alcohol: su reducción disminuye 3 a 4 mm Hg la tensión arterial, por lo que el objetivo es limitar la ingesta a 60 mL de etanol en el hombre y 30 mL en la mujer (dos copas en los hombres y una en las mujeres).

Consumo de sal: no deberá exceder los 3 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio/día y deberá evitarse los alimentos procesados debido a la gran cantidad de sal que se utiliza en su conservación.

Tabaquismo: por tratarse de un riesgo cardiovascular mayor deberá evitarse o suprimirse el hábito tabáquico con el apoyo de grupos, clínicas de tabaquismo y ayuda profesional.

Tratamiento No Farmacológico

5.9.5 Manejo Farmacológico.

Por lo general la hipertensión leve se controla con un solo medicamento; la hipertensión más grave requiere tratamiento con varios fármacos que deben seleccionarse con base a su menor cantidad de efectos adversos, mejorar o al menos mantener la calidad de vida y evitar las complicaciones y de esta manera prolongar la vida con la reducción de la tensión arterial.⁽¹⁾

Todos los medicamentos antihipertensivos actúan reduciendo el gasto cardiaco (diuréticos y β -Bloqueadores) o bien la resistencia vascular periférica (todos los demás gentes).

La terapia inicial se debe instituir con alguno de los siguientes tipos de fármacos de acuerdo con cada paciente: diuréticos, bloqueadores beta, inhibidor de la ECA o bloqueadores de los canales de calcio (**Figura 13**).

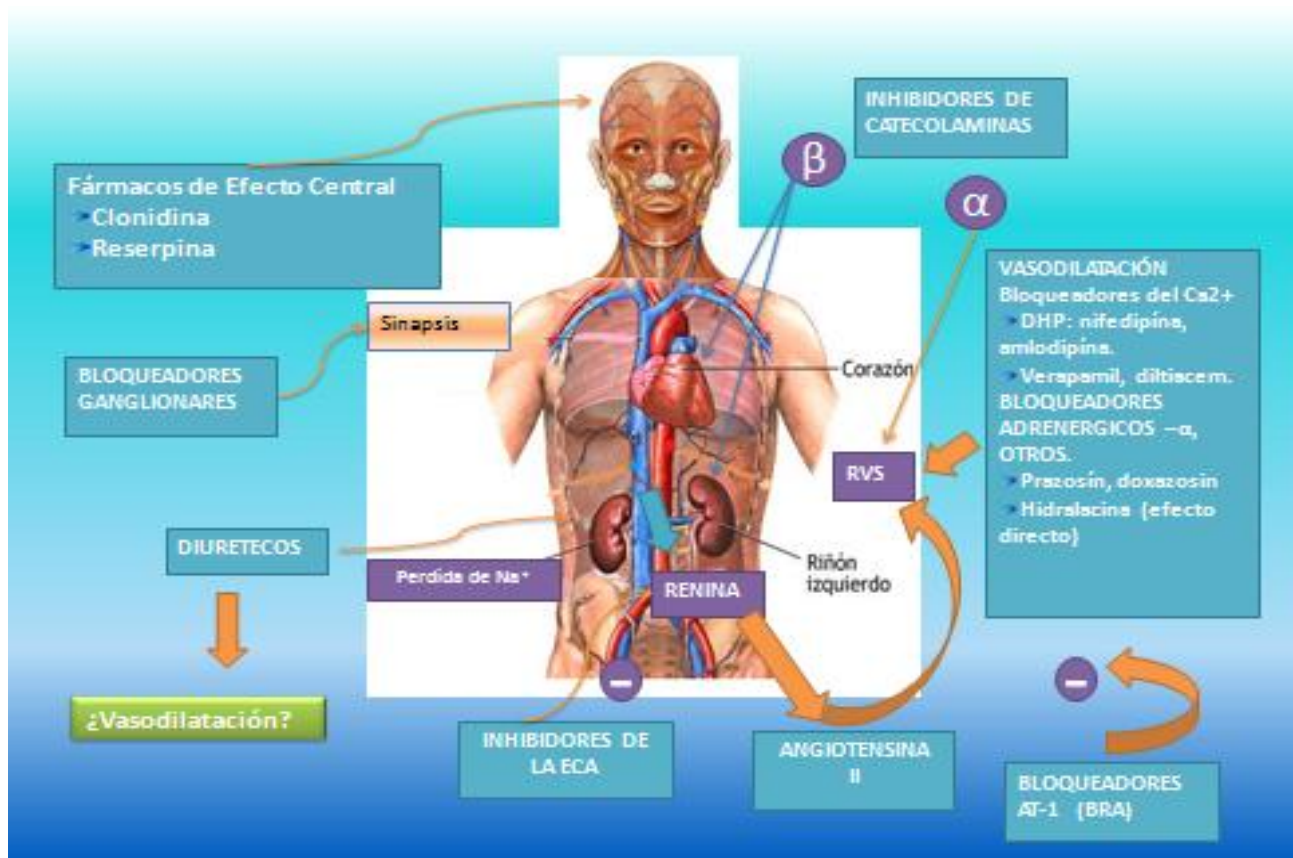


Figura 13. Los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos actúan en sitios distintos.⁽¹⁶⁾

Diuréticos.

Los diuréticos pueden ser utilizados en el manejo y control de pacientes con hipertensión arterial. Existen 3 grupos: los diuréticos tiazídicos de larga duración, usados para el control a largo plazo de la presión arterial y los diuréticos de asa de corta duración, usados en las crisis hipertensivas y en la insuficiencia renal crónica, y los diuréticos ahorradores de potasio.⁽⁶⁾

➤ **Diuréticos tiazídicos.**

Estos compuestos reducen la mortalidad provocada por la enfermedad hipertensiva. Los diuréticos tiazídicos son medicamentos de primera elección en el manejo de esta enfermedad.⁽⁶⁾

➤ **Tiazidas o benzotiazidas .**

Este grupo de fármacos son los empleados con mayor frecuencia. Después del descubrimiento de la clorotiazida, la primera benzotiazida, se sintetizaron diversos diuréticos orales que poseen una estructura aril-sulfonamida. Algunos de estos fármacos no son benzotiazidas, pero dado que muestran características estructurales y funciones moleculares similares a los compuestos benzotiazidicos originales, se han designado como miembros de la clase tiazida. El grupo de fármacos de las benzotiazidas fueron sintetizados en un intento de aumentar la potencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica y pronto demostraron ser capaces de aumentar la excreción de sodio en forma independiente a su acción sobre la anhidrasa carbónica.⁽¹²⁾

La potencia diurética de las tiazidas es menor que la de los diuréticos de asa, ya que tan sólo 5% de la carga filtrada de sodio llega para ser manejada en el túbulo contorneado distal, ya que más del 90% del sodio se reabsorbe en los segmentos anteriores. Producen aumento en la excreción de potasio, pero a diferencia de los diuréticos de asa cuando las tiazidas se administran en forma crónica disminuyen la eliminación de calcio; este efecto, aunque no está bien establecido, parece producirse por un aumento en la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal. A diferencia de los diuréticos de asa, las tiazidas no producen cambios significativos en el flujo sanguíneo renal o en la tasa de filtrado

glomerular y sus principales efectos con el uso crónico son sobre los electrolitos al repletar sodio, cloro y potasio e incrementar los niveles de calcio y ácido úrico. Un efecto que ha adquirido capital importancia en fechas recientes es su capacidad de aumentar o inducir resistencia a la insulina, e incrementar los niveles de LDL-colesterol y triglicéridos, cuando se emplean en dosis diuréticas convencionales. Este efecto se ha atribuido al menos en forma parcial a la hipokalemia, ya que cuando se administra potasio en forma suplementaria este efecto es menor, al igual que sucede con los diuréticos ahorradores de potasio.⁽¹²⁾

➤ **Mecanismo de acción.**

Inhiben el transporte de sodio y de cloro a través de la membrana luminal del segmento proximal del tubo contorneado distal, en este lugar se reabsorbe el 5-8% del sodio filtrado, lo que incrementa la natriuresis.⁽³³⁾

➤ **Efectos antihipertensivos de las tiazidas.**

Los pacientes con hipertensión arterial tienen una elevada concentración de sodio intracelular, como consecuencia de una reducción en el transporte activo de sodio hacia el exterior iniciado el tratamiento con estos fármacos la presión arterial y el volumen circulante disminuyen, mientras que la resistencia vascular periférica se incrementa, al final del tratamiento continúan disminuyendo la presión arterial y la resistencia vascular periférica, mientras que se recupera el volumen circulante, de tal manera que el efecto final de los diuréticos tiazidicos, es producir una disminución de la concentración de sodio en la célula muscular lisa y como consecuencia producir vasodilatación arteriolar.⁽³³⁾

➤ **Diuréticos de asa.**

Este grupo de fármacos también es denominado de cima elevada, debido a que su curva dosis-respuesta diurética alcanza un máximo muy alto, mayor a los demás diuréticos. Corresponden a dos subgrupos principales, los derivados del ácido antranílico, con la furosemida, que a pesar de su eficacia diurética mayor que las tiazidas, posee una

potencia antihipertensiva semejante a ellas y los derivados de la metanilamida, con la bumetamida con potencia mayor a la anterior.

Los diuréticos de asa presentan una elevada potencia y eficacia, presentan una importante desventaja debido a su corta duración de acción, 4 a 6 horas, se observan en la (Tabla 5). Este tipo de fármacos está indicado cuando existe insuficiencia renal. Los diuréticos de asa incrementan en forma significativa la pérdida de potasio, calcio y magnesio, algunos de ellos (furosemida) tienen cierto efecto inhibitorio de anhidrasa carbónica en el túbulo contorneado proximal y otras (bumetamida y otras piretanida) carecen de este efecto. ⁽⁶⁾

Los diuréticos de asa aumentan la capacidad venosa y por consiguiente reducen el retorno venoso y disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo; además producen hiperreninemia secundaria por disminución del flujo plasmático renal, de la presión de perfusión glomerular, disminución del sodio e incremento en la liberación de prostaglandinas; este último mecanismo es interferido cuando se bloquea la síntesis de prostaglandinas al utilizar tratamiento concomitante con analgésicos no esteroideos. Su uso se limita a casos de crisis hipertensivas y a pacientes con insuficiencia renal crónica. ⁽¹²⁾

➤ **Mecanismo de acción.**

Incluye la inhibición del sistema acoplado $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ localizado en la membrana luminal de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe del 35 al 45% de sodio. Al inhibir este transportador, reduce la reabsorción de Na Cl y también disminuyen el potencial positivo normal de la luz, que deriva de la recirculación de potasio, lo que explica su efecto natriurético potente y la pérdida de potasio. ⁽³³⁾

Tabla 5. Diuréticos de ASA disponibles en México. ⁽²⁸⁾

TIPOS	DOSIS DIARIA (mg)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (hrs)	FRECUENCIA DE LAS DOSIS/DÍA
Diuréticos de asa	0.5-5	4-6	2
Furosemida	20-480	4-6	2-3
Torasemida	2.5-40	6-12	1-2

➤ **Diuréticos economizadores de potasio.**

Este grupo de fármacos producen una pérdida renal de este catión, son capaces de ahorrar potasio, disminuyendo su excreción y corresponden a los agonistas de la aldosterona y afines, con dos subgrupos.

Las pirazinas, con el triamtereno y la anildorida, ambos antagonistas no competitivos de dicha hormona, y de acción antihipertensiva muy escasa.⁽⁶⁾

Para comprender el mecanismo de acción recordemos que la aldosterona promueve la resorción de Na⁺ y con esto aumenta la secreción de potasio; cuando esta inhibida se acumula el potasio en el organismo y se aumenta la excreción de sodio. Los miembros de este grupo antagonizan los efectos de la aldosterona en el túbulo colector cortical y en la porción terminal del túbulo distal. La inhibición puede ocurrir por antagonismo farmacológico o por inhibición del transporte de sodio a través de los conductos iónicos en la membrana luminal.

(Triamtereno y Amilorida): la espironolactona provoca un aumento en la depuración de sodio y una disminución en la excreción de potasio, al inhibir la aldosterona. El triamtereno y la amilorida son inhibidores del flujo de sodio.⁽¹²⁾

Los diuréticos ahorradores de potasio reducen la absorción de sodio y aumentan la reabsorción de potasio en los túmulos y conductos colectores. La absorción de Na⁺ y excreción de K⁺ en este sitio es regulada por la aldosterona. Esto lo logra incrementando la acción de la Na⁺/K⁺ ATPasa y de los conductos de sodio y potasio. La absorción de sodio en el túbulo colector genera un potencial eléctrico negativo en la luz, que incrementa la secreción de K⁺. Los antagonistas de la aldosterona interfieren este proceso. Como se dijo anteriormente, la espironolactona es un inhibidor directo de aldosterona en el receptor del esteroide. Provoca un aumento en la depuración de sodio y una disminución en la excreción de potasio. El triamtereno y la amilorida son inhibidores del flujo de potasio, ellos no bloquean el receptor de aldosterona sino que interfieren directamente en la entrada de sodio a través de los conductos iónicos selectivos para sodio en la membrana apical del túbulo colector y, como la secreción de potasio está acoplada a la entrada de

sodio en este segmento, estas sustancias también son diuréticos ahorradores de potasio eficaces. Como ya se menciono los diuréticos ahorradores de potasio inhiben el transporte de sodio a través de los conductos iónicos de la membrana luminal en el tubo distal, favoreciendo la excreción del mismo y la retención de potasio y magnesio. Como no tienen efecto antihipertensivo potente su uso se restringe a limitarse con otros diuréticos para evitar las pérdidas de potasio y magnesio.⁽³³⁾

➤ **Bloqueadores de los receptores adrenérgicos β**

El antagonismo de los receptores β -adrenérgicos afecta la regulación de la circulación por medio de diversos mecanismos, entre ellos regulación de la contractibilidad miocárdica y del gasto cardiaco. Una consecuencia importante del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos es el decremento de la secreción de renina, con disminución resultante de angiotensina II. La reducción de la angiotensina II provoca múltiples consecuencias sobre el control circulatorio y sobre la aldosterona, contribuye de manera importante al efecto antihipertensivo de esta clase de fármacos que actúa junto con los efectos cardiacos. Los bloqueadores beta-adrenérgicos generan efectos que no parecen depender de la renina, en particular cuando se administran a dosis más altas. Los bloqueantes beta-adrenérgicos son capaces de provocar un condicionamiento de los barorreceptores, de manera que quedan "reajustados" a una presión arterial a nivel más bajo por una posible reducción de la resistencia periférica.⁽¹²⁾

La acción antihipertensiva de los bloqueantes β -adrenérgicos se debe por lo menos parcialmente a una acción en el SNC a nivel del hipotálamo; la disminución de los impulsos nerviosos simpáticos centrales, con la consiguiente vasodilatación y disminución de la resistencia periférica; los fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos producen el descenso de la presión arterial por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos en corazón, riñón y SNC, con lo que se produce una disminución del gasto cardiaco principalmente, que provoca descenso tensional cuando la resistencia periférica disminuye con su consiguiente vasodilatación, por acción central y por supresión de la liberación de renina. El efecto

antihipertensivo se atribuye a la disminución de frecuencia y gasto cardíaco, la inhibición de la liberación de renina y la reducción del tono simpático central.⁽⁶⁾

En el ámbito cardiovascular los principales problemas de inseguridad que se producen están relacionados con la disminución de la frecuencia y conducción aurícula-ventricular, lo que puede conducir a bradicardia intensa e incluso a bloqueo aurícula ventricular. El mencionado efecto puede ser más significativo con la utilización simultánea de otros medicamentos depresores de la función cardíaca, como es el caso de los bloqueantes de los canales de calcio.⁽⁶⁾

➤ **Clasificación:** Se clasifican en selectivos y no selectivos. Los bloqueadores β cardio selectivos tienen un efecto predominante sobre los receptores β_1 del músculo cardíaco, mientras que los no selectivos tienen efecto sobre los receptores β_1 y β_2 .⁽³³⁾

Un tercer grupo de beta-bloqueadores se caracteriza por tener efecto bloqueador alfa, además del efecto beta (**Tabla 6**).

Tabla 6. Clasificación de los diuréticos disponibles en México y dosis recomendadas para el manejo de la Hipertensión arterial.⁽²⁷⁾

TIPOS		DOSIS DIARIA (mg)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (hrs)	FRECUENCIA DE LAS DOSIS/DÍA
Tiazidicos	Hidroclorotiazida	12.5-25	12-18	1
Análogos Tiazidicos	Clortalidona	12.5-25	24-72	1
	Metolazona	0.5-10	24	1
Ahorradores de Potasio	Espironolactona	5-10	24	1-2
	Triantereno*	25-100	8-12	1
	Amilorida*	50-150	18-2	1

***Solo está disponible en forma combinada con otros diuréticos**

➤ **Mecanismo de acción.**

Los receptores beta se clasifican en receptores 1, que se encuentran en el músculo cardíaco, y los receptores 2, que se encuentran en el músculo liso de los bronquios y de los vasos sanguíneos. En el tejido miocárdico existe una cantidad notable de receptores 2 (cerca de 20-25%). El receptor 1 regula la actividad del nodo sinoauricular (SA)

incrementando o disminuyendo la corriente del marcapaso, y el ritmo de conducción nerviosa del mismo. Los receptores 2 regulan la capacidad de contracción del músculo cardíaco. Actúan por inhibición competitiva de los receptores beta-adrenérgicos esto se observa en la a disminución inicial de la FC, Volumen latido VL y gasto cardiaco GC no produce una disminución equivalente de la presión arterial.⁽³³⁾

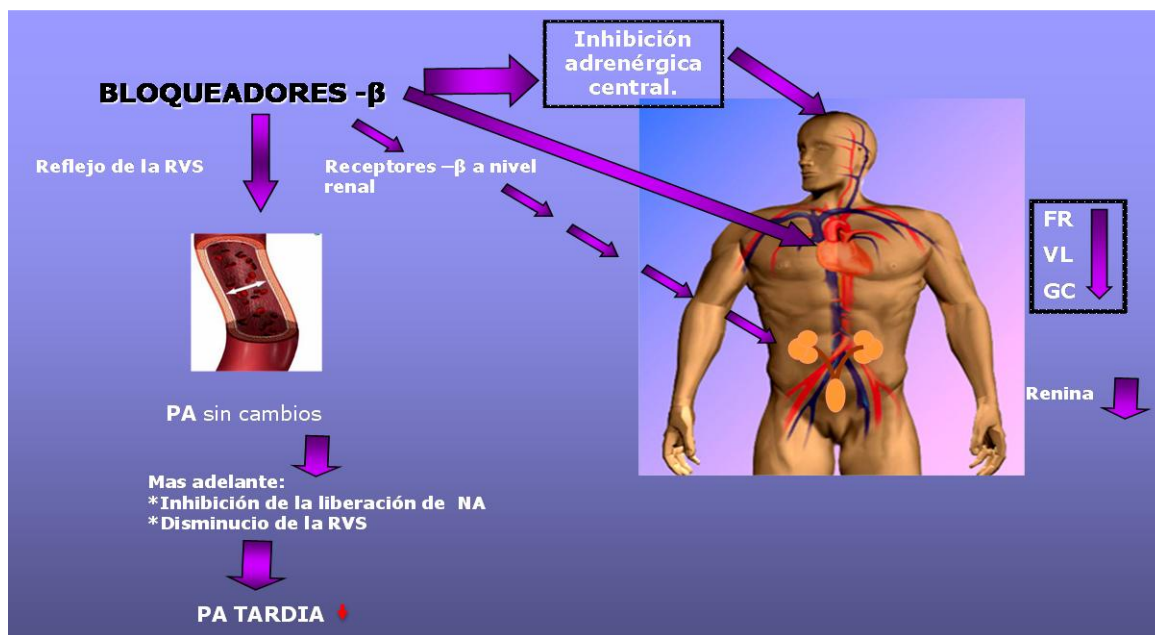


Figura 14. Mecanismo antihipertensivo para bloqueadores beta ⁽¹⁶⁾.

