



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“DETERMINACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR DE LA SERIE DE
COMPUESTOS DISEÑADOS POR COMPUTADORA DIMORFOLÍNICOS Y
TIOMORFOLÍNICOS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

MARÍA ELIZABETH TAPIA LÓPEZ

ASESORES: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR
DR. ENRIQUE R. ÁNGELES ANGUIANO



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.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco en principio a mis padres, por darme la oportunidad de superarme, gracias por su apoyo incondicional e ilimitado, del cual espero vean reflejado en nosotros el fruto de su esfuerzo desmedido, para vernos crecer como seres humanos y profesionistas.....Los amo muchísimo y Gracias!!!!.

A mis hermanos (Paco, May y José) y a esas dos personitas que han venido a formar parte de mi vida y que me han enseñado muchas cosas que en años anteriores no sabía disfrutar de la manera como ahora me han enseñado ustedes (Josy y Abraham), a Joel, quienes siempre me han brindado su apoyo, esfuerzo y su paciencia por ayudarme, espero también redituales su cariño y seguir apoyándonos siempre para cada día dar lo mejor de cada uno de nosotros. Los amo

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar, a quien agradezco enormemente la confianza depositada en mi persona, al permitirme formar parte de su equipo de trabajo que me han permitido avanzar en el conocimiento, además de su apoyo incondicional para la elaboración del presente trabajo.

A cada uno de mis amigos de secundaria, prepa y de quienes emprendieron junto conmigo esta grandiosa experiencia llamada FES-Cuautitlán, que me apoyan, enseñan y de quienes me reservo los nombres por temor a la falta de alguno de ellos, pero quienes se que entienden y saben a quien me refiero, por los ratos alegres, el apoyo moral recibido, y de quienes me llevo gran parte de ustedes, a cada uno.....Gracias, los quiero mucho!!!!.

Chuchito, a ti que por tantas platicas que siempre nos dejaban mucho de ti, y por tu ejemplo de lucha y valentía, por cuidarnos siempre, se que aún lo haces, por tantas muchas otras cosas que siempre compartiste con nosotros, nunca te olvidaremos.

Así mismo, le agradezco a la gente que siempre ha confiado en mí y que de una u otra manera me ha externado siempre su apoyo (a mis profesores, abuelos, Tetey y Beto, Alan), quienes en un determinado momento han compartido sus conocimientos y experiencias que me han enseñado a crecer y ser cada vez mejor.

A los profesores que fungen como parte de mi jurado, por el tiempo y la paciencia prestados, con el fin de lograr una mejora en el presente trabajo, en especial a la profra Lupita Koizumi, por la gran paciencia, a las profesoras Beatriz Maya y Martha Patricia Zúñiga, al profesor Francisco López Mejía y al Dr. Enrique Ángeles Anguiano, por permitirnos formar parte de su equipo de trabajo.

Agradezco también a PAPIME IN207705 PROYECTO PAPIIT por el apoyo económico brindado para la realización de cada uno de los trabajos que dentro de este laboratorio se llevan a cabo, para beneficio de la comunidad mexicana.

Parte de este trabajo fue presentado en el XXXIX Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas llevado a cabo en Puerto Vallarta Jalisco del 22-26 de Octubre del 2006 con el título de:

“Determinación de la eficacia y potencia de los compuestos morfólinicos y tiomorfólinicos sobre la presión arterial media, sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en rata anestesiada”.

Uno crece...

Imposible atravesar la vida
sin que un trabajo salga mal hecho,
sin que una amistad cause decepción,
sin padecer algún quebranto de salud,

Sin que un amor nos abandone,
sin que nadie de la familia fallezca,
sin equivocarse en un negocio

...Uno crece cuando no hay vacío
de esperanza,
ni debilitamiento de voluntad,
ni pérdida de fe

....Uno crece cuando acepta la
realidad y tiene aplomo para vivirla.
Cuando acepta su destino, pero tiene la
voluntad de trabajar para cambiarlo.

...Uno crece asimilando lo que deja por detrás,
construyendo lo que tiene por delante y
proyectando lo que puede ser el porvenir.
Crece cuando se supera, se valora, y sabe dar frutos.
Crece cuando se abre camino dejando
huellas, asimilando experiencias,
¡Y sembrando raíces!

...Uno crece cuando se impone metas,
sin importarle comentarios negativos
ni prejuicios,
cuando da ejemplos sin importarle
burlas, ni desdenes,
cuando cumple con su labor.

...Uno crece cuando se es fuerte por
carácter,
sostenido por formación,
sensible por temperamento...
¡Y humano por nacimiento!..

...Uno crece cuando enfrenta el invierno
aunque pierda las hojas.
Recoge flores aunque tengan
espinas y
marca camino aunque
se levante el polvo.

...Uno crece cuando se es capaz de
afianzarse con residuos de ilusiones,
capaz de perfumarse, con
residuos de flores...
¡Y de encenderse con
residuos de amor...!

...Uno crece ayudando a sus semejantes,
conociéndose a sí mismo y
dándole a la vida más de lo que recibe.

....Uno crece cuando se planta
para no retroceder...
Cuando se defiende como águila
para no dejar de volar...
Cuando se clava como ancla y
se ilumina como estrella.
Entonces...
Uno Crece

Y CRECE CUANDO CREE,
ESPERA Y CONFIA EN
DIOS Y EN UNO MISMO!!

GRACIAS DIOS POR PERMITIRME ESTAR EN ESTE PROYECTO LLAMADO VIDA

CONTENIDO

TEMA	PÁGINA
ABREVIATURAS	I
INDICE DE TABLAS	III
INDICE DE FIGURAS	IV
INDICE DE GRAFICAS	V
1) INTRODUCCIÓN	3
2) GENERALIDADES	5
2.1 Antecedentes históricos del diseño de nuevos fármacos	
2.2 Costos de innovación	7
2.3 Diseño racional de fármacos	9
2.3.1 Relación estructura actividad	9
2.3.2 Uso de la computadora	9
2.3.2.1 Modulación farmacocinética	9
2.3.2.2 Bioprecusores, basado en el metabolismo	10
2.3.3 Búsqueda de prototipos	10
2.3.4 Diseño electrónico	10
2.3.5 Productos naturales	11
2.3.6 Química combinatoria	12
2.3.7 Biología molecular	11
2.4 Sistema cardiovascular	12
2.4.1 Anatomía y fisiología del sistema cardiovascular	13
2.4.1.1 Corazón	13
2.4.1.2 Arterias, arteriolas, venas, vénulas y capilares	15
2.4.1.3 Funcionamiento del corazón	17
2.4.1.4 Ciclo cardiaco	18
2.4.1.5 Mecanismos de regulación cardiovascular	18
2.5 Hipertensión arterial	20
2.5.1 Control de la presión arterial	20
2.5.2 Etiología y tipos de hipertensión	21
2.5.3 Factores de predisposición para la hipertensión	23