El efecto de los bloqueadores beta sobre los receptores a la unión en las terminales neuronales inhibe la liberación de noradrenalina NA, lo cual explica porque la RVS vuelve más adelante a un nivel normal es entonces cuando se reduce la PA (**Figura14**).⁽³³⁾

Tabla 7. Medicamentos disponibles y dosis recomendadas.⁽²⁸⁾

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA (mg) frecuencia/día
Atenolol	25-100 (2)
Metropolol	50-200 (1-2)
Pindolol	10-60 (2)
Propanolol	40-240 (1-2)
Bisoprolol	2.5-10 (1)
Carvediol	50-100 (2)

➤ **Bloqueadores de los canales de calcio.**

Los agentes bloqueadores de los canales de calcio, llamados a veces antagonistas pertenecen a un grupo de fármacos que se usan en el tratamiento de la hipertensión, angina o enfermedad coronaria y latido cardíaco rápido o irregularidades del ritmo. El calcio es el mineral más abundante del cuerpo y esencial para el funcionamiento normal de músculos y nervios y para mantener el latido cardíaco al gunas características de estos canales se encuentran en la **(Tabla 8)**. Los efectos de los agentes bloqueadores de calcio resultan de su habilidad para bloquear la entrada del calcio en las células de los músculos del corazón y en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos. Los principales efectos de los bloqueadores de los canales de calcio son la disminución del latido, la disminución en la contractibilidad o bombeo del corazón y la vasodilatación o relajación de los vasos sanguíneos, produciendo como consecuencia una caída en la tensión arterial. Algunos de los bloqueadores más usados son el verapamil, diltiazem y nifedipina. Aunque los tres se usan para tratar la hipertensión arterial, el verapamil y el diltiazem, disminuyen el latido cardíaco y se usan comúnmente para la angina y los ataques cardíacos y también para controlar el acelerado ritmo cardíaco y los ritmos irregulares. La nifedipina es un vasodilatador potente y es muy útil en el tratamiento de la hipertensión. Pero al contrario de los otros dos, la nifedipina aumenta el latido cardíaco y es útil en el tratamiento de pacientes que padecen de ritmo cardíaco lento. Disminuyen la resistencia periférica, contractilidad miocárdica, (inotropismo negativo), el volumen minuto.⁽¹²⁾

Son fármacos de primera elección para el tratamiento de la presión arterial en el anciano, son antianginosos potentes y no producen alteraciones metabólicas, se produce aldosterona ya que se requiere calcio para la liberación de dicha hormona. Aumenta el flujo sanguíneo renal, con el consiguiente aumento de la diuresis y natriurésis.⁽¹²⁾

Clasificación: Existen dos grupos de bloqueadores de los canales de calcio de importancia clínica, los dihidropiridínicos (DHP) como el nifedipino, y los no dihidropiridínicos (no DHP) como el verapamil y el diltiazem.

El grupo de los DHP presenta una mayor selectividad vascular y un menor efecto depresor del miocardio. Mientras que los no DHP como el verapamil y diltiazem tienen un mayor efecto depresor tanto sobre los nodos SA y AV como en el músculo cardíaco. ⁽⁶⁾

➤ **Mecanismo de acción**

Existen tres tipos de conductos o canales del calcio dependientes de voltaje, que son los tipos L, T o N según sean sus características. El canal L (large) se encarga de la conductancia, el T llamado así por el efecto transitorio que tiene en la duración de la apertura, y el N (neuronal) por su distribución en el tejido respectivo.

Los BCC actúan al inducir vasodilatación arterial periférica y ejercer un menor efecto diurético. También activan mecanismos de contra regulación, dependiendo de la estimulación de renina y la formación de angiotensina, así como de la liberación de noradrenalina. La inhibición de la liberación de aldosterona evita la retención de líquidos Aldo (aldosterona), AngioII (angiotensina II), D (diltiazem), V (verapamil), RVP (resistencia vascular periférica) **(Fig. 12).** ⁽³³⁾

Figura 15. Mecanismo de acción de los antagonistas o bloqueadores de calcio ⁽¹⁶⁾

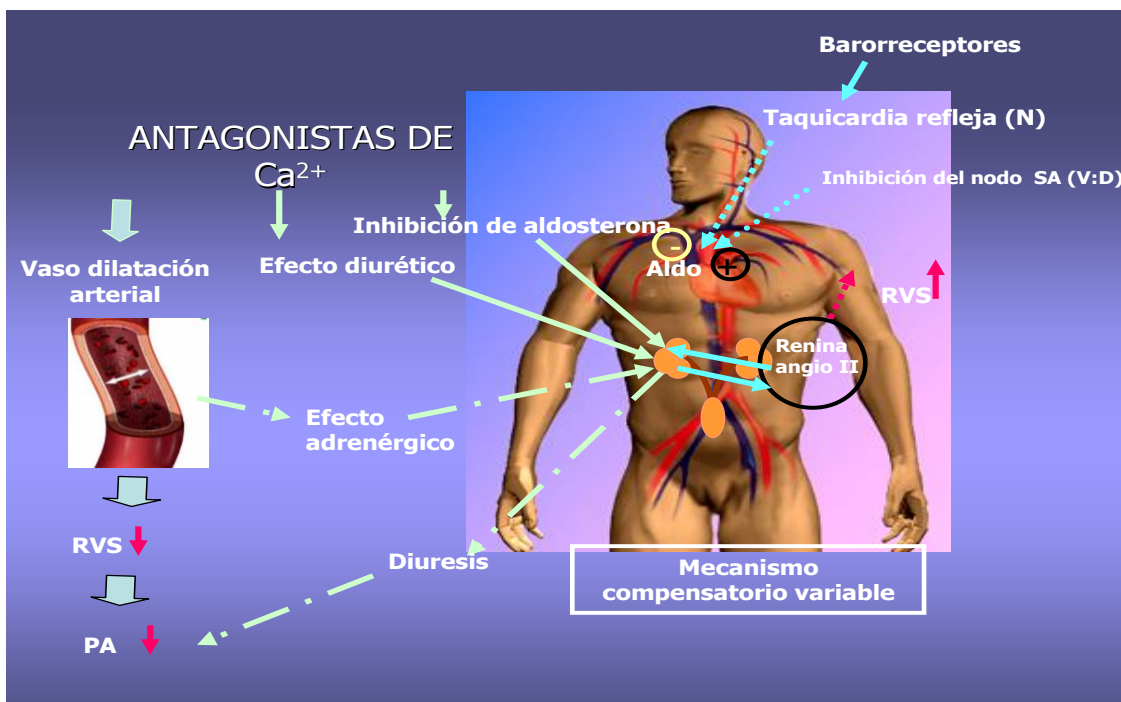


Tabla 8. Tipos de conductos o canales del calcio.⁽²⁷⁾

TIPO DE CANAL	LOCALIZACIÓN	EFFECTO FISIOLÓGICO
Canales l	Abundan en las células del músculo cardíaco y en el sistema de conducción (nodo AV) y en el músculo liso vascular.	Regulan la contracción del músculo cardíaco. Permiten la excitación del nodo AV. Favorecen la contracción del músculo liso vascular.
Canales t	Existen en pequeñas cantidades en las células del músculo cardíaco y en el sistema de conducción (nodo SA). Abundan en el músculo liso vascular.	Afectan levemente la contracción del miocardio. Regulan la excitación del nodo SA. Favorecen la contracción del músculo liso vascular.

➤ **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** ^(6,12,33)

En los pacientes con hipertensión arterial los niveles elevados de renina plasmática están asociados a un mayor número de complicaciones cardiovasculares, como son los eventos vasculares cerebrales y los eventos coronarios. La renina activa al angiotensinógeno el cual actúa sobre dos sistemas, el primero centrado en mantener el volumen circulante, al afectar el filtrado glomerular estimulando la liberación de aldosterona.

El segundo se conoce como el sistema local o tisular y parece estar presente a nivel del endotelio capilar, del corazón y de varios tejidos; algunos autores han propuesto que la actividad del sistema local tiene que ver con la hipertrofia, tanto del músculo liso vascular, como del ventrículo izquierdo.⁽⁶⁾

➤ **Mecanismo de acción**

El efecto antihipertensivos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se explica porque la inhibición de la ECA bloquea la síntesis de A-II, provocando vasodilatación periférica, reduciendo la presión arterial, la retención de sodio por el riñón y la pérdida de potasio (**Figura16**).⁽¹²⁾

La ECA también se encarga de inactivar la hormona vasopresora bradiquinina, y al aumentar sus niveles se estimulan prostaglandinas, que tienen acción vasodilatadora.

Los altos niveles de bradiquinina pulmonar generados al bloquear la ECA en los pulmones, pueden ser los responsables de la producción de tos.

Los principales efectos tienen lugar sobre las arteriolas periféricas, lo que produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica. La inhibición directa de la actividad adrenergica favorece la vasodilatación arterial. La reducción del nivel de angiotensina II también produce un aumento de la formación de bradicinina y disminución de la formación de endotelina, así como inhibición de los efectos centrales de la angiotensina II y supresión indirecta de la actividad adrenergica.

Estos efectos no ocurren rápidamente, si no que requieren de varias semanas para hacerse presente en los tejidos. ⁽³³⁾

Un paso crucial en estas conversiones está determinado por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que es producida en el pulmón y que permite la conversión de angiotensina I en angiotensina II.

La angiotensina II es el vasoconstrictor más potente que se conoce, su actividad fisiológica ocurre en segundos y protege al organismo en casos de emergencia como en una hemorragia aguda, ejemplos de estos fármacos se observan en la **(Tabla 9)**. ⁽¹²⁾

Figura 16. Posibles mecanismos de acción por los cuales los inhibidores de la ECA ⁽¹⁶⁾.

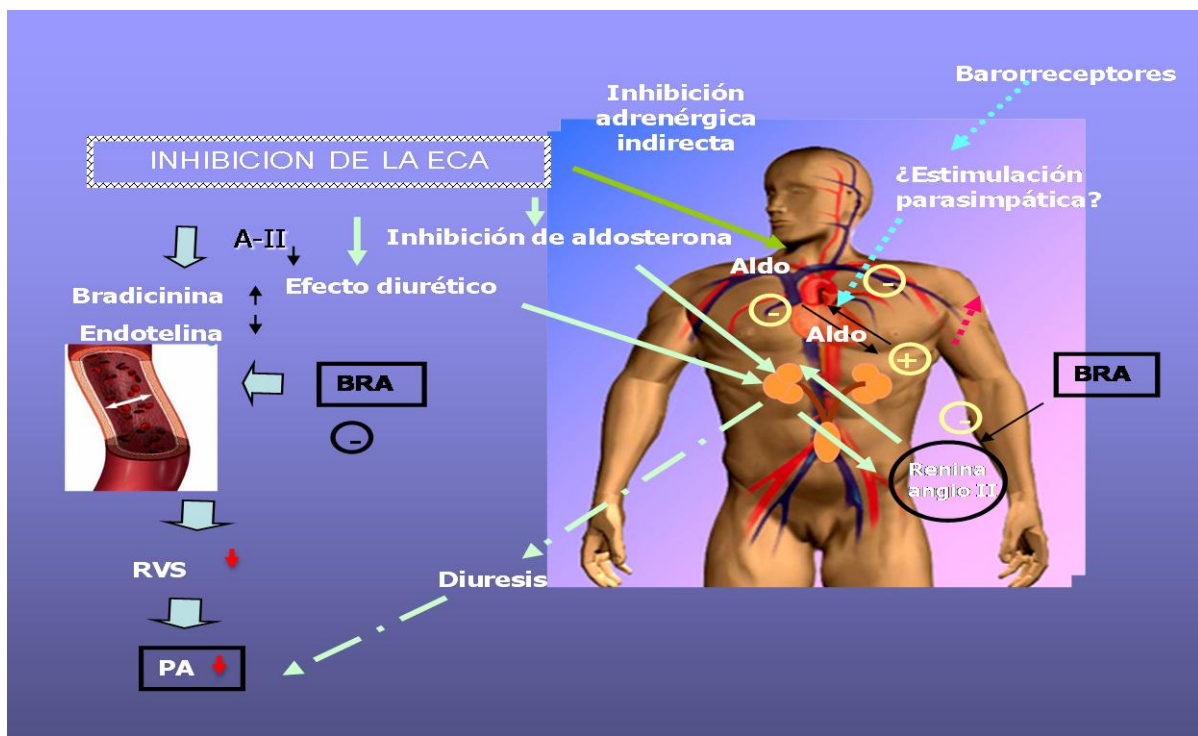


Tabla 9. Inhibidores de la ECA, dosis empleadas y características farmacocinéticas.⁽²⁷⁾

FÁRMACO	VIA DE ELIMINACIÓN	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (horas)	DOSIS(mg) frecuencia/día
Captopril	RENAL	6-10	12.5-15.0(3)
Enalapril	RENAL	18-24	5-40(2)
Fosinopril	RENAL-HEPÁTICA	24	10-40(2)
Lisinopril	RENAL	18-24	5-40(1)
Quinapril	RENAL	24	5-80(1)
Ramipril	RENAL	24	1.25-20(1)
Perindopril	RENAL	24	4-16(1)

➤ **Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II**

En años recientes se han descubierto vías alternas de activación de la A-II, una de ellas utiliza la enzima llamada quinasa, localizada principalmente en el miocardio.

La activación de esta vía alterna no depende de la ECA, por lo que la producción de A-II no es suprimida en su totalidad cuando se usan medicamentos como los inhibidores de la ECA, por lo que se pueden provocar alteraciones hemodinámicas y tisulares que conducen a daño estructural. La angiotensina II actúa sobre varios receptores específicos designados por la abreviatura AT₁ y AT₂ según sea el caso, se observa en la **Tabla 10.**^(6,33)

Tabla 10. Distribución y efectos en los órganos de los receptores de la angiotensina-II⁽²⁷⁾

ÓRGANOS	RECEPTORES	FUNCIONES
Arterias	AT ₁	• Estimula la contracción y el crecimiento.
Riñón	AT ₁	• Inhibe la liberación de renina • Incrementa la reabsorción tubular de sodio • Estimula la vasoconstricción de la arteriola eferente.
Suprarrenales	AT ₁ AT ₂	• Estimula la secreción de aldosterona en la zona glomerulosa (retiene sodio y elimina potasio).
Corazón	AT ₁ AT ₂	• Incrementa la contractibilidad • Aumenta la hipertrofia ventricular.
Sistema nervioso simpático	AT ₁	• Incrementa la actividad simpática central. • Incrementa la liberación suprarrenal de adrenalina.
Cerebro	AT ₁	• Estimula la sed y liberación de vasopresina.

Mecanismo de acción Los receptores AT1 y AT2 son específicos de la A-II y tienen una afinidad elevada por este componente. La unión con el receptor desencadena una serie de reacciones que conducen a la generación de diacilglicerol y de trifosfato de inositol, este último compuesto aumenta la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. Este efecto fisiológico permite a la A-II llevar a cabo sus funciones tanto sistémicas como locales. En condiciones patológicas como es el caso de los pacientes hipertensos la A-II favorece el crecimiento del músculo liso arteriolar y la hipertrofia del músculo cardiaco. Los bloqueadores de la angiotensina II desplazan en forma competitiva a la A-II de su receptor específico AT1, antagonizando sus efectos principales ejemplos de estos medicamentos en la **Tabla 9.** ⁽¹²⁾

Tabla 11. Dosis recomendadas para el tratamiento de la hipertensión arterial ⁽²⁷⁾

MEDICAMENTO	DOSIS(mg) () Frecuencia/día
Valsartan	80-160 (1)
Losartan	50-100 (1-2)
Irbesartan	50-100 (1)
Candesartan	8-16 (1)

➤ **Bloqueadores de los receptores adrenérgicos: bloqueadores α .**

Estos fármacos bloquean la actividad simpática y modifican profundamente la fisiología de los órganos y tejidos inervados por el simpático. A nivel presináptico bloquean la actividad simpática a nivel central o periférica a nivel postsináptico bloquean los receptores adrenérgicos α , por lo que produce vasodilatación arteriolar, disminuyendo la resistencia periférica. Administrados por vía oral producen un descenso de la presión arterial sistólica, diastólica y media en pacientes con hipertensión arterial leve, moderada y grave. La respuesta antihipertensiva se ve incrementada por los diuréticos. Los fármacos capaces de antagonizar selectivamente a los receptores alfa-1 adrenérgicos muestran sus principales efectos sobre las fibras musculares lisas de arteriolas y venas. ⁽³³⁾

Esto conduce a una reducción de la resistencia vascular periférica y del retorno venoso hacia el corazón. Dado que no actúan de forma significativa sobre los receptores alfa-2, no

provocan taquicardia refleja y además reducen la precarga cardiaca (resistencia al llenado del corazón), por lo que no suelen aumentar el débito ni el ritmo cardiaco, frente a lo que ocurre con otros vasodilatadores.

El grupo de bloqueadores específicos alfa-1 adrenérgicos ha estado limitado a la prazosina **Tabla 10**, y se consideraba un medicamento de segunda línea, por que los efectos adversos cardiovasculares lo hacen menos conveniente que los beta-bloqueadores o los diuréticos. A pesar de tener algunas ventajas, los bloqueadores α no se consideran como fármacos de primer paso en el tratamiento de la hipertensión arterial. ⁽³³⁾

➤ **Mecanismo de acción**

Estos medicamentos tienen mayor afinidad por los receptores alfa-1 post-sinápticos, localizados en las células del músculo liso vascular. El bloqueo de estos receptores impide la fijación de las catecolaminas por las células del músculo liso vascular de las arteriolas, produciendo vasodilatación periférica.

La resistencia vascular periférica disminuye mientras que el gasto cardiaco, no cambia, debido a la disminución del retorno venoso (precarga), y a una leve estimulación simpática consecuencia de la vasodilatación. ^(6,12)

Tabla 12. Bloqueadores alfa-1 posinapticos disponibles ⁽²⁷⁾

MEDICAMENTO	DOSIS(mg) Frecuencia/día
Doxazosina	1-16 (1)
Prazosina	2-30 (2-3)
Erazosina	1-20 1)

➤ **Agonistas alfa centrales**

El principal fármaco representante de este grupo es la metildopa **Tabla 11**, que es un pro fármaco que ejerce su acción antihipertensiva por medio de un metabolito activo, el mecanismo mediante el cual se provoca el efecto antihipertensivo, se explica debido a que la metildopa es metabolizada por los aminoácidos L-aromáticos descarboxilasa en neuronas adrenérgicas hacia alfa-metildopamina, que después se convierte en alfa-metilnoradrenalina, este compuesto se almacena en las vesículas neurosecretoras de

neuronas adrenérgicas y sustituye a la noradrenalina de este modo cuando la neurona adrenérgica descarga su neurotransmisor, se libera alfa-metilnoradrenalina en lugar de noradrenalina. ⁽⁶⁾

Dado que la alfa-metilnoradrenalina es igual de potente que la noradrenalina como vasoconstrictor, la sustitución de esta última por aquella en las vesículas neurosecretoras adrenérgicas periféricas no altera la respuesta vasoconstrictora a la neurotransmisión adrenérgica. Más bien la alfa-metilnoradrenalina actúa en el cerebro para inhibir los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico, y este efecto central constituye la principal causa de su efecto antihipertensivo. ⁽⁶⁾

La metildopa reduce la resistencia vascular sin causar gran cambio del gasto o de la frecuencia cardiaca en pacientes más jóvenes con hipertensión esencial no complicada. Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina disminuyen en relación con el decremento de la presión arterial, y esto refleja la disminución del tono simpático. La metildopa también reduce la secreción de renina, y su administración prolongada retiene sal y agua de manera gradual, lo cual tiende a disminuir el efecto antihipertensivo. Los agonistas alfa centrales provocan una disminución en la calidad de vida del paciente y por ello se ha limitado su utilidad. Debido a su seguridad, siguen siendo medicamentos de primera elección en el tratamiento de hipertensión arterial asociada al embarazo. ⁽¹²⁾

➤ Mecanismo de acción

Los agonistas alfa centrales actúan como agonistas de los receptores alfa-II, que están localizados en los centros vasomotores del SNC, disminuyendo el flujo simpático hacia la vasculatura arteriolar. El principal efecto hemodinámico que producen es una disminución de la resistencia vascular periférica y del gasto cardiaco. ⁽³³⁾

Tabla 13. Agonistas alfa centrales ⁽²⁷⁾

MEDICAMENTO	DOSIS(mg) frecuencia/día
clonidina	0.1-0.8 (2)
Clonidina en parches	0.1-0.2 *
Alfa-metildopa	250-1000 (2)

*Una vez a la semana

➤ **Vasodilatadores .**

Los fármacos vasodilatadores producen, por distintos mecanismos, relajación del músculo liso de los vasos, que por tanto se dilatan.

Su empleo está indicado en el fallo cardiaco, tanto si cursa con un gran aumento de la PCP (insuficiencia cardiaca congestiva o edema agudo de pulmón) como si cursa con una disminución del gasto cardiaco. Así mismo su uso también está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. ⁽⁶⁾

El efecto beneficioso de los fármacos vasodilatadores se produce por un doble mecanismo: 1.- Por el efecto de vasodilatación venosa, aumentan la capacidad del sistema venoso (aumentan el volumen de sangre contenido en el sistema venoso), con lo que disminuye el retorno venoso y la precarga, disminuyendo así la PCP y mejorando así el edema pulmonar. Esta disminución de la precarga no produce disminución del gasto cardiaco.

2. Por efecto de vasodilatación arterial se produce disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la postcarga, consiguiéndose de este modo un aumento del gasto cardiaco. La disminución de las resistencias vasculares sistémicas no disminuye la presión arterial, ya que se compensa con el aumento de gasto cardiaco. ⁽¹²⁾

Aunque todos los vasodilatadores actúan tanto sobre las arteriolas como sobre las venas, algunos actúan predominantemente sobre uno de esos lechos vasculares. Los vasodilatadores se clasifican en: arteriales (efecto predominantemente arterial), venosos (efecto predominantemente venoso) y mixtos (efecto equilibrado entre el sistema arterial y venoso). Según la situación hemodinámica del paciente puede requerirse un mayor efecto de disminución de la precarga que de la postcarga, o viceversa, siendo entonces preferible un vasodilatador arterial o venoso respectivamente. ⁽³³⁾

➤ **Vasodilatadores arteriales:**

Actúan preferentemente sobre los vasos de resistencia dilatando las arteriolas. Aumentan el gasto cardiaco disminuyendo la poscarga, al reducir las resistencias vasculares sistémicas. El efecto sobre la presión arterial depende de la relación entre el descenso de

resistencias vasculares sistémicas y el aumento del gasto cardiaco, cuanto más aumente el GC menos descenderá la presión arterial. Entre los fármacos antihipertensivos clásicos se encuentra la hidralazina, cuyo modo de acción es la vasodilatación por acción directa sobre el músculo liso de las arteriolas, con disminución de la resistencia periférica. En el hombre la administración de hidralazina provoca un descenso de la presión arterial sistólica, diastólica y media, dicha acción es facilitada por los diuréticos. Su potencia y eficacia resultan menores que las de los simpaticopléjicos. Los estudios hemodinámicos revelan que la hidralazina, además de provocar un rápido descenso de la presión arterial sistólica y diastólica, producen un aumento manifiesto del gasto cardiaco, del volumen sistólico y de la frecuencia, con disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar; no existe acción sobre las venas y el fármaco no da lugar a una hipotensión ortostática. El caudal plasmático renal se incrementa, con poco aumento de la filtración glomerular, a pesar del descenso de la presión arterial lo que indica vasodilatación renal, la circulación cerebral aumenta por disminución de la resistencia cerebrovascular. ^(6,12, 33)

Vasodilatadores mixtos: Actúan sobre la capacidad y resistencia de los vasos. El efecto hemodinámico es la suma del efecto de los venosos y de los vasodilatadores arteriales, reduciendo por tanto la precarga y la postcarga. Dentro de este grupo se encuentran el nitropusiato, la fentolamina, el prazosin y captopril. ⁽³³⁾

Venosos Este tipo de fármacos produce un aumento de la capacidad del lecho venoso periférico, por lo que aumenta la cantidad de sangre retenida en la periferia, disminuyendo por tanto la precarga con lo que se consigue una disminución de las presiones ventriculares de llenado mejorando por tanto la insuficiencia cardiaca congestiva. ⁽³³⁾

5.10 Importancia, Síntesis y Desarrollo de Nuevos Fármacos.

La necesidad de realizar investigación de nuevos medicamentos es de vital importancia para el desarrollo de la humanidad.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta la fecha, todavía no existen tratamientos adecuados para tres cuartas partes de las dos mil quinientas afecciones médicas reconocidas en el mundo.

La investigación de nuevas sustancias terapéuticas en el siglo XX, ha contribuido a una disminución considerable en la mortabilidad; por ejemplo se han reducido a 80% las muertes por causa de enfermedades infecciosas, 75% por enfermedades reumáticas, 68% por arteriosclerosis, 67% por hipertensión arterial y en 61% por causa de enfermedades ulcerosas.

La pasión y dedicación de los investigadores de grandes equipos de trabajo, sumado a muchos años de inversión en diferentes lugares del planeta, ha permitido que los avances terapéuticos sean utilizados en bien de la humanidad.

El desarrollo de un nuevo medicamento es una gran empresa, la cual parte desde el momento de seleccionar una o dos posibles moléculas candidatas para desarrollo, dentro de diez mil potenciales con acción terapéutica.⁽¹⁴⁾

Es por eso que diseño, desarrollo y síntesis de nuevas moléculas surge de la necesidad de obtener una mayor cantidad de opciones para el tratamiento de la hipertensión arterial, en este caso para obtener nuevas moléculas con actividad farmacológica, con menos efectos adversos y de bajo costo, la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, se ha dedicado a la investigación y desarrollo de nuevos compuestos con actividad antihipertensiva.⁽²⁹⁾

En el área de diseño y síntesis de nuevos compuestos que está a cargo del **Dr. Enrique Ángeles Anguiano** se ha llevado a cabo la caracterización de diversos compuestos mediante métodos espectroscópicos, como resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de C^{13} , espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas. Los compuestos se sintetizaron de acuerdo a una comparación teórica de la influencia de los sustituyentes presentes en la changrolina^(29,30).

Este proyecto nace a raíz de finales de los años 70's, donde un grupo de investigadores de la República China examinaba las propiedades contra la malaria de varios derivados de la febrifugina y notaron que uno de estos compuestos derivados de la changrolina poseía una acción antiarrítmica efectiva. La molécula de la changrolina puede dividirse en 3 regiones, siendo una de ellas la responsable de la actividad antiarrítmica. Los mismos autores encontraron que los anillos pirrolidínicos podrían sustituirse por otros anillos heterocíclicos como la morfolina. En base a los hallazgos anteriormente mencionados, el grupo de química medicinal de la FESC realizó la síntesis de nuevos compuestos mediante la asistencia computacional y luego sintetizó una serie de compuestos morfólinicos y tiomorfólinicos, los cuales teóricamente deberían de poseer actividad antihipertensiva, lo cual a través del presente trabajo fue demostrado. Estos compuestos fueron sintetizados a partir de derivados del fenol, formaldehído y morfolina o tiomorfolina. ^(29,30)

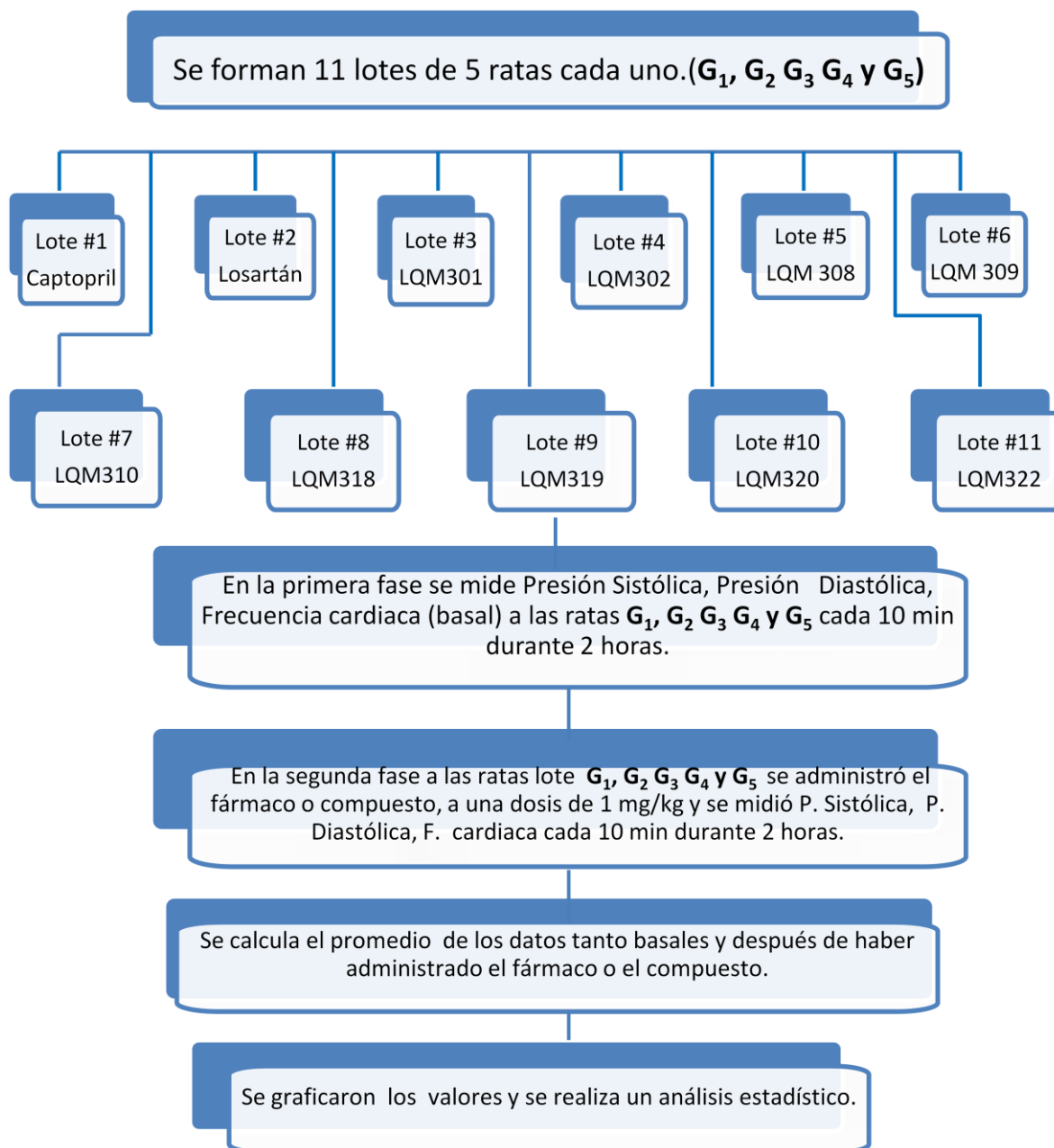
Una vez escogida la molécula, se prepara el proyecto de investigación que se inicia en el laboratorio, con un período preclínico que incluye los estudios sobre síntesis química, análisis de impurezas, estabilidad en relación el compuesto o las posibles formulaciones a administrar, proceso conocido como experimentación *in vitro*.

La investigación continúa en animales de experimentación, realizando ensayos con el candidato a medicamento: se evalúan los procesos de absorción, metabolismo y excreción con sus correspondientes análisis farmacológicos y toxicológicos, los cuales se realizan con estándares éticos, de calidad y de investigación. ^(13,19)

5.10.1 Desarrollo Experimental

Diagrama de flujo

Determinación del efecto antihipertensivo de Captopril, Losartán y serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos.



a) Material biológico

- 55 ratas hipertensas espontáneas (SHR) de 6 meses de edad, obtenidas del bioterio del CINVESTAV – Sede Sur

b) Equipo

- Equipo de evaluación de presión arterial no invasiva SPAM
- Software SIEVART 1(Fue creado por el instituto Nacional de cardiología por el MVZ Pedro Flores.
- Balanza Analítica

c) Fármacos

- Captopril
- Losartán potásico

d) Compuestos a evaluar

- Compuesto LQM morfolínicos (**LQM 301, LQM302 LQM, 308 LQM, 309 LQM, 310 LQM**) y tiomorfolínicos (**318 LQM, 319 LQM, 320 LQM y 322 LQM**)

e) Material de laboratorio

- Balanza analítica
- Frascos viales
- Micropipeta
- Dispositivos orales
- Espátula

f) Reactivos utilizados

- Agua destilada
- Acido Clorhídrico 0.01 N

5.10.1. Método de evaluación para determinar la presión arterial en rata consciente

Se realizaron 11 lotes de 5 ratas hipertensas cada uno por medio de una curva culebra japonesa y se marcaron (**G₁, G₂, G₃, G₄, G₅**); a los resultados obtenidos experimentalmente se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA). El modelo experimental que se empleó para la evaluación es llamado SIEVART. La técnica de evaluación fue la siguiente:

El animal de experimentación se introduce en una caja que en la superficie inferior tiene cuatro placas metálicas, mismas donde la rata coloca cada una de sus extremidades, estas placas metálicas tienen conectadas un cable transductor, cada una hasta un plug de salida donde se recibe la señal, misma que se introduce a un decodificador el cual convierte los impulsos provenientes del animal en señales gráficas que detecta la computadora. El modelo está provisto de un sensor de pulso, el cual se sujeta a la cola de la rata y percibe la señal de la misma en la vena de la cola. Este sensor traduce la señal hasta el decodificador, el cual pasa la señal a la PC en forma de gráfica. Cuenta también con una bomba de aire conectada mediante una manguera a una membrana elástica en forma de anillo por donde se introduce la cola del animal y también se comunica hacia el decodificador.

Se inyecta aire por medio de una jeringa que funge como bomba, la cual ejerce una presión directamente sobre la cola de la rata, esta presión de aire ejercida se registra en la computadora como incremento de presión en mm Hg y al retraer el émbolo de la misma jeringa disminuye la presión sobre la cola del animal.

El software permite realizar la captura y el registro de los datos por los sensores y transductores. Este software está organizado para operarse mediante el sistema operativo de la PC cada una de las acciones se efectuaron con las teclas de función F1, F2, F3, etc., así como de algunas teclas adicionales. Este software es capaz de registrar distintos parámetros como el pulso, presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardiaca en mm Hg, Estos parámetros se reconocen como canales activos y son con los cuales se realizaron los monitoreos.

5.10.3 Calibración del equipo experimental.

La calibración consiste en verificar que cada elemento del modelo este adecuadamente conectado con el decodificador; y que éste a su vez con la PC. Posteriormente se da inicio al programa Sievart 1. El primer paso es inyectar aire para que incremente la presión del sistema hasta una presión entre 250 y 300 mm Hg esta presión se debe mantener constante durante unos segundos. La presión no debe variar en este lapso de tiempo. Así se verificó que funcionó adecuadamente y se corrobora que no exista fuga de aire y por consiguiente una falsa presión ejercida. En el caso que exista una variación de la presión al momento de inyectar aire, se reemplaza la membrana elástica que recubre el anillo (donde se introduce la cola del animal) o se verifica que no exista ninguna fuga de aire en algunas de las mangueras que conducen el aire hacia la membrana, para corroborar se vuelve a inyectar aire para medir el incremento de presión; cuando la presión permanece constante entonces se realiza el monitoreo. El sistema operativo que controla el registro de los datos no requiere calibración.

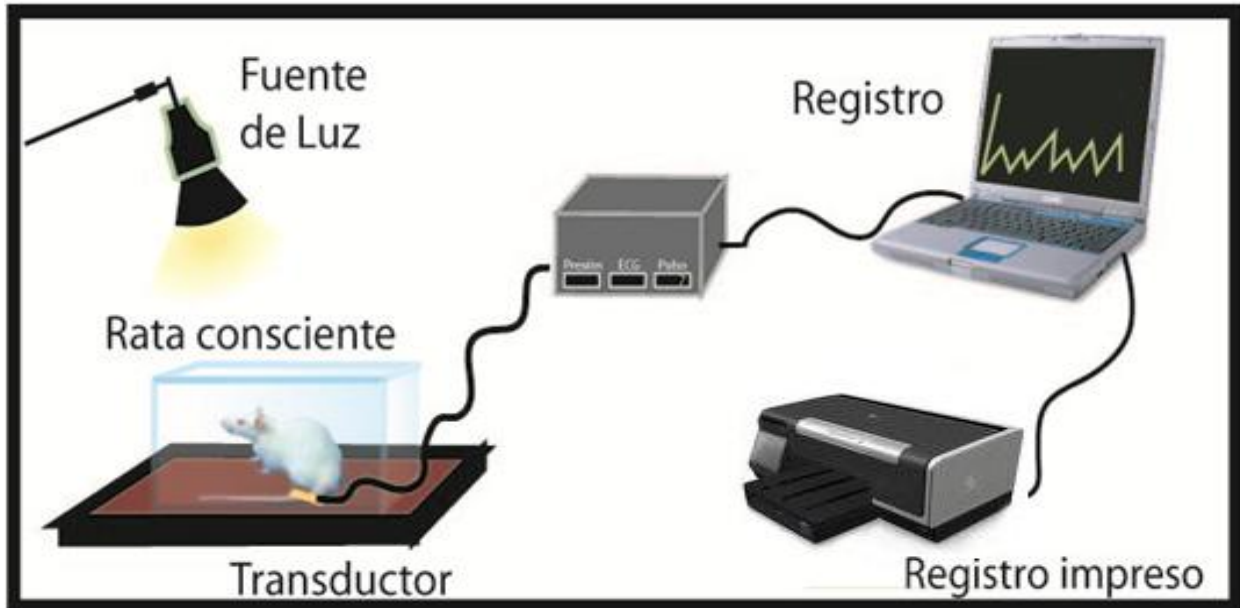


Figura 17. Equipo utilizado para la determinación de presión arterial en rata consciente.

FASE # 1

Evaluación del efecto antihipertensivo del fármaco Captopril y Losartán.

Se trabajo con lotes de 5 ratas de la cepa hipertensa espontánea (SHR), de 6 meses de edad, se pesaron, marcaron. La primera semana de experimentación se monitoreo la presión arterial sistólica(PAS), presión arterial diastólica(PAD), frecuencia cardiaca (FC) cada 10 minutos durante 2 horas , utilizando el modelo de evaluación SIEVART. Se procuro realizar las lecturas a la misma hora para controlar las variables.

En la segunda semana de experimentación se administro el fármaco Captopril en una dosis de 1 mg/Kg por vía oral durante 2horas. Para la administración del fármaco se aplicó la posología. De la misma manera se monitorearon las variables de presión y frecuencia cardiaca cada 10 minutos durante 2 horas.

La solución de Captopril se preparo de la manera siguiente:

Primero se peso en una balanza analítica la cantidad de fármaco necesaria según la dosis conforme al peso de cada rata, posteriormente se adicionó el volumen de agua destilada necesaria con ayuda de una micropipeta. El Captopril se administro 1 mg/kg por vía oral e inmediatamente se monitoreo la presión arterial y frecuencia cardiaca.

Al termino de la Experimentación se calcularon los valores promedio de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca y se graficaron como curvas temporales del efecto antihipertensivo. El protocolo de evaluación que se empleo para mediar la actividad del Captopril fue el mismo que el empleado para Losartán.

Método para la administración por vía oral de los compuestos morfólinicos y tiomorfolínicos.

- Pesar a la rata de experimentación.
- Calcular la dosis en base al peso de la rata.
- Pesar el compuesto de acuerdo a los datos obtenidos
- Disolver el compuesto con el volumen mínimo de HCL 0.1 N.
- Una vez disuelto el compuesto, llevar a un volumen de 2 ml con agua destilada.

- Administrar el compuesto con la ayuda de un dispositivo oral.

FASE #2

La técnica que se empleó para determinar el efecto hipotensor de los compuestos morfolínicos (**Figura 18**) y tiomorfolínicos (**Figura 19**) fue el mismo para establecer los controles positivos.

Figura 18. Estructura química de los compuestos Morfolínicos que se evaluaron biológicamente.

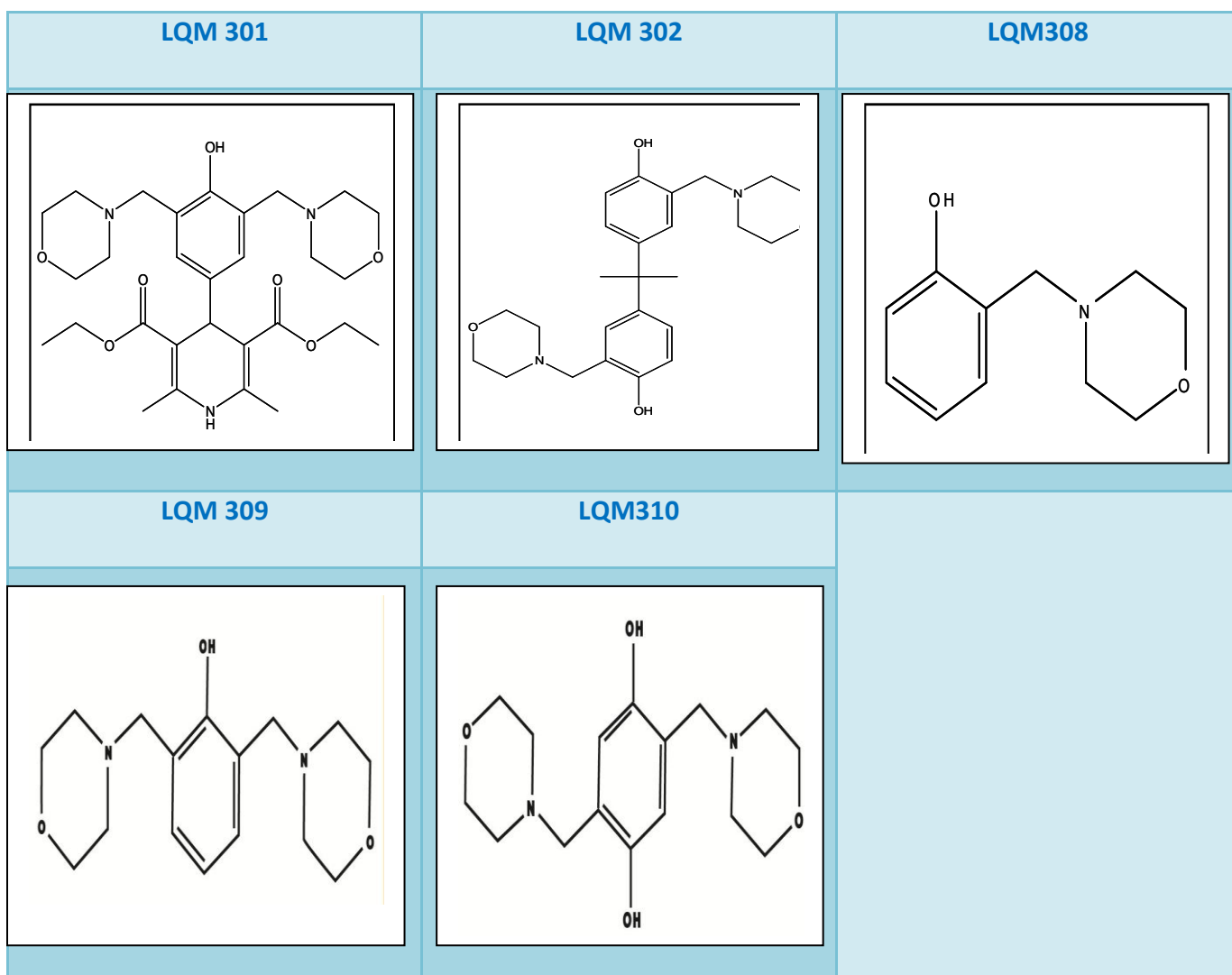


Figura 19. Estructura química de los compuestos Tiomorfolínicos que se evaluaron biológicamente.