2.5.4 Efectos adversos sobre los órganos blanco	24
2.6 Tratamientos	26
2.6.1 Farmacológico	26
2.6.1.1 Diuréticos	26
2.6.1.2 Simpaticolíticos	27
2.6.1.3 Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos	27
2.6.1.4 Bloqueadores selectivos de receptores α_1	27
2.6.1.5 Antagonistas de canales de Ca^{2+}	27
2.6.1.6 Hipotensores de acción central	28
2.6.1.7 Vasodilatadores periféricos	28
2.6.1.8 IECA	29
2.6.1.9 Antagonistas de los receptores de angiotensina II	29
2.6.2 No farmacológico	31
2.7 Compuestos dimorfolínicos y tiomorfolínicos	32
3) HIPOTESIS	34
4) OBJETIVO GENERAL	35
4.1 Objetivos particulares	35
5) DESARROLLO EXPERIMENTAL	36
5.1 Material	36
5.2 Métodos	37
6) RESULTADOS	39
7) ANÁLISIS DE RESULTADOS	55
8) CONCLUSIONES	61
9) REFERENCIAS	62
ANEXO I CALIBRACION Y BALANCEO DEL Digi-Med BPA®	64
ANEXO II ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA CADA COMPUESTO DE LA ÚLTIMA SERIE DE MORFOLÍNICOS (LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308 Y LQM-309) Y TIOMORFOLÍNICOS (LQM-328)	66

INTRODUCCIÓN:

Como parte de una estrategia por conseguir nuevos fármacos capaces de ofrecer mayor número de efectos benéficos con un mínimo de efectos adversos se han desarrollado técnicas basadas en el diseño de nuevos fármacos asistidos por computadora pretendiendo su síntesis y evaluación para la obtención de nuevos fármacos¹⁰. Dentro de los factores a considerar para implementar esta técnica a nivel nacional que permita la obtención de fármacos eficaces y potentes, se ha considerado al factor económico, debido a que son necesarios al menos 500 millones de dólares ya que hasta la mitad de esta década el costo por principio activo encontrado aumentó exponencialmente llegando a sólo 4 principios activos sintetizados por cada 1000 empleados, considerando que lapso de tiempo comprendido desde el momento de su síntesis hasta su posición en el mercado de 15 años. De esta manera las nuevas técnicas prometen según estimaciones lograr la síntesis de 14 nuevos principios activos por cada 1000 empleados en un año, acortándose el tiempo de posicionamiento en el mercado de 8-10 años^{8, 10}.

Una de las técnicas más prometedoras es la de llevar a cabo una química combinatoria que tiene como objetivo primordial sintetizar una cantidad muy grande de moléculas al mismo tiempo, corroborar su actividad biológica, su afinidad por el receptor, y hasta entonces aislar e identificar únicamente las moléculas más prometedoras para el siguiente desarrollo^{8, 10, 12}. Para ello se consideran dos métodos de diseño de fármacos de forma racional asistido por ordenador el indirecto y el directo sobre un farmacóforo, término incluido en 1909 por Paul Ehrlich quien lo describe como “un esqueleto molecular que transporta” (phoros) los elementos esenciales responsables de la actividad biológica determinada (pharmacon).^{8, 10, 12}

La creación de este tipo de métodos tiene como función primordial el contrarrestar un sinnúmero de enfermedades degenerativas desarrolladas en la actualidad, que se han convertido hoy en día en la principal causa de decesos en México y en el mundo, teniendo como el principal desorden crónico-degenerativo la Diabetes Mellitus, quien a su vez es capaz de causar una serie de desórdenes metabólicos y cardiovasculares de las cuales destaca la hipertensión arterial⁸, término definido como el aumento sostenido de la presión arterial por encima de los valores considerados como máximos normales: >140 mmHg de sistólica y > 90 mmHg de diastólica, quien tiene como órganos

blanco los de la pared arterial, el corazón, el cerebro, el riñón y la retina ^{4, 6, 11, 12, 23, 30}. En México existen cerca de 18 millones de hipertensos entre los 20 y 69 años de los cuales un 26.3% corresponde a un sector femenino y el restante corresponde al sector masculino, destacando además un 61% de los hipertensos quienes ignoran el padecimiento de la enfermedad y solo un 3% quienes siguen un tratamiento de control ^{4, 14, 16, 30} por lo que se estima una mortalidad anual del 1-2% causada directamente en la población hipertensa no controlada en todo el mundo ³⁰.

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

Como medida de prevención y tratamiento de la hipertensión arterial se ha tratado de buscar medicamentos, capaces de generar una disminución de la presión arterial diastólica a largo plazo de 5-6 mmHg, mediante la disminución del gasto cardiaco y/o de la resistencia vascular periférica (RVP), teniendo como principales grupos de fármacos antihipertensivos a los diuréticos, los bloqueadores selectivos de los receptores α_1 , antagonistas de canales de Ca^{2+} , inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IACE) ^{1, 14}, así mismo dentro de la Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán en la Unidad de Posgrado, los laboratorios de Química Medicinal y Farmacología del Miocardio se han venido preocupando por el desarrollo de fármacos específicos para este tipo de padecimientos en la población mexicana, mediante un sistema asistido por computadora, logrando así llevar a cabo la síntesis de una serie de compuestos Dimorfolínicos y Tiomorfolínicos, evaluados en un modelo experimental de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada mostrando un efecto hipotensor significativo, lo cual es muestra del gran avance dentro de la investigación para el tratamiento de este padecimiento que día a día es causal de alteraciones en el estilo de vida de los pacientes llegando a ser en caso extremo irreversibles como la muerte. Por ello es preciso concientizar a la población respecto a tener un control de peso, de hábitos alimenticios y del estilo de vida que hoy en día es preciso seguir por cuestiones de salud, más que de cuestiones estéticas.

2) GENERALIDADES

2.1 Antecedentes históricos del diseño de nuevos fármacos

Los fármacos, han sido considerados como un descubrimiento importante del siglo XX; el arsenal terapéutico del que actualmente goza la humanidad se ha venido desarrollando a partir de la búsqueda llevada a cabo por el área de la química terapéutica, quienes han desarrollado un gran número de prototipos conocidos como moléculas base; a los cuales es posible realizar una modificación estructural que les permitan llegar al diseño de nuevos compuestos que resulten más potentes, más selectivos y menos tóxicos en su acción terapéutica^{3, 8, 10, 12}.