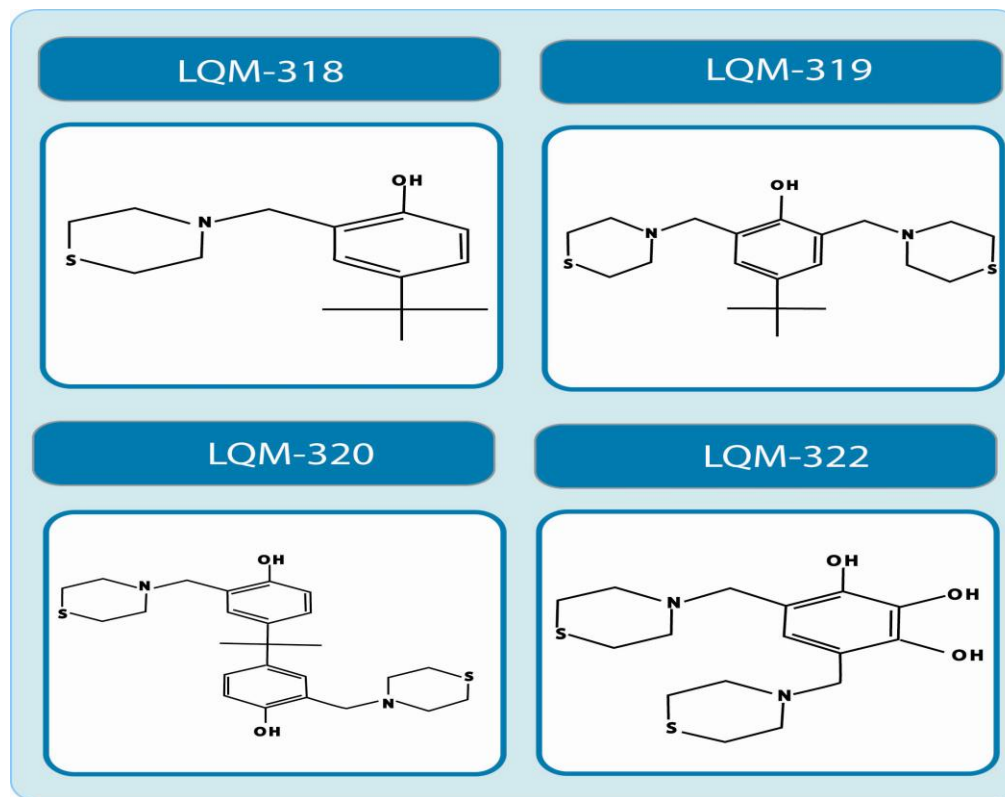
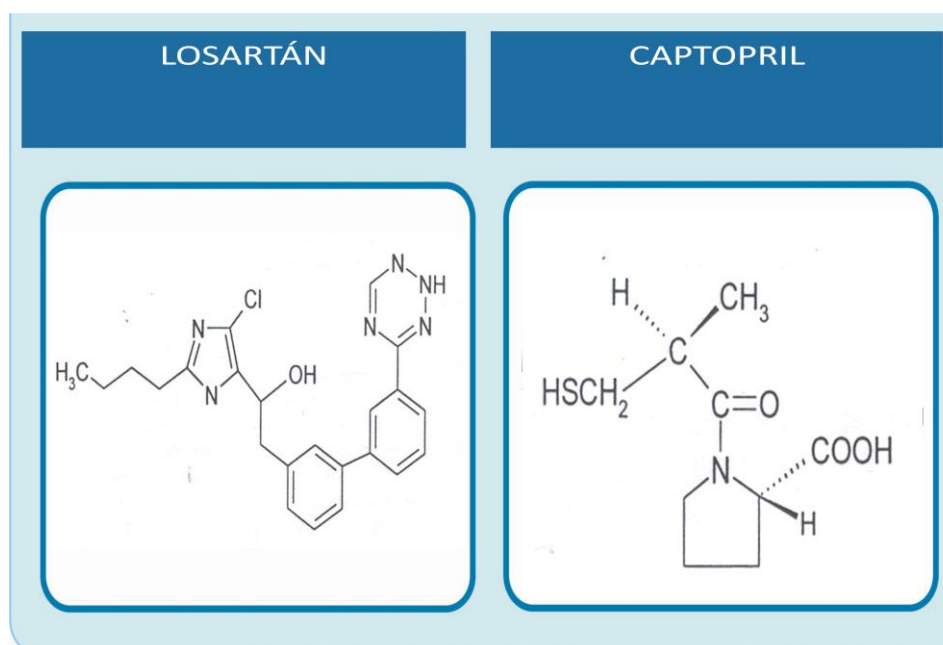


Figura 20. Estructura química de Captopril y Losartán



6.0 Resultados.

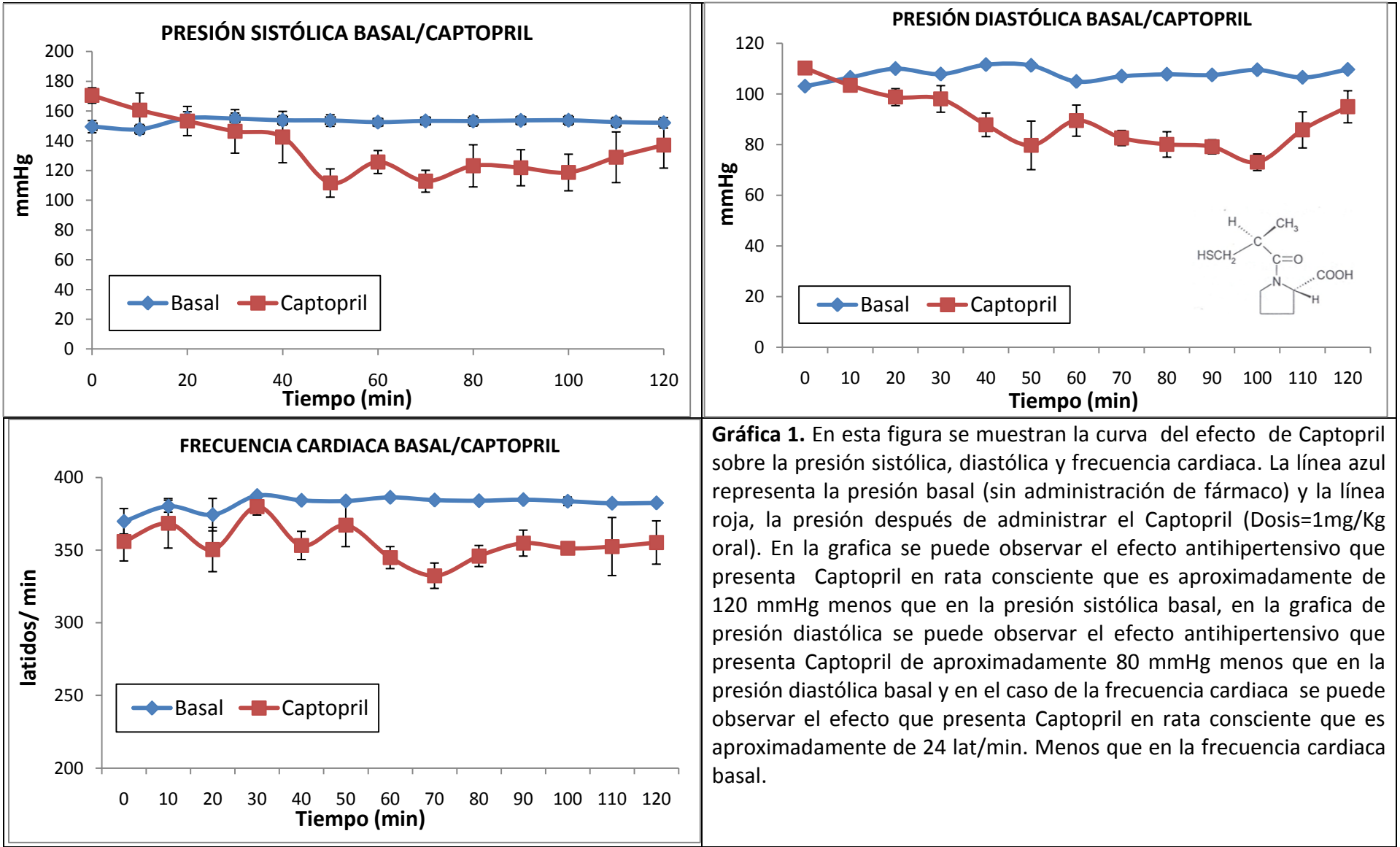
A continuación se presentan los resultados obtenidos tanto para los controles positivos “Captopril y Losartán”, como para los compuestos morfólicos (LQM 301, LQM302, LQM 308, LQM 309, LQM 310) y tiomorfólicos (LQM 318, LQM 319, LQM 320 y LQM 322) en el modelo de rata consciente o no invasiva.

“Evaluación del efecto antihipertensivo del Captopril y Losartán.”

Se realizaron las curvas efecto Captopril y Losartán contra tiempo. Se obtuvieron los valores promedio de las presiones sistólica y diastólica, además de la frecuencia cardiaca durante 2 horas. Los resultados se graficarón para cada parámetro como presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca versus tiempo, con el tratamiento. En la **(Gráfica 1)** se muestran los resultados del efecto del Captopril sobre la disminución de la presión sistólica y diastólica, lo que resulto ser significativo. El efecto máximo antihipertensivo del Captopril se presenta aproximadamente después de 50 min de administración y posteriormente el efecto hipotensor. Con respecto a la frecuencia cardiaca se observa que no varía significativamente.

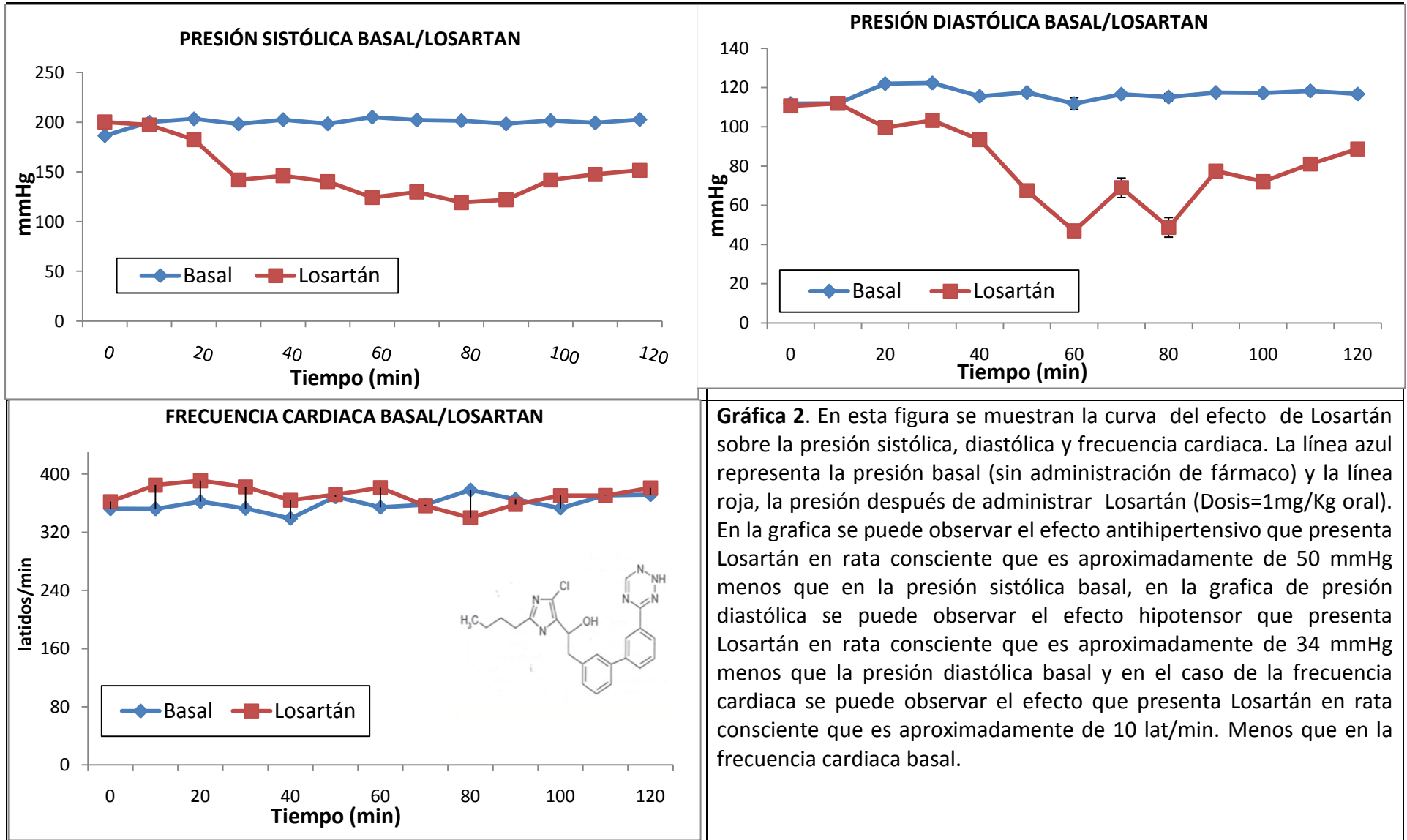
En la **(Gráfica 2)** se muestran los resultados del efecto antihipertensivo de Losartán el cual también resulto ser significativo. El efecto máximo antihipertensivo de Losartán se observa aproximadamente en 60 minutos después de su administración y posteriormente el efecto tiende a revertirse. Con respecto a la frecuencia cardiaca se observa que este parámetro no varía significativamente.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/CAPTOPRIL EN RATA CONSCIENTE.



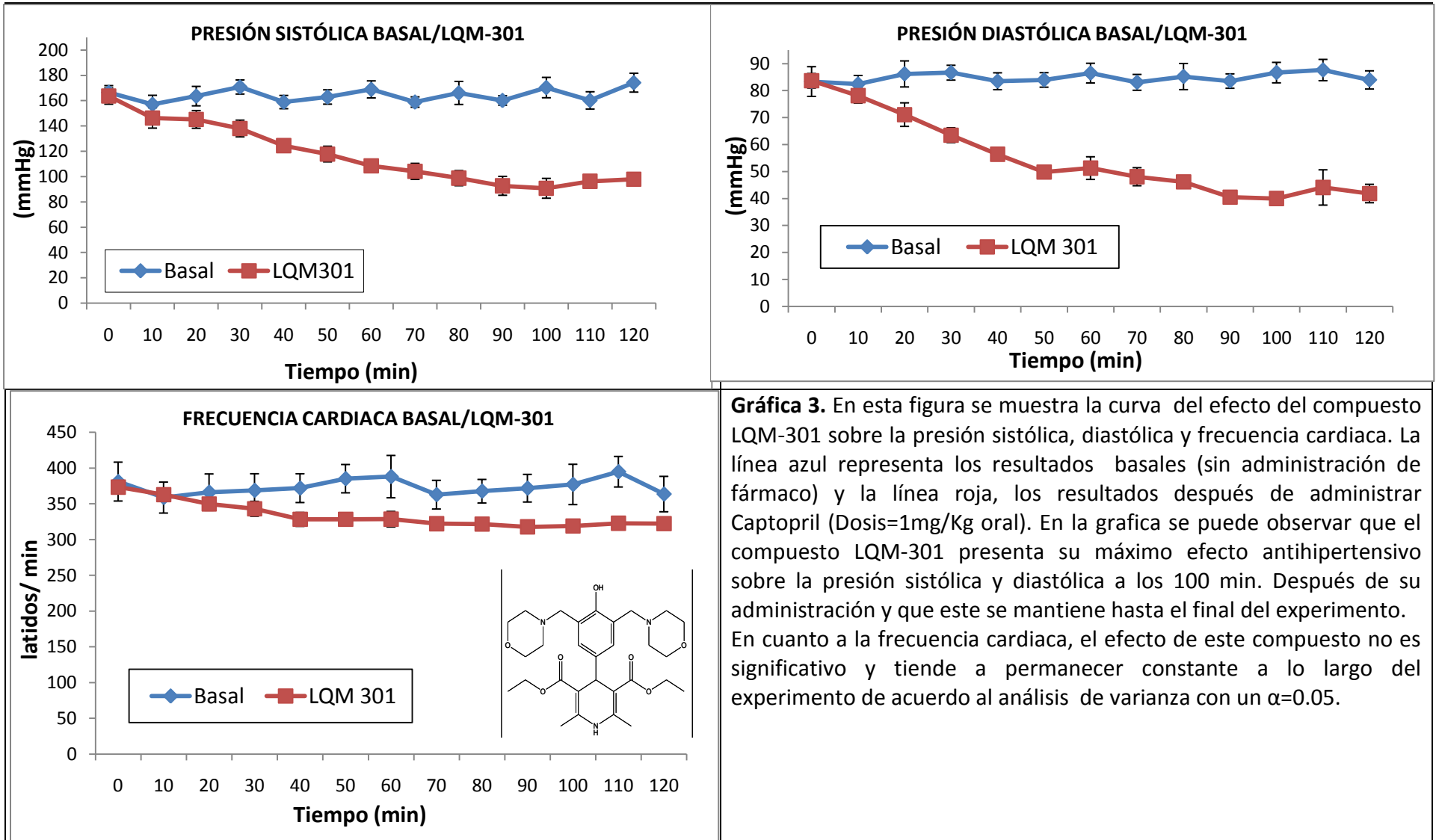
Gráfica 1. En esta figura se muestran la curva del efecto de Captopril sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa la presión basal (sin administración de fármaco) y la línea roja, la presión después de administrar el Captopril (Dosis=1mg/Kg oral). En la grafica se puede observar el efecto antihipertensivo que presenta Captopril en rata consciente que es aproximadamente de 120 mmHg menos que en la presión sistólica basal, en la grafica de presión diastólica se puede observar el efecto antihipertensivo que presenta Captopril de aproximadamente 80 mmHg menos que en la presión diastólica basal y en el caso de la frecuencia cardiaca se puede observar el efecto que presenta Captopril en rata consciente que es aproximadamente de 24 lat/min. Menos que en la frecuencia cardiaca basal.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LOSARTÁN EN RATA CONSCIENTE



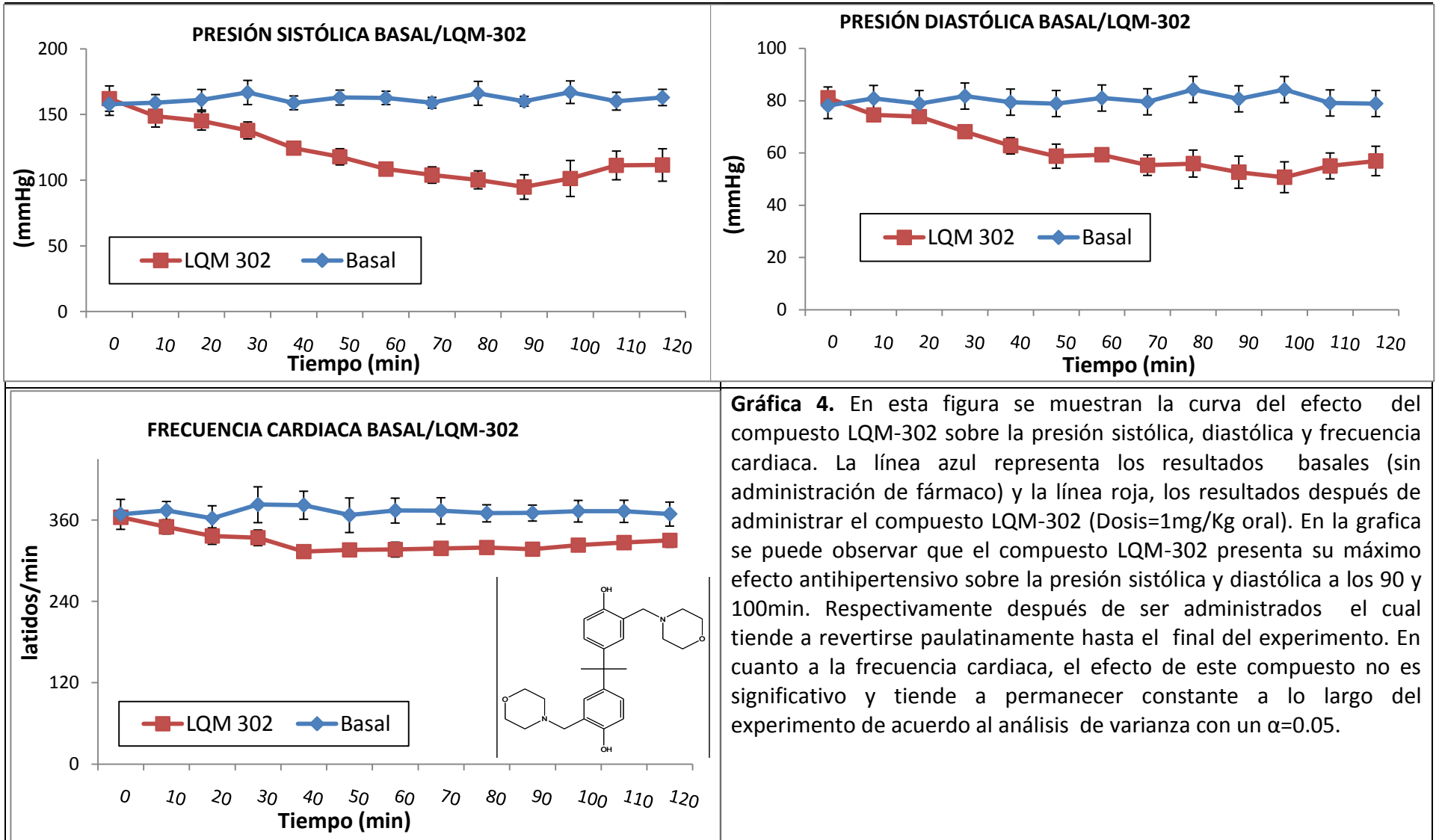
Gráfica 2. En esta figura se muestran la curva del efecto de Losartán sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa la presión basal (sin administración de fármaco) y la línea roja, la presión después de administrar Losartán (Dosis=1mg/Kg oral). En la grafica se puede observar el efecto antihipertensivo que presenta Losartán en rata consciente que es aproximadamente de 50 mmHg menos que en la presión sistólica basal, en la grafica de presión diastólica se puede observar el efecto hipotensor que presenta Losartán en rata consciente que es aproximadamente de 34 mmHg menos que la presión diastólica basal y en el caso de la frecuencia cardiaca se puede observar el efecto que presenta Losartán en rata consciente que es aproximadamente de 10 lat/min. Menos que en la frecuencia cardiaca basal.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-301 EN RATA CONSCIENTE.