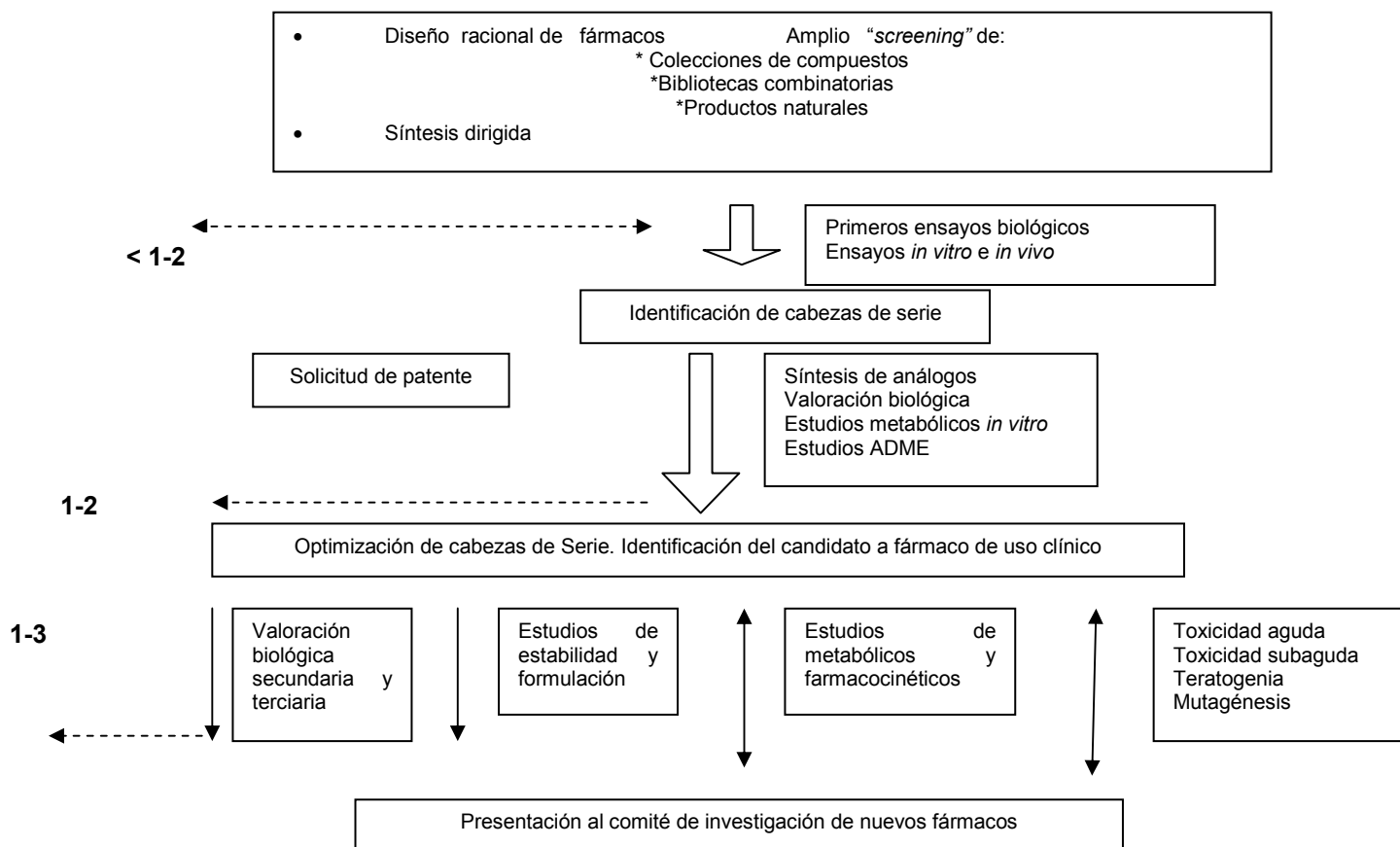
Partiendo de los antecedentes referentes del uso de plantas y minerales para el restablecimiento de la salud perdida y/o modificar conductas, llevadas a cabo en las comunidades indígenas y relacionándolo muy estrechamente con el desarrollo de las ciencias experimentales, como la química orgánica, el desarrollo de métodos de síntesis, la aparición de técnicas instrumentales que han originado métodos de análisis poderosos, la aplicación de la informática, así como el desarrollo de la biología molecular ha permitido tener una idea aproximada o bien conocer la estructura de los receptores, estableciendo la relación entre la estructura química de un fármaco y su acción biológica y más recientemente el uso de los métodos biológicos, que ha venido a revolucionar y reforzar en gran medida la investigación y desarrollo de la farmacoterapia.

Fue entonces hasta finales de siglo XIX en donde aparece la figura de la química farmacéutica, Paul Ehrlich (1854-1915), a quien se le considera como el fundador de la quimioterapia, por determinar a las células como factor decisivo para la determinación de las relaciones entre la estructura química y la actividad biológica de los fármacos en las reacciones químicas que van a tener lugar dentro del organismo, planteando el concepto de receptor, que a su vez se convierte en la piedra angular del pensamiento científico para el desarrollo de fármacos.

Actualmente una de las técnicas más prometedoras para el diseño asistido de fármacos es aquella quien lleva a cabo una química combinatoria teniendo como objetivo primordial sintetizar una cantidad muy grande de moléculas al mismo tiempo, corroborar su actividad biológica, afinidad por

el receptor, basados en los avances de la Bioquímica Molecular y la Genética , permitiendo así tener conocimiento sobre la regulación de nuevas enzimas, receptores y ligandos; al mismo tiempo de conocer las disfunciones bioquímicas implicadas en ciertos procesos patológicos, al estar en contacto con los compuestos, para entonces aislar e identificar únicamente las moléculas más selectivas y que por ende resulten ser más prometedoras en el desarrollo de fármacos dentro de la etapa que comprende la búsqueda de características tanto químicas, físicas, biológicas y bioquímicas que permitan tener una molécula base para llevar a cabo una tercera etapa que es la síntesis de análogos y lograr de esta manera la optimización de la molécula, como lo describe la figura 1 en referencia a las etapas del desarrollo de fármacos¹⁰.