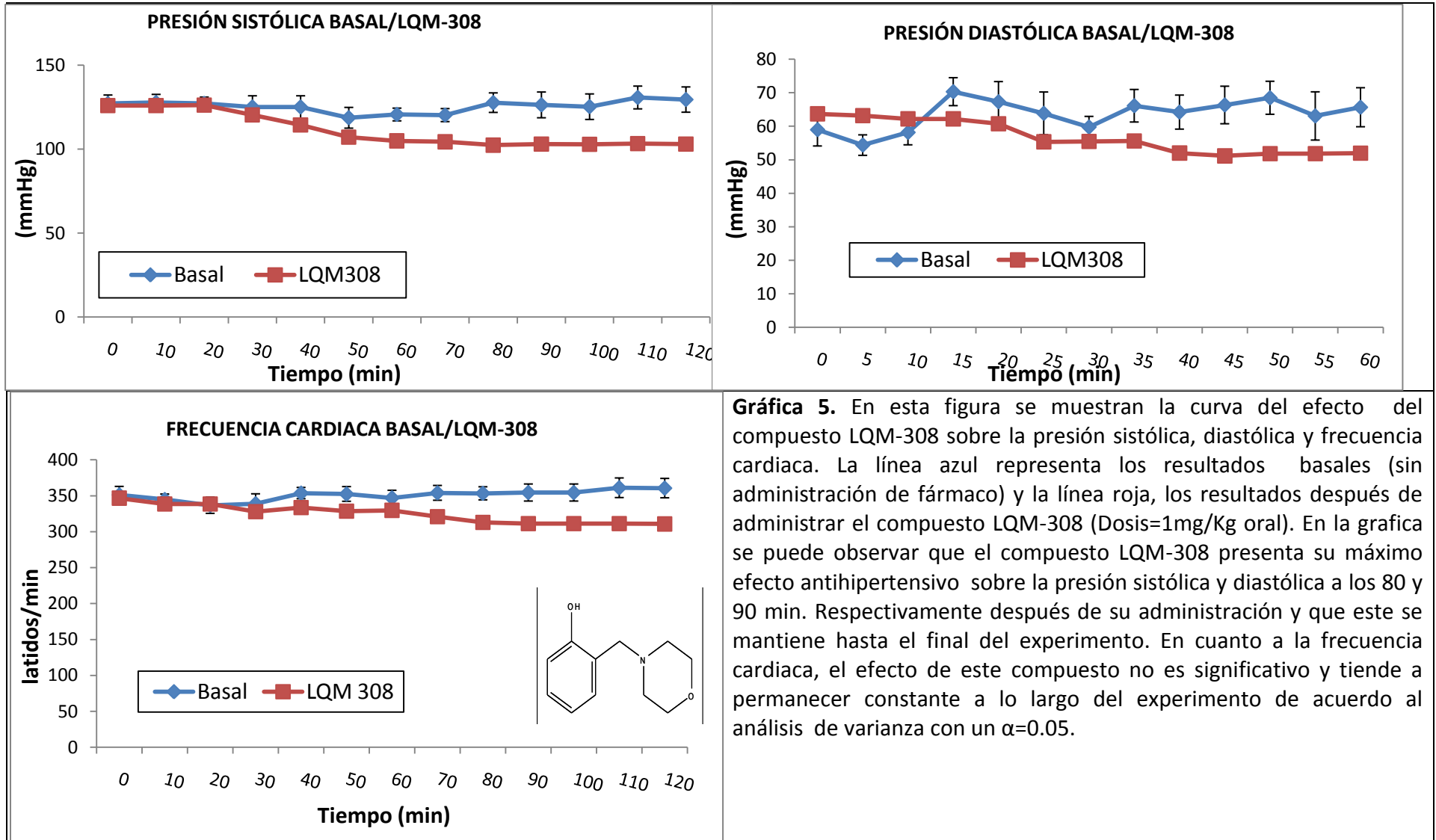


Gráfica 3. En esta figura se muestra la curva del efecto del compuesto LQM-301 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar Captopril (Dosis=1mg/Kg oral). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-301 presenta su máximo efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 100 min. Después de su administración y que este se mantiene hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de este compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante a lo largo del experimento de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

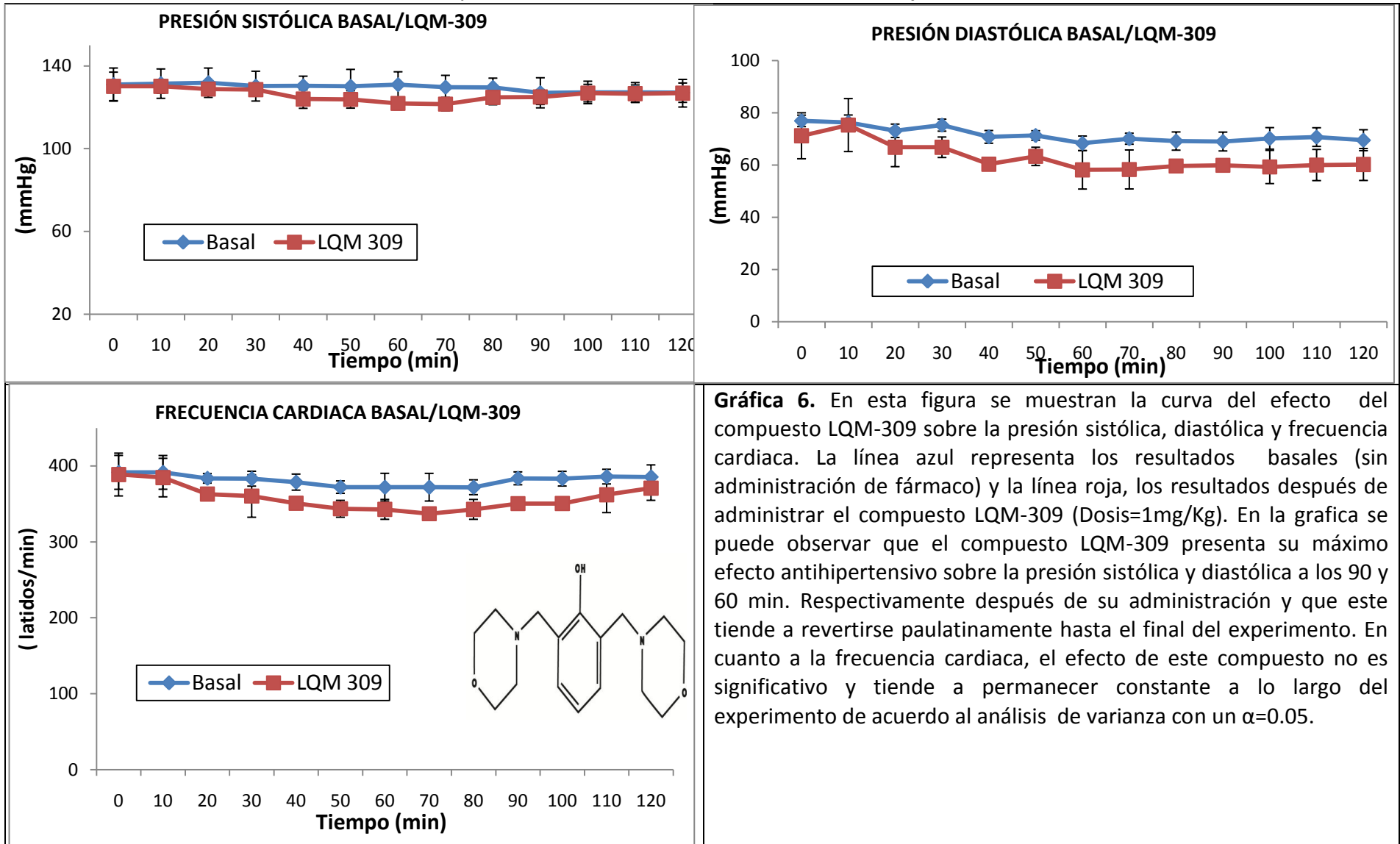
CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-302 EN RATA CONSCIENTE.



CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-308 EN RATA CONSCIENTE.

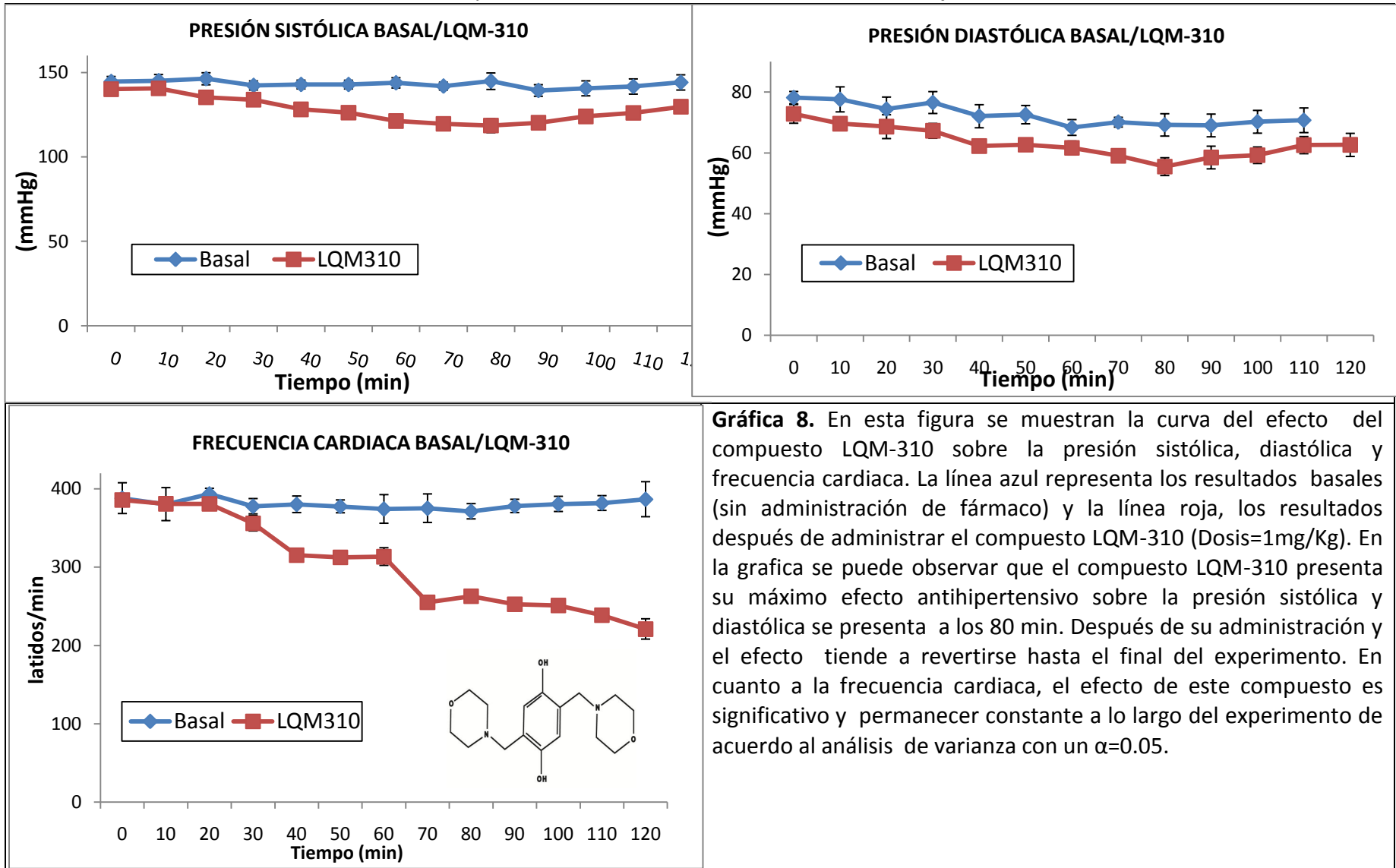


CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-309 EN RATA CONSCIENTE



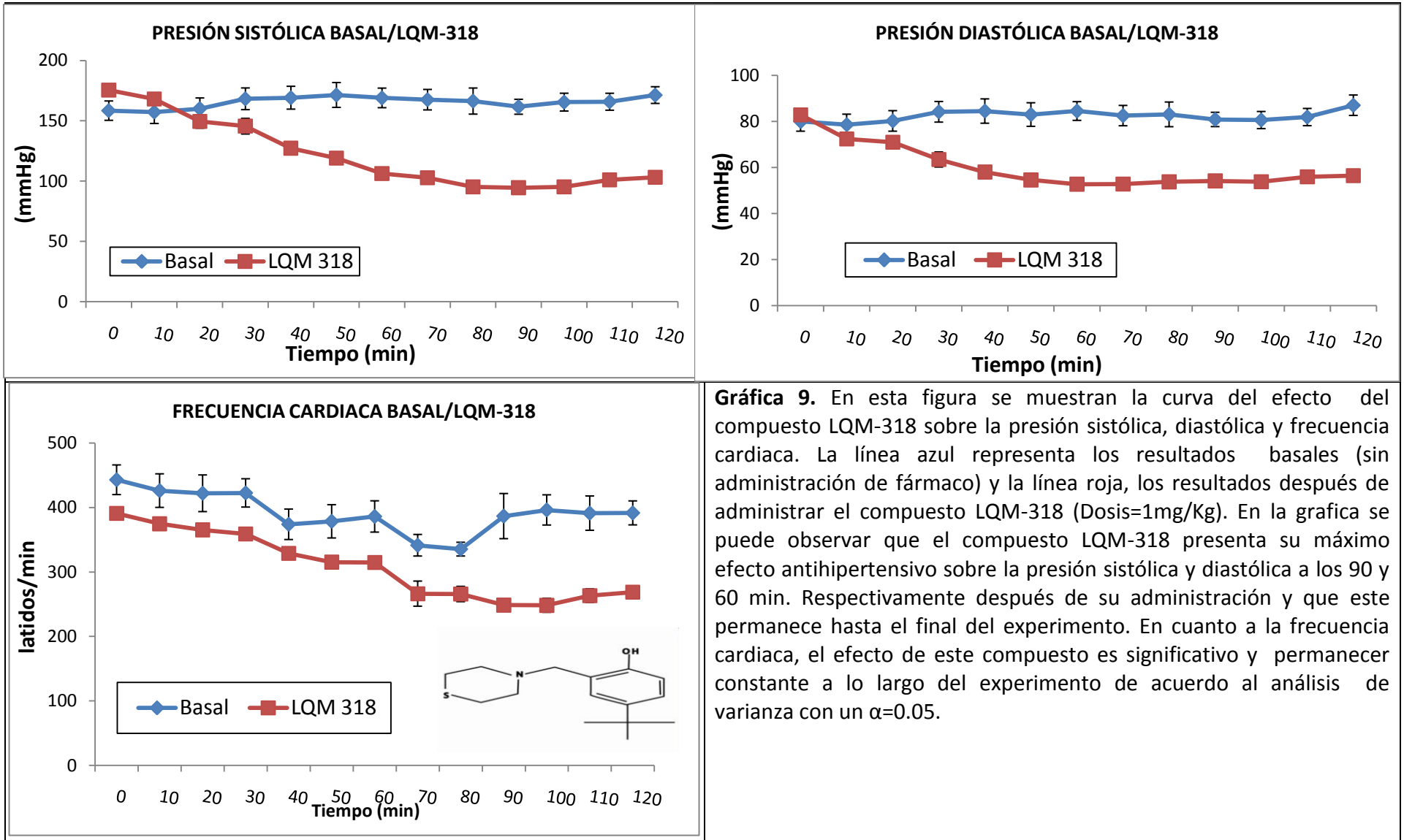
Gráfica 6. En esta figura se muestran la curva del efecto del compuesto LQM-309 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-309 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-309 presenta su máximo efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 90 y 60 min. Respectivamente después de su administración y que este tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de este compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante a lo largo del experimento de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-310 EN RATA CONSCIENTE.