Etapas del desarrollo de fármacos



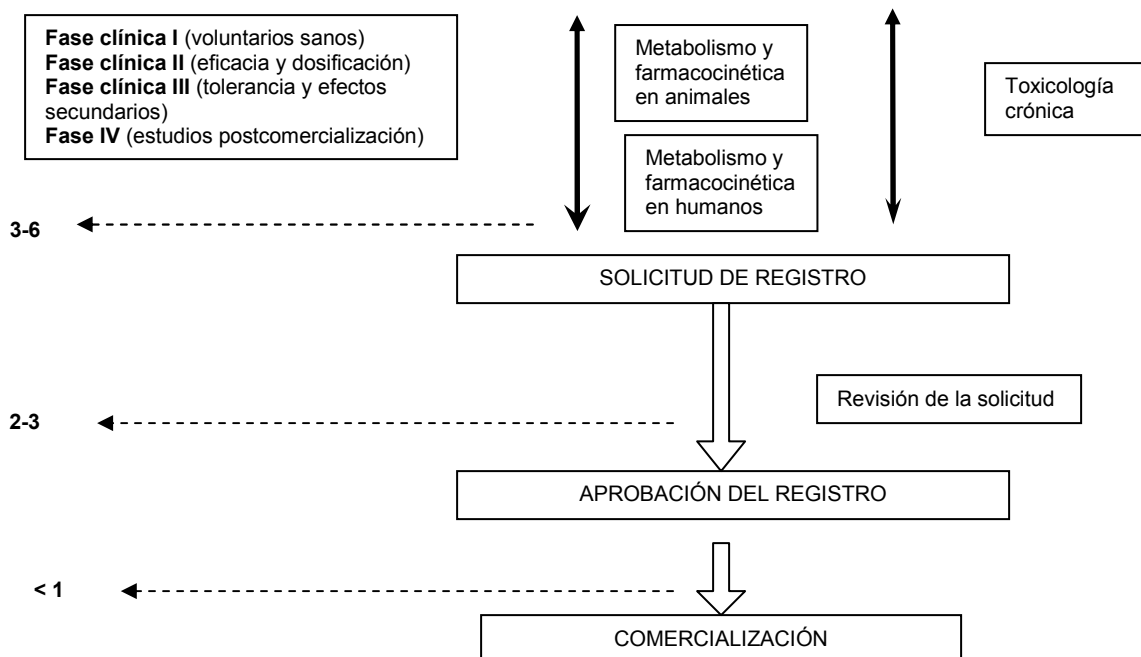


Figura 1. Etapas en el desarrollo de un fármaco^{3,5}.

2.2 Costos de innovación

El llevar a cabo la investigación científica y teórica para el descubrimiento de nuevos fármacos implica gastos, valuados hasta 1984 en 4.109 millones de pesos hasta llegar a los 20.109 millones de pesos para 1997, dicho factor económico ha llevado a un estancamiento en el número de principios activos introducidos altercado por año teniéndose así un total de 40 principios activos registrados a excepción de lo ocurrido en el año de 1987, año en el que se introdujo un total de 65 nuevos principios activos. Esto considerando que se cuenta con 15 años como lapso de tiempo calculado para el paso de un compuesto del laboratorio de síntesis al mercado farmacéutico, lo cual resulta ser un periodo muy largo comparado con el tiempo de vigencia de una patente que es de 25 años, y que comienza en los tres primeros años posteriores a la identificación de la actividad biológica de una nueva molécula, comprendiéndose un tiempo disponible muy corto para recuperar las inversiones efectuadas desde el díaño.

Los gastos más importantes realizados dentro del descubrimiento de nuevos fármacos, son los efectuados en estudios clínicos de las nuevas estructuras con actividad biológica, se deben en su mayoría a la consideración realizada a partir de los años ochenta que comprende la investigación clínica controlada en 10,000 personas para la obtención de valores confiables y seguros³.

Estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos.

En 1909 Paul Ehrlich, hace alusión al término *farmacóforo* a quien este autor lo describe como “un esqueleto molecular que transporta” (phoros) los elementos esenciales responsables de que el compuesto tenga una actividad biológica (pharmacon)⁸, que mas tarde vendría a formar parte de la estrategia del diseño de nuevos fármacos asistido por computadora reduciendo en gran medida los costos de tiempo y recursos materiales¹². Lo anterior corroboraba lo mencionado por Emil Fischer en años anteriores (1984) quien definía a un farmacóforo como la ordenación tridimensional de los grupos funcionales que le confieren a una molécula la característica de presentar actividad biológica.

De esta manera y basándose en el análisis de los diversos procesos puestos en juego para el descubrimiento de nuevos fármacos, se distinguen cinco estrategias fundamentales, las cuales se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Estrategias para el descubrimiento de nuevos fármacos^{8,12}.

Origen	Ventajas	Limitaciones
Productos naturales	Fácil obtención Solubles en agua	Estructuras complejas Pequeñas cantidades
Búsqueda de colecciones elegidas al azar	Diversidad	Costosas Posibilidad de compuestos con propiedades físicas inadecuadas
Fármacos conocidos	Propiedades adecuadas Pocas modificaciones estructurales	Derivadas de la propiedad intelectual (patentes)
Ligando endógeno	Racional Colecciones dirigidas	Conocimiento del ligando Conocimiento del proceso bioquímico
Diana terapéutica	Racional Diversidad Nuevas cabezas de serie	Conocimiento de la diana terapéutica Posibilidad de compuestos con propiedades físicas inadecuadas

2.3 Diseño racional:

2.3.1 Relación estructura actividad

Inicialmente enfocado sobre todo para la síntesis de péptidos y oligonucleótidos biológicos, hoy se centra también en la síntesis de moléculas orgánicas pequeñas e incluso en materiales inorgánicos, aleaciones metálicas y entidades electrónicas³. Comprende una serie de estudios basados en fármacos existentes, sintetizando análogos de éstos, que permitan el tratamiento de ciertas enfermedades con mayor eficacia¹², para ello resulta conveniente llevar a cabo la creación de una serie de compuestos homólogos para conocer la relación de la actividad biológica y los cambios químicos que se realizan a la molécula base^{10, 12}. Otra técnica consiste en modificar la estructura base con la adición de grupos funcionales que permitan la síntesis de moléculas más complejas y con un efecto más pronunciado debido a la interacción en forma óptima con una enzima o su receptor. Así mismo es de gran importancia conocer si la molécula es fijada al receptor de una forma ionizada o no ionizada para prever su absorción o bien su eliminación dentro del organismo^{10, 12}.

2.3.2 Uso de la computadora

Resulta ser una técnica eficiente para el descubrimiento de nuevas moléculas, en la que se realizan reacciones por partes separadas en forma simultánea, haciendo uso de materiales y reactivos iniciales, aportando un único producto; así como reacciones separadas de las cuales se obtiene una mezcla de quien se obtienen de productos. Para ello se ha creado el *modelaje molecular*, el cual consiste en la generación, manipulación y representación de la forma tridimensional de las moléculas, apoyada así de *gráficos moleculares* que representan la estructura molecular pero para poder llevar a cabo este tipo de diseño es preciso conocer la estructura de una enzima o un receptor, mediante estudios de rayos X, comenzando por diseñar fármacos hipotéticos que realmente interactúen con el receptor.

2.3.2.1 Modulación farmacocinética

Esta técnica pretende modificar la distribución plasmática del fármaco sin afectar sustancialmente su espectro de acción, para ello considera factores como el tamaño de partícula, polaridad y afinidad con solventes orgánicos; hace uso de materiales proteícos, azúcares o bases pirimidínicas, compuestos altamente lipofílicos disueltos o suspendidos en vehículos oleosos con ello es posible obtener compuestos más simples que mantengan o mejoren la actividad biológica del compuesto, y

para los que puedan emplearse rutas sintéticas comunes, o aproximaciones combinatorias de las mismas, de igual manera se busca el poder conocer la relación existente entre el efecto máximo del fármaco y su dosis para evitar su toxicidad^{5, 10}.