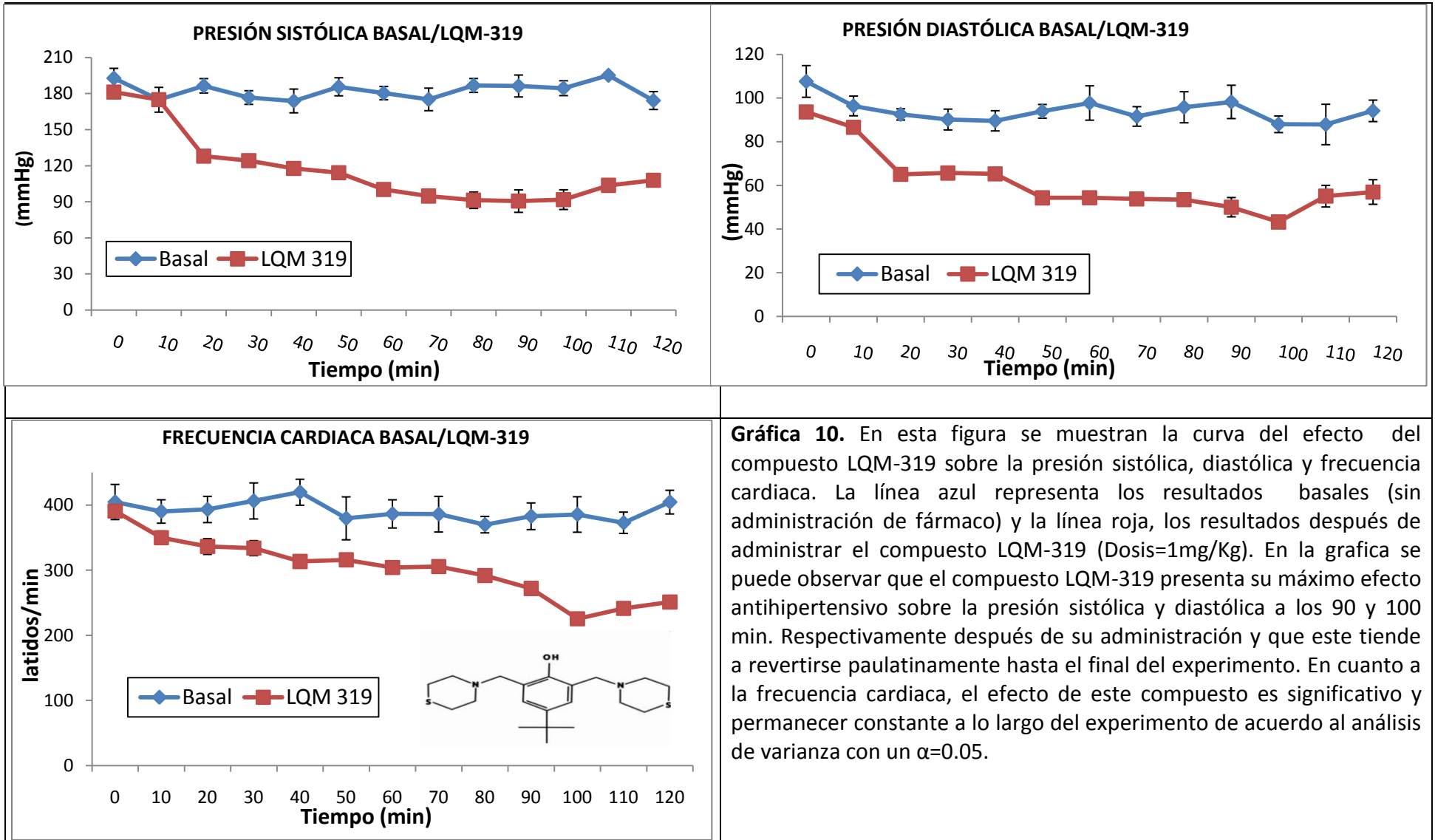


Gráfica 8. En esta figura se muestran la curva del efecto del compuesto LQM-310 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-310 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-310 presenta su máximo efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica se presenta a los 80 min. Después de su administración y el efecto tiende a revertirse hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de este compuesto es significativo y permanecer constante a lo largo del experimento de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-318 EN RATA CONSCIENTE

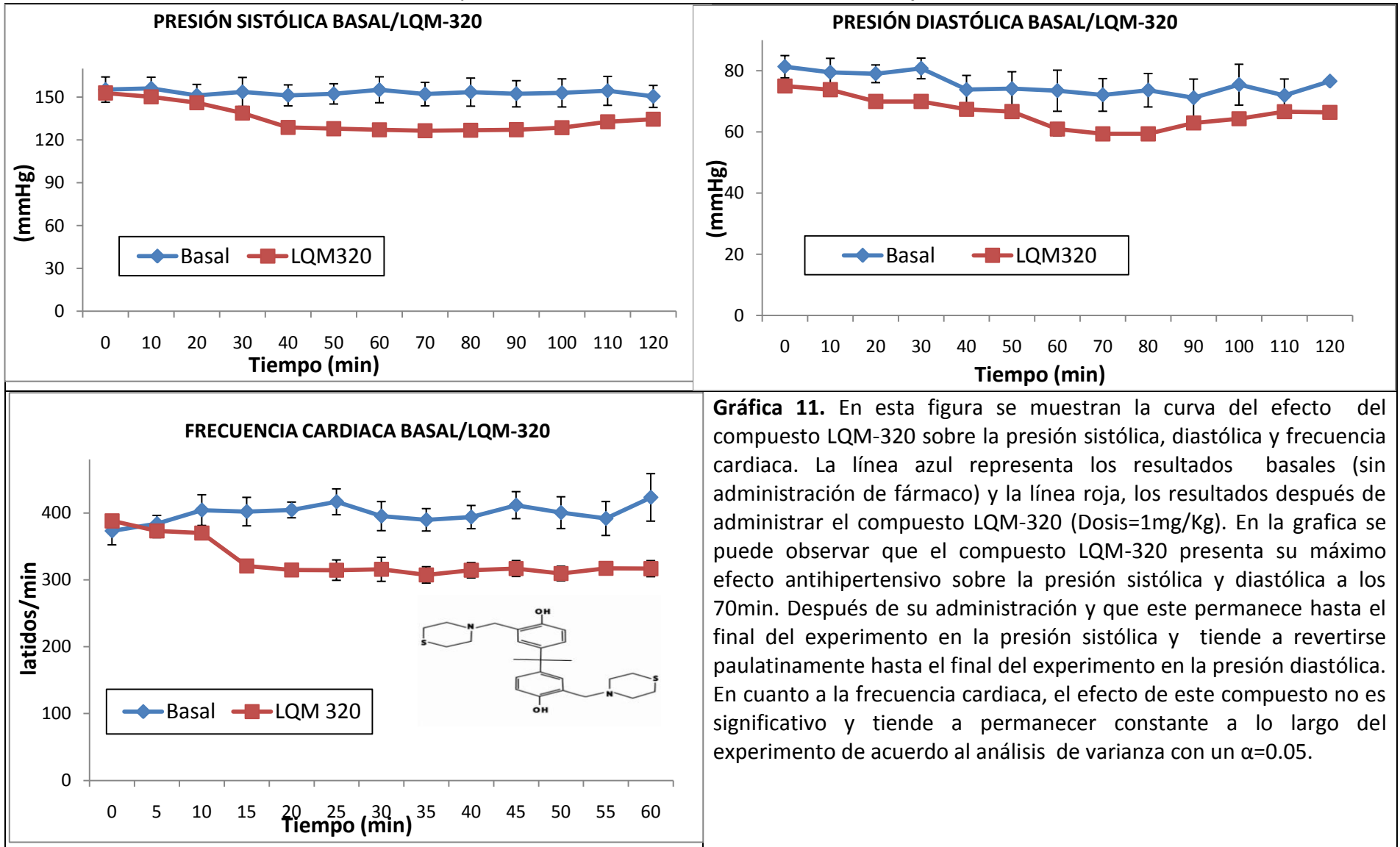


CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-319 EN RATA CONSCIENTE.



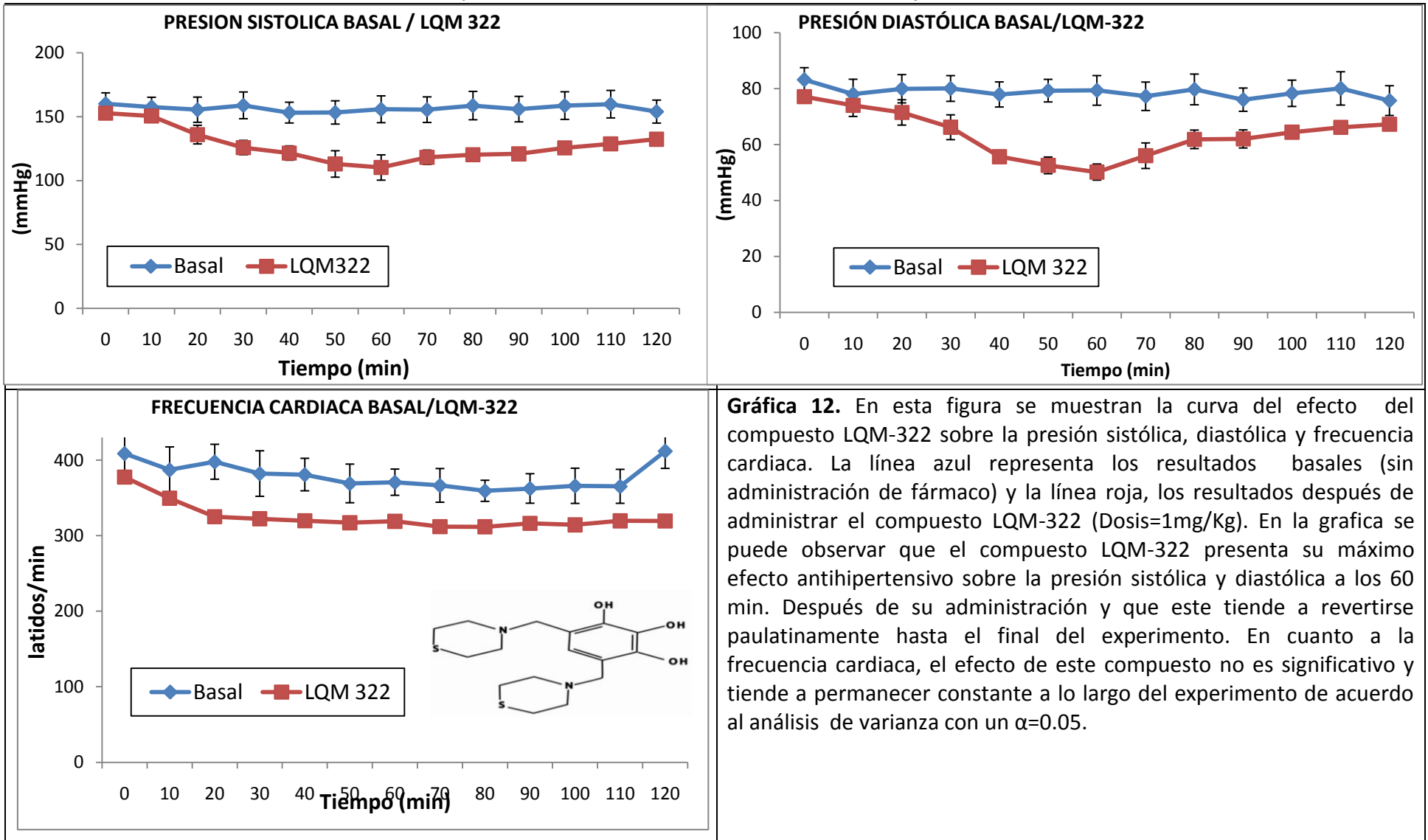
Gráfica 10. En esta figura se muestran la curva del efecto del compuesto LQM-319 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-319 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-319 presenta su máximo efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 90 y 100 min. Respectivamente después de su administración y que este tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de este compuesto es significativo y permanecer constante a lo largo del experimento de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-320 EN RATA CONSCIENTE



Gráfica 11. En esta figura se muestran la curva del efecto del compuesto LQM-320 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-320 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-320 presenta su máximo efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 70min. Después de su administración y que este permanece hasta el final del experimento en la presión sistólica y tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento en la presión diastólica. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de este compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante a lo largo del experimento de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

CURVAS TEMPORALES DE PRESIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDIACA BASAL/LQM-322 EN RATA CONSCIENTE



Gráfica 12. En esta figura se muestran la curva del efecto del compuesto LQM-322 sobre la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. La línea azul representa los resultados basales (sin administración de fármaco) y la línea roja, los resultados después de administrar el compuesto LQM-322 (Dosis=1mg/Kg). En la grafica se puede observar que el compuesto LQM-322 presenta su máximo efecto antihipertensivo sobre la presión sistólica y diastólica a los 60 min. Después de su administración y que este tiende a revertirse paulatinamente hasta el final del experimento. En cuanto a la frecuencia cardiaca, el efecto de este compuesto no es significativo y tiende a permanecer constante a lo largo del experimento de acuerdo al análisis de varianza con un $\alpha=0.05$.

CURVA SOBRE EL EFECTO DE LA SERIE DE COMPUESTOS LQM SOBRE LA PRESIÓN SISTOLICA.

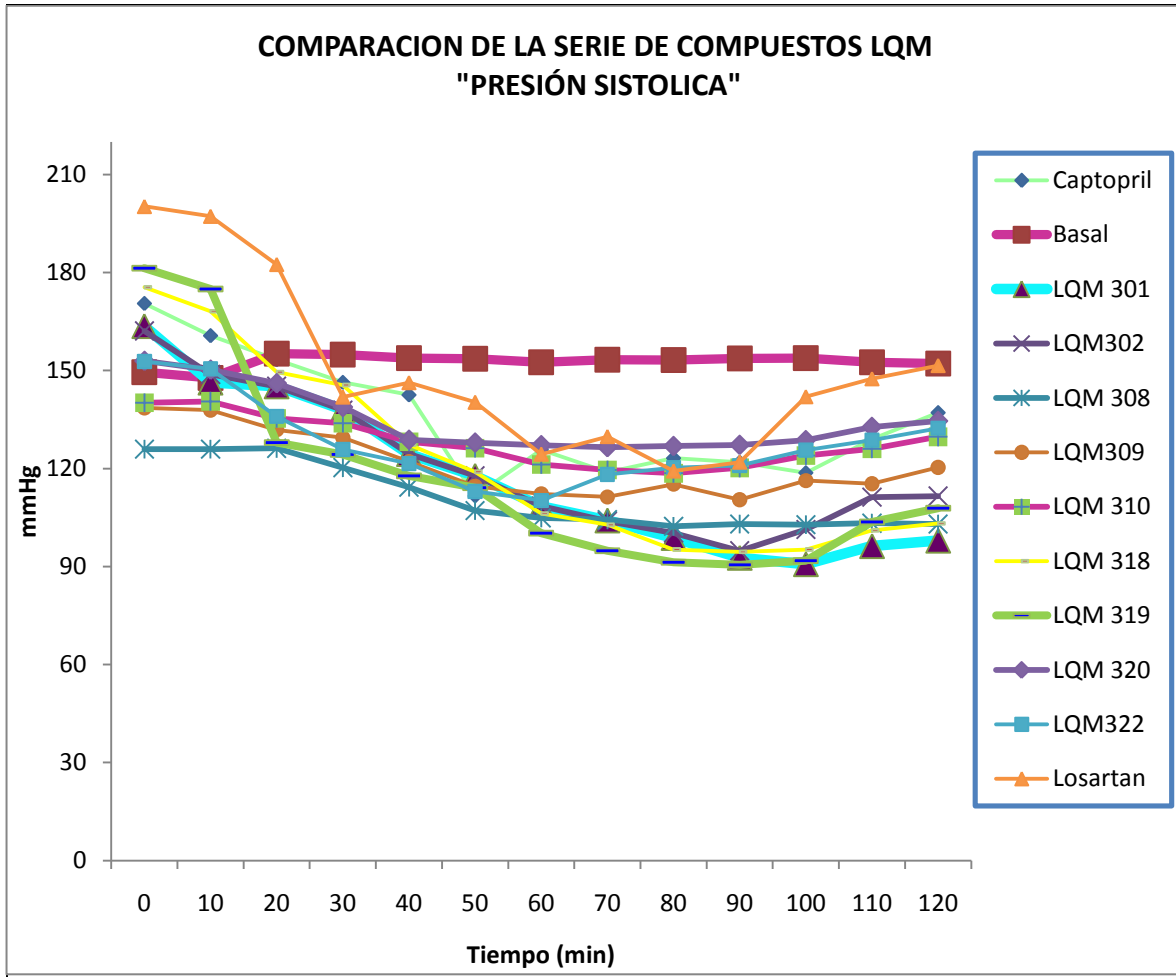


Tabla 13. Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la presión sistólica.

Tipo de compuesto	Compuesto O Fármaco	% Efecto
Morfolínicos	LQM301	100%
Tiomorfolínicos	LQM319	95.37%
Morfolínicos	LQM302	84.58%
Tiomorfolínicos	LQM322	84.47%
Morfolínicos	LQM308	83.03%
Morfolínicos	LQM309	81.59%
Tiomorfolínicos	LQM318	80.15
Morfolínicos	LQM310	72.32%
Tiomorfolínicos	LQM320	68.55%
ARA-II	LOSARTÁN	53.88%
IECA	CAPTOPRIL	52.40%

Eficacia de la serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos, en la presión sistólica a dosis de 1mg/kg. Tomando como referencia un inhibidor de la "ECA" (Captopril) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II "ARA-II" (Losartán)

Grafica 13. En esta figura se muestra las curvas tiempo vs Efecto de la serie de compuestos LQM sobre la presión sistólica, durante la administración de dosis 1mg/kg de cada compuesto.

CURVA SOBRE EL EFECTO DE LA SERIE DE COMPUESTOS LQM SOBRE LA PRESIÓN DIASTOLICA.

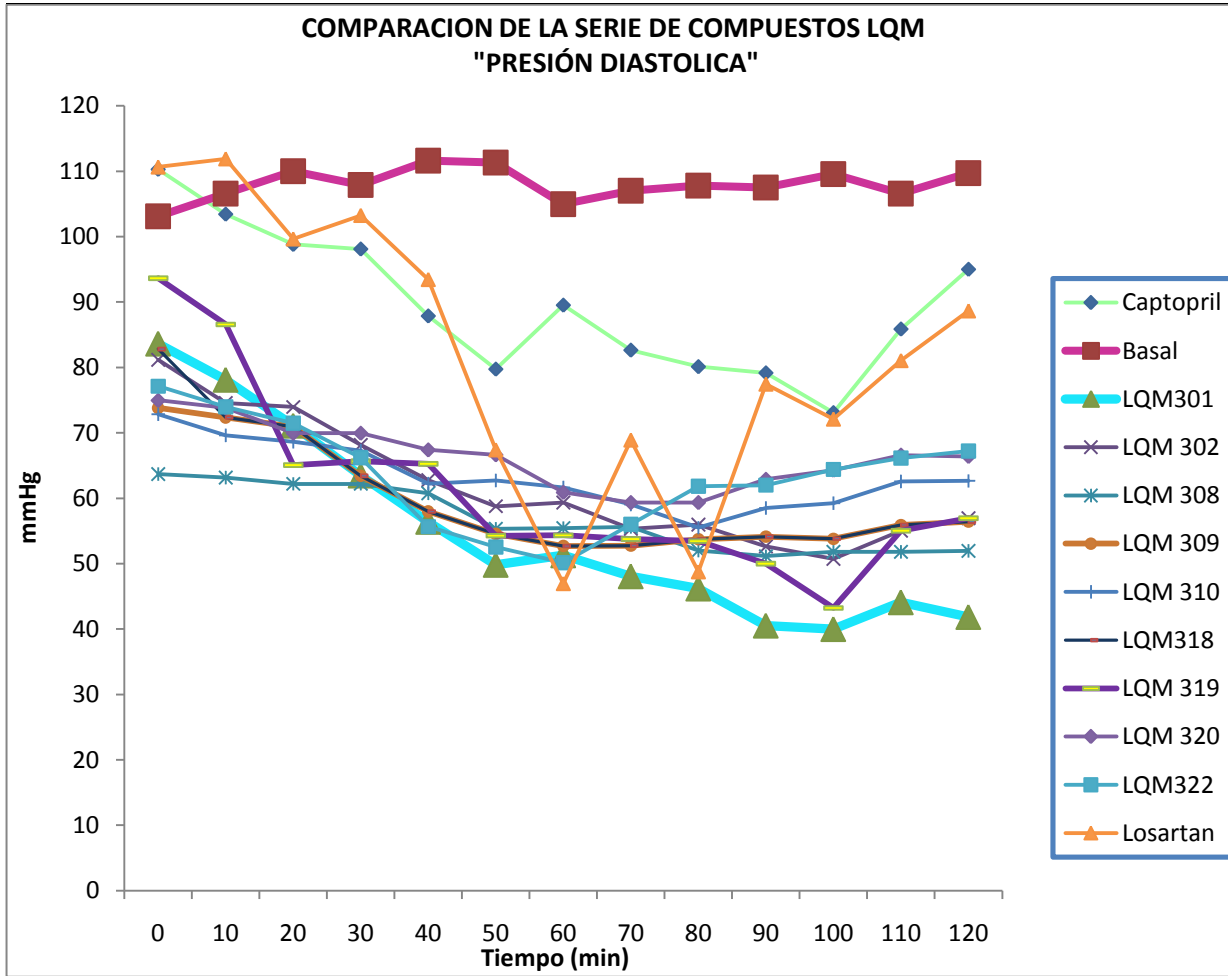


Tabla 14. Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la presión Diastólica.

Tipo de compuesto	Compuesto O Fármaco	% Efecto
Morfolínicos	LQM301	100%
Tiomorfolínicos	LQM319	95.37%
ARA-II	LOSARTÁN	84.97%
Morfolínicos	LQM302	84.58%
Tiomorfolínicos	LQM322	84.47%
Morfolínicos	LQM308	83.03%
Morfolínicos	LQM309	81.59%
Tiomorfolínicos	LQM318	80.15%
Morfolínicos	LQM310	73.32%
Tiomorfolínicos	LQM320	68.55%
IECA	CAPTOPRIL	52.40%

Eficacia de la serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos, en la presión sistólica a dosis de 1mg/kg. Tomando como referencia un inhibidor de la "ECA" (Captopril) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II "ARA-II" (Losartán)

Grafica 14. En esta figura se muestra las curvas tiempo vs Efecto de la serie de compuestos LQM sobre la presión sistólica, durante la administración de dosis 1mg/kg de cada compuesto.

CURVA SOBRE EL EFECTO DE LA SERIE DE COMPUESTOS LQM SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.

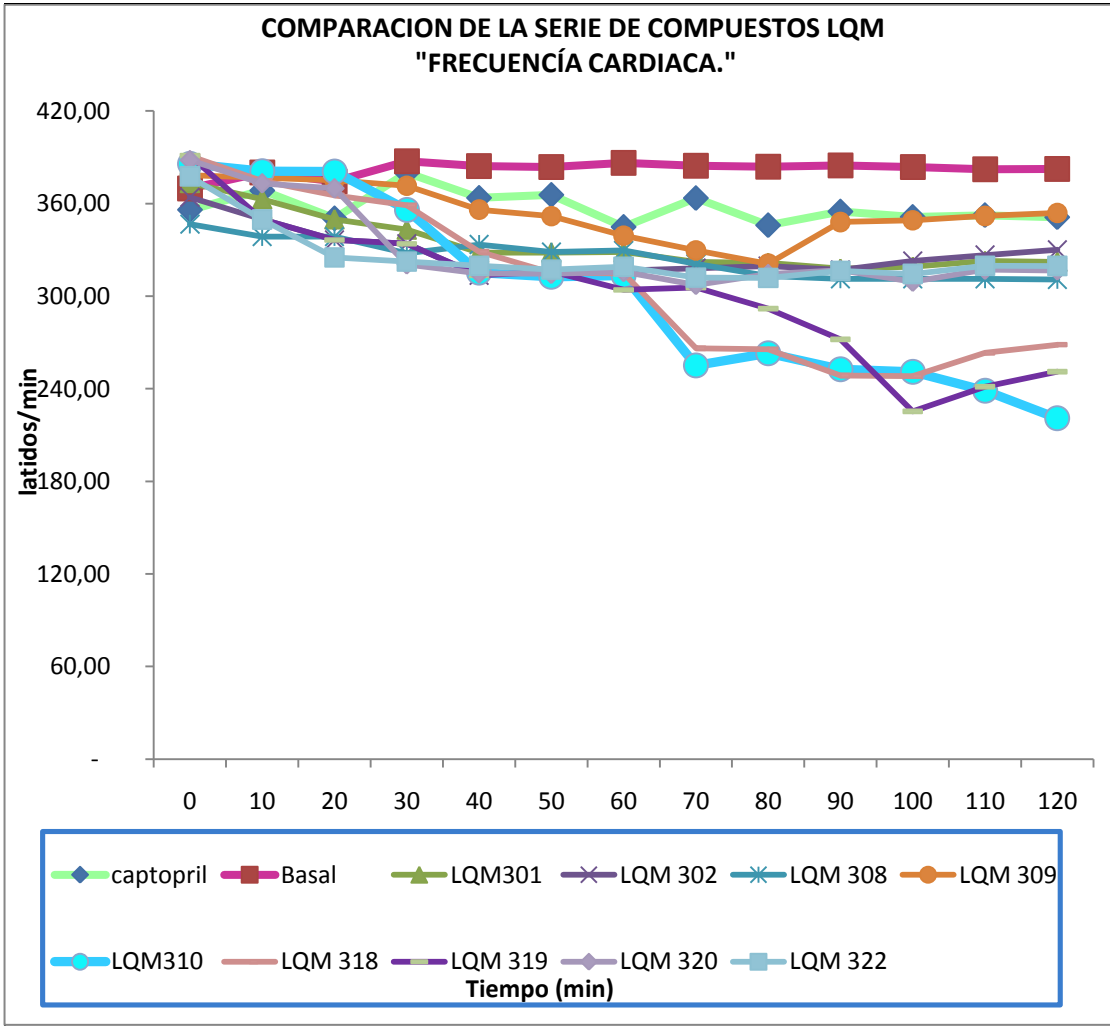


Tabla 15. Comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM en la Frecuencia Cardiaca.

Tipo de compuesto	Compuesto O Fármaco	% Efecto	Decrementos máximos (latidos /min)
Morfolínicos	LQM310	100%	148.97
Tiomorfolínicos	LQM319	97.99%	144.57
Tiomorfolínicos	LQM318	84.23%	131.65
Tiomorfolínicos	LQM320	47.70%	62.52
Morfolínicos	LQM308	45.49%	48.84
Tiomorfolínicos	LQM322	44.77%	57.79
Morfolínicos	LQM302	43.79%	56.39
Morfolínicos	LQM301	41.41%	52.08
Morfolínicos	LQM309	38.96%	48.84
ARA-II	LOSARTÁN	27.23%	29.93
IECA	CAPTOPRIL	25.64%	25.01

Eficacia de la serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos, en la presión sistólica a dosis de 1mg/kg. Tomando como referencia un inhibidor de la “ECA” (Captopril) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II “ARA-II” (Losartán)

Grafica 15. En esta figura se muestra las curvas tiempo vs Efecto de la serie de compuestos LQM sobre la presión sistólica, durante la administración de dosis 1mg/kg de cada compuesto.

7.0 Análisis de Resultados

Los estudios epidemiológicos han asociado los niveles de presión sanguínea con diferentes factores como edad, género, raza, estado socio-económico. Causas previas al desarrollo de hipertensión: es la nutrición, consumo de alcohol, actividad física y exposición a varios agentes ambientales, hoy en día existe una gran preocupación sobre la relación de riesgo entre presión sanguínea alta y varios desórdenes que incluyen enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca e insuficiencia renal.⁽³⁵⁾

Actualmente se informan prevalencias elevadas en el mundo, y en México se considera un problema de salud pública que afecta principalmente a la población en edad productiva.

Se calcula que existen 17 millones de pacientes hipertensos entre los 20 y 69 años de edad, se estima que en 2007 el costo de atención por Hipertensión Arterial en las instituciones del sector salud fue de 2 486 145.132 millones de dólares, lo que afecta no solo el presupuesto de salud sino también la economía de los países, por lo que resulta paradójico que no se realicen de manera cotidiana medidas preventivas como modificar los factores de riesgo y el estilo de vida en el paciente hipertenso para prevenir las lesiones a órganos blanco y sus consecuencias económicas.⁽³⁵⁾

El diagnóstico de hipertensión arterial ha estado basado en la demostración de una presión arterial por encima de un determinado rango, sin embargo, aunque esta medida identifica a pacientes con un riesgo superior de accidentes cardiovasculares, un enfoque más moderno debería contemplar la anomalía cardiovascular resultante de la hipertensión arterial y en base a ello establecer un pronóstico y un tratamiento más exacto. Por tanto, el enfoque del tratamiento de la hipertensión arterial debe dirigirse a descender una cifra anormalmente elevada de hipertensión arterial, pero entendiendo que la enfermedad representa una anomalía vascular y que el objetivo final es prevenir las complicaciones cardiovasculares y no sólo descender la tensión arterial.

Los fármacos antihipertensivos que existen hoy en día y que conforman la terapia habitual; son fármacos desarrollados en el extranjero para una población con una idiosincrasia completamente diferente a la de la población mexicana, tanto en

costumbres, alimentación, ritmo de vida y hábitos en general, por lo cual en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en la Unidad de Estudios de Posgrado, en el Laboratorio de Química Medicinal Y Farmacología del Miocardio han sintetizado una serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados de la changrolina ⁽³⁰⁾ que presenten mayor efecto antihipertensivos, menos efectos adversos y que podrían ser de bajo costo, creados por y para la población mexicana.

Esto fue evaluado en el **Laboratorio de Farmacología del Miocardio** a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar, donde se ha desarrollado un método para evaluar dicho efecto en rata consiente.

A pesar de que existen una gran variedad de fármacos que son antihipertensivos, aún hoy en día, padecer de complicaciones cardiovasculares debido al incremento de las cifras de presión arterial es una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en nuestra población, una de las observaciones obtenidas por el modelo experimental fue que tanto el Losartán como el Captopril reducen la presión arterial sistólica como la presión diastólica pero su efecto en el decremento de las presiones no permanece constante, lo que sugiere que es necesario que los valores de la presión se mantengan constantes como es el caso de la mayoría de la serie de los compuestos LQM 300's que presentaron efecto antihipertensivos, porque al no fluctuar la presión no se corre el riesgo de una alza súbita de la presión arterial. Además es necesario que estos fármacos desarrollados en México se prueben en la población mexicana, ya que la mayoría de los fármacos antihipertensivos utilizados en México se han evaluados biológicamente en otros países con entornos culturales diferentes donde el patrón de cumplimiento de tratamiento, la percepción de la enfermedad y la posibilidad de prevenir las complicaciones, son comprendidos y valorados de distinta manera.

Todos los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos evaluados en este trabajo provocan cierto descenso de la presión arterial en distinto grado, este efecto antihipertensivos se determino comparación del porcentaje de efecto de la serie LQM (Tabla 13, Tabla 14, Tabla 15) de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca de cada uno de los compuestos de la serie LQM-300's así como de los controles (Captopril y Losartán).

Se observó claramente que el compuesto Morfolínicos LQM 301 tanto en presión sistólica y presión diastólica, presenta un mayor efecto antihipertensivo en comparación de todos los compuestos evaluados así como los controles , ya que el porcentaje de efecto es mayor a todos los demás compuestos de la serie LQM-300's, incluyendo a los controles (Captopril y Losartán). También podemos observar que el efecto es casi inmediato, permitiendo un control mas certero para la terapia del paciente hipertenso y manteniendo se constante.

Al a ser una comparación con el captopril que presenta un efecto inmediato pero no se mantiene constante; a diferencia que el compuesto morfolínicos LQM 301 presentando efecto inmediato y mantiene constante, será una mejor opción.

La comparación con el Losartán que presenta también efecto inmediato pero no se mantiene constante; a diferencia que el compuesto morfolínicos LQM 301 presentando efecto inmediato y mantiene constante, siendo una mejor opción.

El compuesto tiomorfolínico LQM 319 es uno más de la serie que presenta un buen efecto, su porcentaje de efecto es 95.3% tanto en presión sistólica y presión diastólica durante la evaluación su efecto también fue inmediato y se mantuvo constante.

Es importante considerar que los fármacos antihipertensivos no disminuyen considerablemente la frecuencia cardiaca esto se puede observar en la tabla 15 como es el caso del Captopril, Losartán ,LQM-309, LQM-301,LQM-302,LQM-322, y LQM-308 ,los cuales disminuyeron este parámetro de 25 a 48 latidos /min. Mientras que los compuestos LQM-320, LQM-318, LQM-319 y LQM-310 disminuyeron la frecuencia cardiaca entre 62 y 148 latidos /min, este efecto es de esperarse ya que estos compuestos se derivan de una molécula que inicialmente presentó efecto antiarrítmico, lo que se ve reflejado en la disminución del ritmo cardiaco.

Se pretende que los compuestos LQM300s que muestren una disminución significativa de la frecuencia cardiaca serán propuestos para ser evaluados en un modelo experimental de arritmias cardiacas con la finalidad de saber si son capaces de revertir el ritmo cardiaco irregular a regular, esto por sus antecedentes.

Se proyecta que se haga una recolección de todos los compuestos LQM300 usados en el **Laboratorio de Farmacología del Miocardio** a cargo de la Doctora Luisa Martínez Aguilar para saber cuál es el que tiene un mayor efecto antihipertensivo y antiarrítmico.

8.0. Conclusiones

Se evaluó la actividad farmacológica de los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM308, LQM309, LQM310) y Tiomorfolínicos (LQM318, LQM319, LQM320,LQM322) en rata hipertensa espontánea en el modelo de rata consciente, mediante la determinación de curvas temporales de presión arterial versus tiempo, confirmando el efecto antihipertensivo presentado por estos compuestos en el modelo de rata anestesiada.

Se dominó el uso del equipo SIEVART-I SPAM determinando la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en rata hipertensa espontánea, para la determinación del efecto farmacológico de la serie de compuestos LQM-300's así como de los controles positivos (Captopril y Losartán).

Se comparó la respuesta sobre la disminución de la presión sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca entre cada uno de los compuestos de la serie LQM-300's así como para los controles positivos Captopril y Losartán, los resultados fueron los siguientes:

En la **presión sistólica**: LQM-301>LQM-319>LQM-302>LQM-322>LQM-308>LQM-309>LQM-318>LQM-310>LQM-320>LQM-320> LOSARTÁN>Captopril

En la **presión diastólica**: LQM-301>LQM-319>LOSARTÁN>LQM-302>LQM-322>LQM-308>LQM-309>LQM-318>LQM-310>LQM-320> Captopril

En la **frecuencia cardiaca**: LQM-310>LQM-319>LQM-318>LQM-320>LQM-308>LQM-322>LQM-302>LQM-301>LQM-309> LOSARTÁN>Captopril.

9.0 Referencias.

- 1.- ABELLÁN, José. 2003. "Dicen que soy Hipertenso". Editorial Aran. España. P.p 1-26,27-52
- 2.- GUYTON. A. 1984. "Fisiología humana". Editorial Interamericana .México D.F. P.p 118-120.
- 3.- BOTEY, A; Revert, L; Farreras; Rozman. 1996. "Tratado de medicina interna". 14ª ed. Editorial Mosby-Doyma. Barcelona. P.p 20-26
- 4.- CEBOLLAS, Rafael. 2004. "Actualizaciones en el control y toma de decisiones clínicas en la hipertensión Arterial." 3 ed. Editorial Formación Alcala. P.p 15, 43, 65-69
- 5.- DURAN, Aquiles. 2005 "Definición, clasificación, epidemiología, estratificación del riesgo, prevención primaria." Revista Mexicana de Cardiología. 1. (Ene-Marz). 13-18, 29-36
- 6.- FLÓREZ, Jesús. 2003. "Farmacología Humana". 4ed. Editorial Masson doyma. México. P.p 671-683
- 7.- G ,Cesar. Vargas , Calvo. 1999. "La atención del paciente con hipertensión Arterial". Editorial Albina. México. P.p 77-89
- 8.- GUTIÉRREZ, Álvarez; Antonio Ariel; Eyder G; Hernández Correa; 2000 Tratamiento inicial de la Hipertensión arterial. Revista de Ciencias Médicas La Habana. p.p 78-95
- 9.- HERRERA, Patricia; Barrientos Tomás. 2008. "Anatomía Integral". Editorial Trillas. P.p 645-654,703-719
- 10.-H, Michael. 2003. " Histología texto y atlas a color". 3ed. Editorial Panamericana. Madrid España. P.p 300-317
- 11.- KAPLAN, Norman. 2011 "Hipertensión clínica". 10ed. Editorial lippincott. España. P.p 67-92

-
-
- 12.-** KATZUNG, Bertram. 2007. "Farmacología Básica y Clínica" 10ed. Editorial Manual Moderno, México P.p 181-187
- 13.-** DW, Kaufman.200 "Epidemiological assessment of drug-induced disease". The Lancet P.p 1-5
- 14.-** LAPORTE JR. 1993. "Principios Básicos de Investigación Clínica". Zeneca. Barcelona p.p13-15
- 15.-** LARA Agustín. 2006. "Programa de acción: para enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión arterial" Secretaria de Salud de México, 1ed, 2006, p.p 20-35
- 16.-**H, Lionel . 2002 " Fármacos en Cardiología". 5ed. Editorial McGraw-Hill interamericana, México, P.p 274-341
- 17.-** M, Alcasena. 2009. "Hipertensión arterial sistémica: Fisiopatología , Servicio de Cardiología" Hospital de Navarra. Pamplona. Volumen 21 P.p 45-89
- 18.-** M, Juan. 1992. "Departamento Internacional de Farmacovigilancia". Glaxo Group Madrid. Churchill Livingstone. P.p, 89-138.
- 19.-** L, Matos. 1995. "Farmacoepidemiología, ensayos clínicos, farmacovigilancia, estudios de utilización de medicamentos". Santiago de Compostela, Xunta de Galicia, P.p.266.
- 20.-** BENOWITZ, Neal .2009. "Agentes antihipertensivos" P.p1-19
- 21.-** Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-009, para la prevención, detección diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.
- 22.-** Ocón, Joan. 2010, "Aspectos individualizados de la hipertensión arterial". Editorial Ergon .Madrid España. P.p 181-196
- 23.-** PADILLA, Sandra. "Boletín Epidemiológico Hipertensión Arterial México", Numero 23, volumen 28, Semana 23, 5-11 de junio del 2011.P.p 25-32

-
-
- 24.- PASSALACQUA, Walter. 2006. "Hipertensión Arterial: Manejo Actual y Riesgos (I) Epidemiología y Desafíos". Medwave. Año VI, No. 1, p.p55-68
- 25.- RAMIRO. A "El sistema renina angiotensina aldosterona en hipertensión arterial" MEDISAN 1998 .p.p1-9
- 26.- Definición clasificación (adultos), epidemiología, estratificación del riesgo, prevención primaria. Revista mexicana de cardiología Número 1.Volumen 16. 2005 P.p 1-6
- 27.- MARTIN, Rosas. 2008. "Guía clínica para la detección, prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial sistémicas México". Vol 78 P.p 134-45
- 28.- MARTIN, Rosas. 2004. "Hipertensión arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento" 2008, Vol 74. P.p 25-62
- 29.- Tesis Q.F.B. 2005, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Salas Roberto Francisco. "Determinación del efecto adverso hipotensor de los compuestos LQM-501 y LQM-502 en el modelo de rata consiente".
- 30.- Santiago Valencia G, Hernández Cruz A, López Jiménez NI, Torres Castañeda LA,* Martínez Aguilar L. **Ángeles Anguiano E. "Determinación del efecto temporal hipotensor de los compuestos morfólinicos y tiomorfólinicos en rata hipertensa espontánea". *Laboratorio Farmacología del miocardio y **Laboratorio de Química Medicinal y Teórica, Unidad de Posgrado de la FES Cuautitlán-UNAM. Cartel presentado en el Congreso de Química 28 Septiembre 2006.
- 31.- T, John. 2006. "Netter Anatomía Clínica" editorial Sevier. Barcelona España. P.p 20-26
- 32.- T, Chapuis. 2006. "Hipertensión arterial: diagnóstico y tratamiento". Enlaces médicos No. 3. p.p61-83
- 33.-TREJO, Caso. 2009. "Fundamentos de Farmacología". México, Trillas, p.p 671-673
- 34.- http://texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/hbp_span.cfm

- 35.-** www.galenusrevista.com/hipertension-arterial-un-reto)
- 36.-** www.monografias.com/trabajos19/hipertension-arterial/hipertension
- 37.-** www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/8672.htm
- 38.-** <http://elcuerpohumanoen.blogspot.com/2011/02/caracteristicas-del-corazon.html>
- 39.**http://213.0.8.18/portal/Educantabria/ContenidosEducativosDigitales/Primaria/Cono_3_ciclo/CONTENIDOS/CUERPO%20HUMANO/DEFINITIVO%20CIRCULATORIO/publicar/pag_e3.html
- 40.-**<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple2a.html>
- 41.-**<http://medic-aquiles1024.blogspot.com/2011/07/sistema-renina-angiotensina-aldosterona.html>
- 42.-** rodolfocastano@yahoo.com.mx
- 43.-** www.scc.org.co, p.p 195-199
- 44.-**<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple9a.html>

Anexo 1

Análisis Estadístico para cada Compuesto de la serie LQM.

Para conocer el grado de significancia del efecto antihipertensivos de la serie de compuestos **morfolínicos** (LQM 301, 302, 308, 309, 310) y **tiomorfolínicos** (318, 319, 320 y 322) mediante el modelo de rata consiente, se plantea la siguiente hipótesis:

H_0 : El valor de las medias basales son iguales a las medias del efecto.

H_a : por lo menos un par de medias son diferentes.

Se realizó un análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo.