2.3.2.2 Bioprecusores, basado en el metabolismo¹⁰:

Éste tipo de estudio debe contemplar los tipos de reacciones llevadas a cabo dentro del organismo, comprendiéndose así las reacciones de Fase I y las reacciones de Fase II para conseguir una rápida excreción. Como parte de una estrategia para disminuir la toxicidad de los fármacos¹⁰, se ha buscado crear compuestos resistentes al metabolismo altamente lipofílicos con la desventaja de tender a acumularse en tejido adiposo y causar daños a largos plazo. Una segunda estrategia consiste en evitar un determinado proceso metabólico potencialmente tóxico, haciendo un cambio estructural en la molécula con el objeto de propiciar una nueva ruta metabólica menos tóxica. Como principal desventaja se tiene el incremento de su carácter lipofílico, lo que puede llegar a alterar las propiedades farmacológicas.

Otra medida considerada en el diseño de fármacos es la creación de *macromoléculas transportadoras*: Diseño que consiste en la formación de una disolución o suspensión de forma covalente entre un polímero y el fármaco para facilitar su transporte, para ello se ha recurrido al uso de materiales como microesferas, nanoesferas, liposomas, proteínas, anticuerpos, hormonas, macromoléculas naturales o sintéticas.

2.3.3 Búsqueda de prototipos^{8, 10, 12}:

A través de una serie de estudios apoyados por las copias de un fármaco original, se preparan moléculas a las cuales se les pueda atribuir una mayor potencia, mejor especificidad, mejor perfil farmacocinética, mayor índice terapéutico, o bien una formulación que permita una mejora de la forma de dosificación para los médicos y los pacientes.

2.3.4 Diseño electrónico^{8, 10, 12}:

Representa la herramienta que mayores contribuciones aporta a la investigación científica con respecto al diseño de nuevos fármacos, por su capacidad predictiva de la ausencia de actividad de ciertos análogos de moléculas activas, siendo posible detectar las moléculas que presentan mayor complementariedad entre ligando y sitios de unión a proteínas, distingue además la acción agonista o antagonista de las moléculas y se llevada a cabo mediante dos formas distintas (Ver figura 2).

1. *El diseño directo o diseño de fármacos basados en la estructura química:* Se lleva a cabo cuando se conoce la estructura tridimensional de la molécula del receptor realizando la reconstrucción de la molécula con la ayuda de ordenadores sobre una estructura base determinada mediante cristalografía de rayos X.
2. *El diseño indirecto:* Se lleva a cabo cuando no se tiene el conocimiento de la estructura de la molécula hospedadora, mediante un proceso de comparación de una serie de moléculas que manifiestan una actividad selectiva frente a un determinado receptor, con objeto de poner en manifiesto las características estructurales que presumiblemente la harán ser más activa y más selectiva.

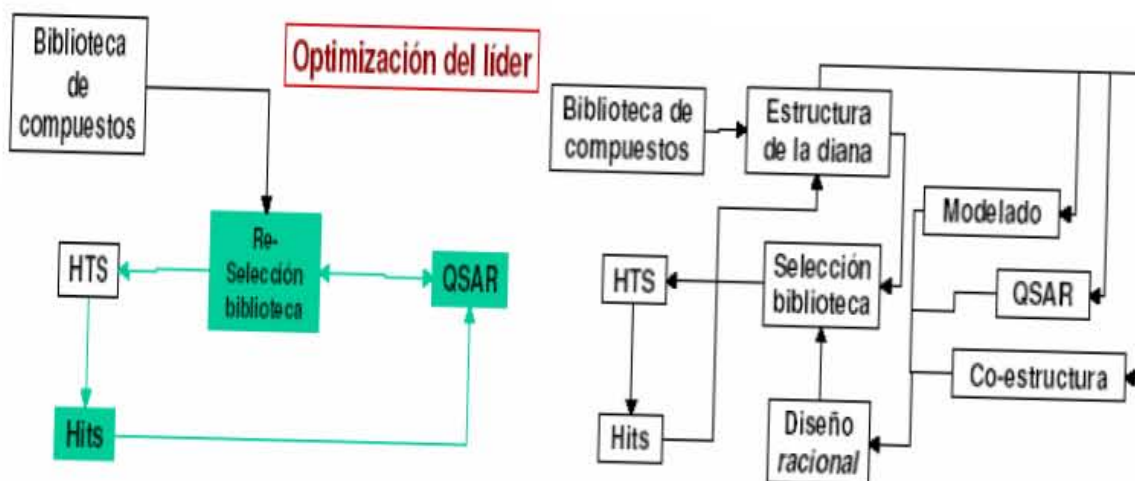


Figura 2. Diseño directo e indirecto de fármacos: Izquierda: Muestra de un diseño electrónico indirecto (verde); derecho: muestra un esquema general del diseño electrónico de fármacos de forma directa (blanco y negro).

2.3.5 Productos naturales¹⁰.

Lleva a cabo estudios basados principalmente en los productos resultantes del metabolismo de las plantas y minerales (metabolitos secundarios), los cuales son capaces de desencadenar una respuesta fisiológica específica, en la mayoría de los casos uniéndose a determinados receptores con un alto grado de complementariedad.

2.3.6 Química combinatoria^{10, 32}.

Hace uso de bibliotecas químicas, lo cual permite una reducción de tiempo y costos impresionantes, por lo que la mayoría de las compañías farmacéuticas se hace apoyar de este tipo de información, para proveer a la comunidad de fármacos eficaces (Figura 3).

2.3.7 Biología molecular¹⁰.

Se basa principalmente en la ingeniería genética y en la biología molecular; y se le consideraba exclusivamente útil para la producción de proteínas terapéuticas, aunque este tipo de compuestos no se consideran como fármacos ideales, por su alta dificultad que presentan para su administración, además de ser rápidamente eliminados del organismo, independientemente de la alta capacidad inmunogénica. Se apoya en las *terapias génicas*, en las que se lleva a cabo la síntesis de proteínas directamente en el interior del organismo enfermo quien genera el material necesario para contrarrestar los síntomas de la enfermedad.

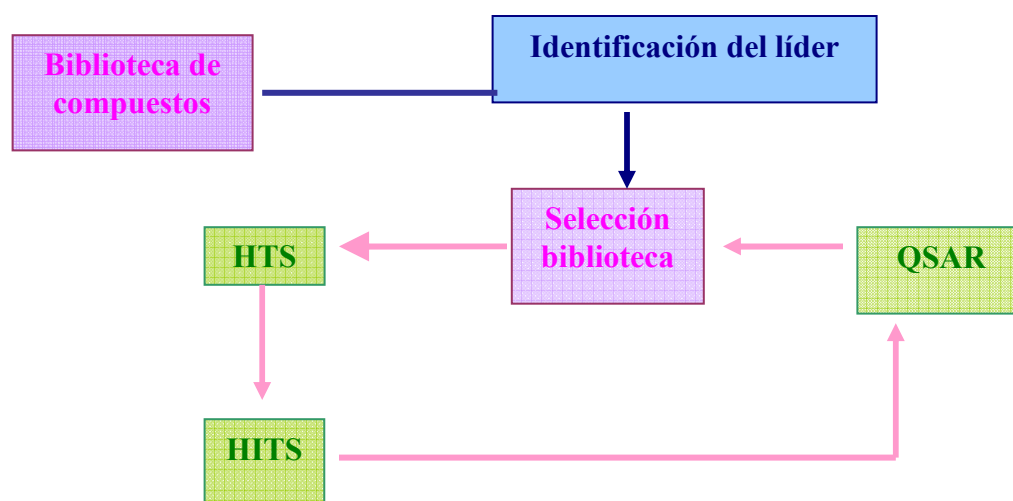


Figura 3. Esquema General del Diseño de Fármacos asistido por computadora (Química combinatoria)

2.4 SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular está constituido por una bomba de cuatro cavidades denominada corazón, así como una red de vasos encargada de distribuir el flujo sanguíneo y constituir fundamentalmente un sistema de transporte e intercambio. Sus dos funciones primarias consisten en aportar a los tejidos en todo momento de nutrientes requeridos para mantener la actividad metabólica y retirar de ellos los productos de esta actividad²⁹. El corazón es encargado de proveer energía para movilizar la sangre por el circuito a los diferentes tejidos y órganos dándose un intercambio entre el oxígeno, el dióxido de carbono y los metabolitos a través de las paredes de los capilares generada por fenómenos eléctricos que ocurren dentro del corazón^{29, 32}.

2.4.1 Anatomía y fisiología del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular comprende sangre, corazón y vasos sanguíneos a fin de que la sangre llegue a las células de los diversos tejidos e intercambie materiales con ellos, para ello debe ser impulsada constantemente por los vasos sanguíneos^{4, 11, 23, 25, 29}.

2.4.1.1 El corazón

Es un estructura cónica con tamaño relativamente pequeño (12cm de longitud, 9cm de ancho y 6cm de grosor como máximo²⁹, es un órgano muscular que posee cuatro cavidades cuya forma y tamaño son parecidos al puño cerrado de un hombre^{23, 29}. Su masa promedio es de 250 y 300g en mujeres y varones adultos, respectivamente²⁹, su función principal es la de bombear la sangre de todo el cuerpo. Está localizado en el plano superior inmediato al diafragma cerca de la línea media del tórax en el mediastino, justamente por detrás del cuerpo en el espacio que queda entre los pulmones, el esternón, la columna vertebral y el diafragma, donde se apoya^{4, 23, 25, 29, 32}(Figura 4.). Aproximadamente dos terceras partes de la masa cardíaca se ubican a la izquierda de la línea media del cuerpo y la otra a la derecha . El corazón posee estructuras que lo envuelven y le van a conferir protección, entre ellas se encuentra el *pericardio o capa externa*.

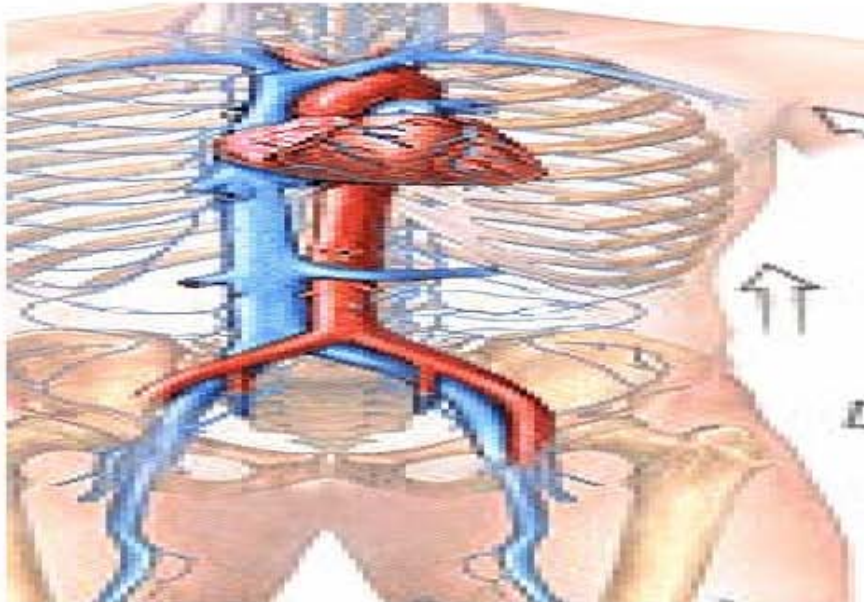


Figura 4. Localización del corazón: localizado en el plano superior inmediato al diafragma cerca de la línea media del tórax en el mediastino, justamente por detrás del cuerpo en el espacio que queda entre los pulmones, el esternón, la columna vertebral y el diafragma, donde se apoya²

La pared del corazón está formada por tres capas tisulares^{23, 29, 32}:

1. Epicardio
2. Endocardio o capa interna
3. Miocardio o capa media

Cavidades

El interior del corazón se haya dividido en cuatro cavidades, dos superiores denominadas aurículas (derecha e izquierda) y dos inferiores llamados ventrículos (derecho e izquierdo) [Figura 5].^{23, 29, 32}

Ventrículos: Poseen un tamaño mayor con respecto a las aurículas debido a su acción de bombeo poseen una pared más gruesa. El ventrículo derecho contiene la mayor parte del sistema de conducción de impulsos nerviosos del corazón enviando así sangre sólo al circuito menor o pulmonar^{4, 23, 29}. Mientras el izquierdo forma el vértice del corazón, su pared es más gruesa con respecto al ventrículo derecho y es quien debe de impulsar la sangre por todos los vasos, excepto los que van hacia los pulmones y vuelven de ellos.

Aurículas: La aurícula derecha recibe sangre de tres vasos, su pared anterior es rugosa, presentando bordes musculares (pectíneos), mientras que la pared posterior es lisa, en ellas se permite que fluya la sangre sólo en una dirección, hacia el ventrículo derecho por la válvula tricúspide^{2, 5, 12}. La aurícula izquierda por su es más grande con respecto a la derecha, recibe sangre de los pulmones por cuatro venas pulmonares, su interior se encuentra cubierta por una pared lisa y la sangre pasa de esta cavidad al ventrículo por la válvula mitral (o bicúspide)^{4, 23, 29}.