Se evaluó una $n=5$ con un nivel de significancia del 95%, considerando entonces que:

Si $F_{exp} < F_{tab}$ = Se acepta H_0

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

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM301 Presión Sistólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	274.8	137.4	141.12
20	2	288.4	144.2	544.5
30	2	283.1	141.55	471.245
40	2	254.6	127.3	112.5
50	2	243.8	121.9	36.98
60	2	227.3	113.65	0.245
70	2	228.6	114.3	0.5
80	2	218.2	109.1	2
90	2	210.2	105.1	3.92
100	2	206.5	103.25	18.605
110	2	199.7	99.85	0.045
120	2	201.7	100.85	1.445
Presión Basal	12	1460	121.666667	419.100606
Presión Efecto	12	1376.9	114.741667	191.922652

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	5675.88458	11	515.989508	5.42953959	0.004601241	2.81793047
Columnas	287.73375	1	287.73375	3.02770069	0.109717492	4.84433567
Error	1045.37125	11	95.03375			
Total	7008.98958	23				

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	151.8	75.9	4.5
20	2	133.3	66.65	146.205
30	2	121.2	60.6	44.18
40	2	109.4	54.7	0.5
50	2	97.5	48.75	9.245
60	2	89.6	44.8	12.5
70	2	89.7	44.85	0.245
80	2	89.7	44.85	21.125
90	2	77.3	38.65	2.645
100	2	75.7	37.85	7.605
110	2	69.4	34.7	2
120	2	72.4	36.2	0.5
Presión Basal	12	607.9	50.6583333	216.086288
Presión Efecto	12	569.1	47.425	138.158409

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM301 Presión Diastólica

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	de Grados libertad	de Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	3708.16833	11	337.106212	19.6695458	1.1637E-05	2.81793047
Columnas	62.7266667	1	62.7266667	3.65998904	0.08210672	4.84433567
Error	188.523333	11	17.1384848			
Total	3959.41833	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM301 Frecuencia Cardiaca.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	151.8	75.9	4.5
20	2	133.3	66.65	146.205
30	2	121.2	60.6	44.18
40	2	109.4	54.7	0.5
50	2	97.5	48.75	9.245
60	2	89.6	44.8	12.5
70	2	89.7	44.85	0.245
80	2	89.7	44.85	21.125
90	2	77.3	38.65	2.645
100	2	75.7	37.85	7.605
110	2	69.4	34.7	2
120	2	72.4	36.2	0.5
Presión Basal	12	607.9	50.6583333	216.086288
Presión Efecto	12	569.1	47.425	138.158409

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	de Grados libertad	de Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	3708.16833	11	337.106212	19.6695458	1.1637E-05	2.81793047
Columnas	62.7266667	1	62.7266667	3.65998904	0.08210672	4.84433567
Error	188.523333	11	17.1384848			
Total	3959.41833	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM302 Presión Sistólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	284.8	142.4	359.12
20	2	288.4	144.2	544.5
30	2	282.6	141.3	456.02
40	2	254.6	127.3	112.5
50	2	243.8	121.9	36.98
60	2	227.3	113.65	0.245
70	2	227.8	113.9	0.02
80	2	224.2	112.1	0.08
90	2	220.8	110.4	0.32
100	2	248.8	124.4	28.88
110	2	259.6	129.8	32
120	2	265.7	132.85	18.605
Presión Basal	12	1554.6	129.55	270.560909
Presión Efecto	12	1473.8	122.816667	149.517879

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	de Grados libertad	de Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	3303.62333	11	300.329394	2.50798258	0.07131297	2.81793047
Columnas	272.026667	1	272.026667	2.27163293	0.15993002	4.84433567
Error	1317.24333	11	119.749394			
Total	4892.89333	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM302 Presión Diastólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	147.6	73.8	8
20	2	144.7	72.35	4.205
30	2	139.9	69.95	6.125
40	2	134.8	67.4	4.5
50	2	133.3	66.65	7.605
60	2	121.8	60.9	27.38
70	2	118.7	59.35	25.205
80	2	128.7	64.35	4.205
90	2	125.8	62.9	32
100	2	118.6	59.3	115.52
110	2	123.2	61.6	92.48
120	2	132.8	66.4	12.5
Presión Basal	12	816.3	68.025	11.8093182
Presión Efecto	12	753.6	62.8	51.8163636

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	de Grados libertad	de Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	523.96125	11	47.6328409	2.97838521	0.04190279	2.81793047
Columnas	163.80375	1	163.80375	10.2423172	0.00844923	4.84433567
Error	175.92125	11	15.9928409			
Total	863.68625	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM302 Frecuencia Cardiaca.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	694.37	347.185	19.15805
20	2	641.22	320.61	50
30	2	629.43	314.715	41.86125
40	2	628.97	314.485	42.96645
50	2	631.41	315.705	11.66445
60	2	614.7	307.35	25.0632
70	2	628.66	314.33	30.1088
80	2	633.73	316.865	4.96125
90	2	618.78	309.39	11.52
100	2	634.29	317.145	15.18005
110	2	633.4	316.7	8
120	2	634.7	317.35	4.205
Presión Basal	12	3839.15	319.929167	100.007008
Presión Efecto	12	3784.51	315.375833	111.055117

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	de Grados libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2181.39195	11	198.308359	15.5490032	3.768E-05	2.81793047
Columnas	124.397067	1	124.397067	9.75375118	0.00969624	4.84433567
Error	140.291433	11	12.7537667			
Total	2446.08045	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM308 Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	242.4	121.2	0.98
20	2	243.8	121.9	3.92
30	2	228	114	35.28
40	2	228.3	114.15	37.845
50	2	214.9	107.45	8.405
60	2	210.8	105.4	0.02
70	2	211.2	105.6	0.5
80	2	203.2	101.6	0.5
90	2	205.3	102.65	0.845
100	2	206.2	103.1	0.08
110	2	206.8	103.4	0.5
120	2	205.9	102.95	0.005
Presión Basal	12	1310.6	109.216667	61.3433333
Presión Efecto	12	1296.2	108.016667	53.1851515

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	de Grados libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1179.57333	11	107.233939	14.700565	4.9677E-05	2.81793047
Columnas	8.64	1	8.64	1.18444666	0.29972268	4.84433567
Error	80.24	11	7.29454545			
Total	1268.45333	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM308 Presión Diastólica.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	126.3	63.15	9.245
20	2	133	66.5	9.68
30	2	124.4	62.2	1.62
40	2	121.5	60.75	2.645
50	2	110.7	55.35	1.805
60	2	110.9	55.45	19.845
70	2	111.2	55.6	21.78
80	2	104	52	1.28
90	2	102.3	51.15	0.245
100	2	103.6	51.8	4.5
110	2	103.6	51.8	0.98
120	2	103.9	51.95	0.045
Presión Basal	12	668.1	55.675	32.6220455
Presión Efecto	12	687.3	57.275	29.3620455

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	623.515	11	56.6831818	10.6931058	0.00023003	2.81793047
Columnas	15.36	1	15.36	2.89761619	0.1167664	4.84433567
Error	58.31	11	5.30090909			
Total	697.185	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM308 Frecuencia Cardiaca.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	242.4	121.2	0.98
20	2	243.8	121.9	3.92
30	2	228	114	35.28
40	2	228.3	114.15	37.845
50	2	214.9	107.45	8.405
60	2	210.8	105.4	0.02
70	2	211.2	105.6	0.5
80	2	203.2	101.6	0.5
90	2	205.3	102.65	0.845
100	2	206.2	103.1	0.08
110	2	206.8	103.4	0.5
120	2	205.9	102.95	0.005
Presión Basal	12	1310.6	109.216667	61.3433333
Presión Efecto	12	1296.2	108.016667	53.1851515

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1179.57333	11	107.233939	14.700565	4.9677E-05	2.81793047
Columnas	8.64	1	8.64	1.18444666	0.29972268	4.84433567
Error	80.24	11	7.29454545			
Total	1268.45333	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM309 Presión Sistólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	269.6	134.8	0.72
20	2	257.7	128.85	4.205
30	2	257.1	128.55	4.805
40	2	248	124	79.38
50	2	237.7	118.85	1.805
60	2	233.8	116.9	0.98
70	2	233.1	116.55	0.245
80	2	239.6	119.8	0
90	2	230	115	48.02
100	2	243.8	121.9	2
110	2	243.2	121.6	2
120	2	246.7	123.35	17.405
Presión Basal	12	1480	123.333333	54.5315152
Presión Efecto	12	1460.3	121.691667	27.0462879

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	751.96125	11	68.3601136	5.17186564	0.00560227	2.81793047
Columnas	16.1704167	1	16.1704167	1.22339209	0.29229925	4.84433567
Error	145.394583	11	13.2176894			
Total	913.52625	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM309 Presión Diastólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	144.7	72.35	3.645
20	2	142.4	71.2	12.5
30	2	133.7	66.85	61.605
40	2	120.7	60.35	4.805
50	2	110.7	55.35	17.405
60	2	106.4	53.2	58.32
70	2	105	52.5	44.18
80	2	109.4	54.7	27.38
90	2	109.9	54.95	23.805
100	2	108.6	54.3	32
110	2	110.1	55.05	23.805
120	2	110.5	55.25	26.645
Presión Basal	12	696.9	58.075	98.3529545
Presión Efecto	12	715.2	59.6	33.8509091

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1132.10125	11	102.918295	3.51430079	0.02400773	2.81793047
Columnas	13.95375	1	13.95375	0.47647189	0.5043285	4.84433567
Error	322.14125	11	29.2855682			
Total	1468.19625	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM309 Frecuencia Cardiaca.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	745.87	372.935	8.52845
20	2	740.95	370.475	42.59645
30	2	743.4	371.7	2.5538
40	2	701.77	350.885	8.44605
50	2	687.14	343.57	36.8082
60	2	661.64	330.82	0.5
70	2	654.17	327.085	38.80805
80	2	639.64	319.82	40.5
90	2	697.98	348.99	0.0512
100	2	701.09	350.545	5.88245
110	2	709.18	354.59	54.9152
120	2	715.14	357.57	35.6168
Presión Basal	12	4184.16	348.68	246.131964
Presión Efecto	12	4213.81	351.150833	383.132136

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	6683.32855	11	607.575322	28.0133511	1.9038E-06	2.81793047
Columnas	36.6301042	1	36.6301042	1.68889672	0.22032173	4.84433567
Error	238.576546	11	21.6887769			
Total	6958.5352	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM310 Presión Sistólica.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	270.3	135.15	45.125
20	2	269.5	134.75	26.645
30	2	266.7	133.35	17.405
40	2	258	129	21.78
50	2	256.7	128.35	13.005
60	2	243.8	121.9	36.98
70	2	243.1	121.55	43.245
80	2	249.6	124.8	50
90	2	250	125	52.02
100	2	253.8	126.9	72
110	2	253.2	126.6	72
120	2	260.2	130.1	76.88
Presión Basal	12	1586.8	132.233333	23.1933333
Presión Efecto	12	1488.1	124.008333	29.9844697

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	463.774583	11	42.1613258	3.82711503	0.0177263	2.81793047
Columnas	405.90375	1	405.90375	36.8451493	8.0749E-05	4.84433567
Error	121.18125	11	11.0164773			
Total	990.859583	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM310 Presión Diastólica

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	142.5	71.25	12.005
20	2	148.4	74.2	60.5
30	2	133.7	66.85	61.605
40	2	120.7	60.35	4.805
50	2	126.7	63.35	49.005
60	2	126	63	54.08
70	2	119.4	59.7	3.38
80	2	109.7	54.85	99.405
90	2	118.6	59.3	162
100	2	115.3	57.65	73.205
110	2	124.1	62.05	93.845
120	2	120.5	60.25	149.645
Presión Basal	12	715.7	59.6416667	104.226288
Presión Efecto	12	789.9	65.825	12.0911364

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	685.413333	11	62.310303	1.15374235	0.40837059	2.81793047
Columnas	229.401667	1	229.401667	4.24761886	0.06375806	4.84433567
Error	594.078333	11	54.0071212			
Total	1508.89333	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM310 Frecuencia Cardiaca.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	758.4	379.2	0.2738
20	2	766.46	383.23	305.5392
30	2	690.81	345.405	0.91125
40	2	631.99	315.995	19.78205
50	2	625.64	312.82	4.5
60	2	604.17	302.085	0.70805
70	2	501.77	250.885	8.44605
80	2	507.14	253.57	65.2082
90	2	488.05	244.025	20.03445
100	2	499.23	249.615	0.45125
110	2	469.06	234.53	12.9032
120	2	466.18	233.09	1325.0952
Presión Basal	12	3473.26	289.438333	3227.28205
Presión Efecto	12	3535.64	294.636667	3087.1205

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	67856.7114	11	6168.79194	42.36499	2.1824E-07	2.81793047
Columnas	162.136017	1	162.136017	1.11349042	0.3139501	4.84433567
Error	1601.71668	11	145.610608			
Total	69620.5641	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM318 Presión Sistólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	332.7	166.35	1.125
20	2	296.2	148.1	6.48
30	2	300.4	150.2	32
40	2	255.4	127.7	52.02
50	2	228.1	114.05	16.245
60	2	205.7	102.85	0.405
70	2	197.5	98.75	0.405
80	2	192.1	96.05	0.125
90	2	184.5	92.25	1.805
100	2	192.1	96.05	0.125
110	2	202.3	101.15	0.245
120	2	205.7	102.85	0.405
Presión Basal	13	1494.8	114.984615	563.789744
Presión Efecto	13	1503.6	115.661538	656.415897

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	14533.6562	12	1211.13801	133.567233	7.5359E-11	2.68663711
Columnas	2.97846154	1	2.97846154	0.32847195	0.57714253	4.74722534
Error	108.811538	12	9.06762821			
Total	14645.4462	25				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM318 Presión Diastólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	332.7	166.35	1.125
20	2	296.2	148.1	6.48
30	2	300.4	150.2	32
40	2	255.4	127.7	52.02
50	2	228.1	114.05	16.245
60	2	205.7	102.85	0.405
70	2	197.5	98.75	0.405
80	2	192.1	96.05	0.125
90	2	184.5	92.25	1.805
100	2	192.1	96.05	0.125
110	2	202.3	101.15	0.245
120	2	205.7	102.85	0.405
Presión Basal	13	1494.8	114.984615	563.789744
Presión Efecto	13	1503.6	115.661538	656.415897

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	14533.6562	12	1211.13801	133.567233	7.5359E-11	2.68663711
Columnas	2.97846154	1	2.97846154	0.32847195	0.57714253	4.74722534
Error	108.811538	12	9.06762821			
Total	14645.4462	25				

☞ Análisis de Varianza del Compuesto LQM318 Frecuencia Cardíaca.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	716.42	358.21	2.2898
20	2	710.06	355.03	0
30	2	703.85	351.925	19.03445
40	2	663.48	331.74	110.1128
50	2	623.74	311.87	10.6722
60	2	615.45	307.725	6.95645
70	2	583.56	291.78	0.32
80	2	531.34	265.67	841.3202
90	2	487.24	243.62	938.3112
100	2	471.4	235.7	549.7928
110	2	531.54	265.77	849.5442
120	2	537.14	268.57	22.9842
Presión Basal	12	3662.75	305.229167	1364.41015
Presión Efecto	12	3512.47	292.705833	2677.79623

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardíaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	42053.9352	11	3823.08501	17.4473401	2.1256E-05	2.81793047
Columnas	941.003267	1	941.003267	4.29443865	0.06252389	4.84433567
Error	2410.33503	11	219.121367			
Total	45405.2735	23				

☞ Análisis de Varianza del Compuesto LQM319 Presión Sistólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	349.5	174.75	29.645
20	2	258.6	129.3	0.5
30	2	250.8	125.4	1.28
40	2	237.8	118.9	0.32
50	2	227.8	113.9	0.02
60	2	224.2	112.1	0.08
70	2	220.8	110.4	0.32
80	2	208.8	104.4	28.88
90	2	186.9	93.45	9.245
100	2	186.6	93.3	4.5
110	2	202.4	101.2	0.5
120	2	212.6	106.3	0.02
Presión Basal	12	1390.6	115.883333	517.970606
Presión Efecto	12	1376.2	114.683333	441.094242

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	10483.0433	11	953.003939	157.237788	1.8837E-10	2.81793047
Columnas	8.64	1	8.64	1.42552872	0.25760794	4.84433567
Error	66.67	11	6.06090909			
Total	10558.3533	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM319 Presión Diastólica.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	175.6	87.8	8
20	2	133.2	66.6	6.48
30	2	129.9	64.95	21.125
40	2	134.8	67.4	4.5
50	2	113.3	56.65	7.605
60	2	111.8	55.9	3.38
70	2	108.5	54.25	4.805
80	2	108.7	54.35	4.205
90	2	115.2	57.6	3.38
100	2	88.6	44.3	13.52
110	2	123.2	61.6	92.48
120	2	132.8	66.4	12.5
Presión Basal	12	748.1	62.3416667	131.34447
Presión Efecto	12	727.5	60.625	112.3275

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2516.09333	11	228.735758	15.3141744	4.062E-05	2.81793047
Columnas	17.6816667	1	17.6816667	1.18381197	0.29984585	4.84433567
Error	164.298333	11	14.9362121			
Total	2698.07333	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM319 Frecuencia Cardíaca.

Resumen	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	694.37	347.185	19.15805
20	2	641.22	320.61	50
30	2	629.43	314.715	41.86125
40	2	628.97	314.485	42.96645
50	2	631.41	315.705	11.66445
60	2	604.7	302.35	4.2632
70	2	608.66	304.33	30.1088
80	2	603.73	301.865	86.46125
90	2	558.78	279.39	11.52
100	2	444.29	222.145	120.28005
110	2	480.76	240.38	54.4968
120	2	500.76	250.38	54.4968
Presión Basal	12	3531.97	294.330833	1458.98046
Presión Efecto	12	3495.11	291.259167	1353.23594

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardíaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	30463.7141	11	2769.42855	64.7246577	2.2849E-08	2.81793047
Columnas	56.6108167	1	56.6108167	1.32305841	0.27443622	4.84433567
Error	470.666283	11	42.7878439			
Total	30990.9912	23				

☞ Análisis de Varianza del Compuesto LQM320 Presión Sistólica.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	291.4	145.7	11.52
20	2	277.4	138.7	7.22
30	2	271.98	135.99	6.5522
40	2	259.99	129.995	15.73605
50	2	259.3	129.65	13.005
60	2	256.3	128.15	11.045
70	2	254.49	127.245	13.05605
80	2	253.9	126.95	17.405
90	2	258.9	129.45	8.405
100	2	260.1	130.05	6.845
110	2	258.99	129.495	21.84605
120	2	259.9	129.95	17.405
Presión Basal	12	1606	133.833333	18.9860606
Presión Efecto	12	1556.65	129.720833	47.4586811

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	682.327746	11	62.0297951	14.0499537	6.2009E-05	2.81793047
Columnas	101.475938	1	101.475938	22.9846354	0.0005585	4.84433567
Error	48.5644125	11	4.41494659			
Total	832.368096	23				

☞ Análisis de Varianza del Compuesto LQM320 Presión Diastólica.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	291.4	145.7	11.52
20	2	277.4	138.7	7.22
30	2	271.98	135.99	6.5522
40	2	259.99	129.995	15.73605
50	2	259.3	129.65	13.005
60	2	256.3	128.15	11.045
70	2	254.49	127.245	13.05605
80	2	253.9	126.95	17.405
90	2	258.9	129.45	8.405
100	2	260.1	130.05	6.845
110	2	258.99	129.495	21.84605
120	2	259.9	129.95	17.405
Presión Basal	12	1606	133.833333	18.9860606
Presión Efecto	12	1556.65	129.720833	47.4586811

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	682.327746	11	62.0297951	14.0499537	6.2009E-05	2.81793047
Columnas	101.475938	1	101.475938	22.9846354	0.0005585	4.84433567
Error	48.5644125	11	4.41494659			
Total	832.368096	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM320 Frecuencia Cardiaca.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	291.4	145.7	11.52
20	2	277.4	138.7	7.22
30	2	271.98	135.99	6.5522
40	2	259.99	129.995	15.73605
50	2	259.3	129.65	13.005
60	2	256.3	128.15	11.045
70	2	254.49	127.245	13.05605
80	2	253.9	126.95	17.405
90	2	258.9	129.45	8.405
100	2	260.1	130.05	6.845
110	2	258.99	129.495	21.84605
120	2	259.9	129.95	17.405
Presión Basal	12	1606	133.833333	18.9860606
Presión Efecto	12	1556.65	129.720833	47.4586811

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	682.327746	11	62.0297951	14.0499537	6.2009E-05	2.81793047
Columnas	101.475938	1	101.475938	22.9846354	0.0005585	4.84433567
Error	48.5644125	11	4.41494659			
Total	832.368096	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM322 Presión Sistólica.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	153.2	76.6	35.28
20	2	151.6	75.8	32
30	2	147.7	73.85	0.005
40	2	110.4	55.2	24.5
50	2	114.8	57.4	4.5
60	2	107.3	53.65	49.005
70	2	115.6	57.8	237.62
80	2	134.9	67.45	3.125
90	2	135	67.5	2.42
100	2	135	67.5	2
110	2	135.6	67.8	1.62
120	2	132.2	66.1	10.58
Presión Basal	12	768.5	64.0416667	70.0826515
Presión Efecto	12	804.8	67.0666667	86.5951515

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Sistólica del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1375.70458	11	125.064053	3.95600184	0.01571117	2.81793047
Columnas	54.90375	1	54.90375	1.73670476	0.21434254	4.84433567
Error	347.75125	11	31.61375			
Total	1778.35958	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM322 Presión Diastólica.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	153.2	76.6	35.28
20	2	151.6	75.8	32
30	2	147.7	73.85	0.005
40	2	110.4	55.2	24.5
50	2	114.8	57.4	4.5
60	2	107.3	53.65	49.005
70	2	115.6	57.8	237.62
80	2	134.9	67.45	3.125
90	2	135	67.5	2.42
100	2	135	67.5	2
110	2	135.6	67.8	1.62
120	2	132.2	66.1	10.58
Presión Basal	12	768.5	64.0416667	70.0826515
Presión Efecto	12	804.8	67.0666667	86.5951515

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Presión Diastólica del efecto, con un nivel de confianza del

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1375.70458	11	125.064053	3.95600184	0.01571117	2.81793047
Columnas	54.90375	1	54.90375	1.73670476	0.21434254	4.84433567
Error	347.75125	11	31.61375			
Total	1778.35958	23				

Ⓒ Análisis de Varianza del Compuesto LQM322 Frecuencia Cardiaca.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
10	2	692.37	346.185	74.29805
20	2	655.22	327.61	98
30	2	645.43	322.715	86.46125
40	2	647.97	323.985	52.73645
50	2	646.41	323.205	48.31445
60	2	649.7	324.85	49.2032
70	2	626.66	313.33	47.6288
80	2	628.73	314.365	33.21125
90	2	629.78	314.89	19.22
100	2	630.29	315.145	21.06005
110	2	630.4	315.2	24.5
120	2	633.7	316.85	7.605
Presión Basal	12	3891.15	324.2625	128.602766
Presión Efecto	12	3825.51	318.7925	75.5531477

Se acepta H_0 , por lo tanto el valor de las medias basales son iguales a las medias de la Frecuencia Cardiaca del efecto, con un nivel de confianza del 95%

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1863.00195	11	169.363814	4.86788132	0.0071306	2.81793047
Columnas	179.5254	1	179.5254	5.15994723	0.044187	4.84433567
Error	382.7131	11	34.7921			
Total	2425.24045	23				