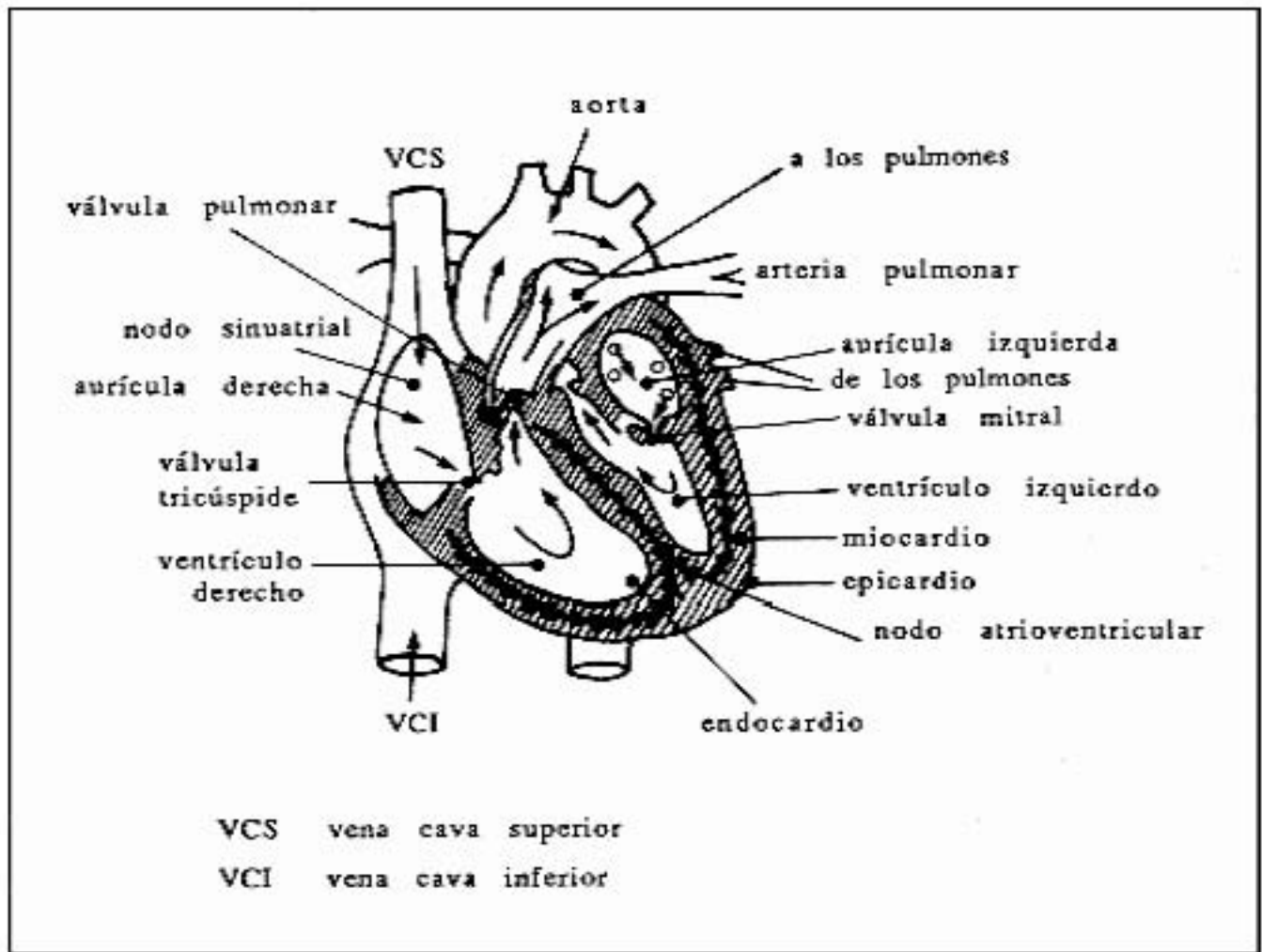


Figura 5. Cavidades y válvulas cardíacas: Imagen que representa cada una de las cavidades cardíacas, sus válvulas indispensables para el funcionamiento; así como sus capas encargadas de aportar protección al corazón.

2.4.1.2 Arterias, arteriolas, venas, vénulas y capilares.

Cada uno de los componentes del sistema cardiovascular cumple una función diferente, como componentes básicos que se encargan de la irrigación de la mayor parte de los tejidos y órganos se hayan comprendidos: las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas (Figura 6).

En conjunto, este grupo de elementos se va a encargar de llevar a cabo *la circulación sistémica o mayor* comienza con el bombeo de la sangre del ventrículo izquierdo a la arteria de mayor calibre que es la aorta, bifurcada en las arterias ilíacas derecha e izquierda que irrigan la pelvis y piernas. Así mismo se encuentra unida a las principales arterias que irrigan la cabeza, los brazos, las vísceras

y el corazón. Todos los órganos principales a excepción del hígado reciben su irrigación sanguínea de las arterias que surgen de ella⁴. Las arterias elásticas se ramifican para dar lugar a las arterias musculares, cuyas paredes son relativamente más gruesas, lo cual impide que se colapsen cuando se doblan las articulaciones, estas últimas se encuentran inervadas por el sistema nervioso simpático, cuya actividad provoca su constricción^{1,4}.

Arterias: Son vasos cuya función es el transporte de sangre en dirección centrífuga al corazón, así como la de entregar sangre oxigenada a los diversos órganos a excepción de la pulmonar y de sus ramas, poseen una pared muscular relativamente gruesa y elástica, que le permiten distenderse lo suficiente para soportar las pulsaciones generadas por el corazón. El calibre de las arterias se haya comprendido entre los 4mm de diámetro de la luz y 1mm del correspondiente grosor de la pared^{1,4, 23, 29}.

Arteriolas: Ramas más pequeñas de las arterias, consideradas como pequeños vasos de paredes musculares gruesas cuya función es la de regular la resistencia al flujo a través de los órganos y tejidos, controlando dentro de estas la distribución y la velocidad del flujo sanguíneo^{1, 23, 32}.

Capilares: Pequeñísimos vasos de paredes finas a través de los cuales por un proceso de difusión y ultrafiltración, se produce un intercambio de materiales de arterias de pequeño calibre a venas de pequeño calibre^{23, 32}. Su luz posee un diámetro comprendido en un rango de 5-7 μ m, lo suficiente para permitir el paso a través de ella de un eritrocito.

Vénulas: Pequeños vasos inervados por el sistema nervioso con una luz relativamente grande y una pared muscular más fina que las arterias, da paso al sistema colector de baja presión para la sangre venosa (relativamente desoxigenada) cuando sale de los capilares^{23, 32}.

Venas: Son vasos cuyo diámetro de la luz oscila entre los 5 mm, con un grosor de la pared de 0.5 mm y cuya función es la de llevar la sangre venosa al corazón. En este caso todas las venas excepto las pulmonares, poseen sangre desoxigenada^{1, 23}.

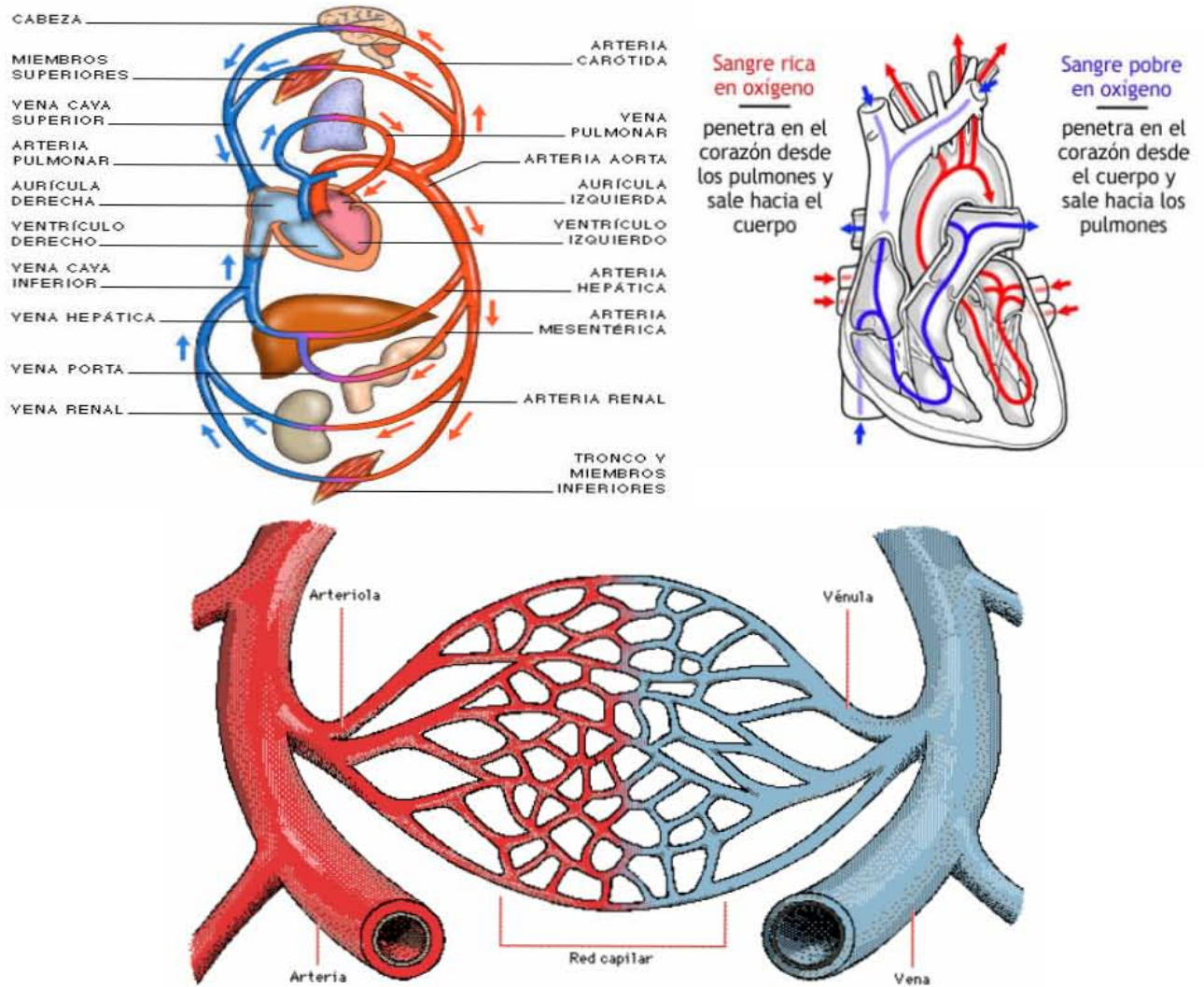


Figura 6. Sistema Cardiovascular (estructuras vasculares): Superior derecha: Irrigación del corazón, de color azul el transporte de sangre oxigenada por medio de las arterias a los diferentes órganos vitales, en color rojo la recolección y transporte de la sangre venosa a través de los diferentes órganos. Superior izquierda: Circulación mayor en color rojo y la circulación menor o pulmonar en color azul. Inferior: diferencia de las estructuras vasculares

2.4.1.3 Funcionamiento del corazón

Al contraerse, cada cavidad del corazón impulsa un volumen dado de sangre a un ventrículo o arteria. Las válvulas se abren y cierran en respuesta a los cambios de presión con la contracción y relajación cardiacas. Cada válvula permite sólo el flujo unidireccional de la sangre, al abrirse para el paso de este líquido y cerrarse para evitar su reflujó^{29, 32}.

2.4.1.4 Ciclo cardiaco⁴: Comprende el periodo de tiempo que tarda en realizarse una completa contracción y relajación del corazón. La duración del mismo es de 0.8 segundos aproximadamente.

Como los movimientos de sístole y diástole no se producen al mismo tiempo en las cuatro cavidades del corazón, este ciclo cardiaco se subdivide en tres fases que son:

1. Sístole general: Existe una contracción de ambos ventrículos generando la expulsión de la sangre a las arterias correspondientes tras la apertura de las válvulas semilunares de cada ventrículo y cerrando las válvulas auriculoventriculares dirigiéndose una oleada de sangre a las circulaciones menor y mayor. Su duración aproximada es de 0.3 segundos.
2. Diástole: Comienza inmediatamente después de la sístole, el corazón se relaja produciendo una caída de la presión ventricular al cerrarse las válvulas semilunares y abrirse las auriculoventriculares facilitando el paso de la sangre de las aurículas a los ventrículos. Al mismo tiempo, las aurículas se relajan, aspiran sangre de las venas correspondientes para pasar directamente a los ventrículos, el tiempo de duración aproximada es de 0.5 segundos.
3. Sístole auricular: Se comprende en las fases de diástoles, pues es una débil contracción de las aurículas al final de la relajación de los ventrículos. Contribuye un poco a que se llenen los ventrículos.

Este ciclo se repite a un ritmo de entre 60 y 80 veces por minuto y se llama frecuencia cardiaca.

2.4.1.5 Mecanismos de regulación cardiovascular

Los humanos y otros animales desarrollaron múltiples mecanismos reguladores de la función cardiovascular, los cuales van a aumentar el suministro de sangre a los tejidos activos e incrementan o disminuyen en la pérdida de calor corporal mediante la redistribución sanguínea¹¹.

Las modificaciones que el organismo lleva a cabo, como la alteración en el gasto cardíaco, con la modificación del diámetro de los vasos de resistencia o mediante los cambios en la cantidad de sangre que se acumula en los vasos de capacitancia. El calibre de las arteriolas se encuentra regulado por un mecanismo de autorregulación, también influenciado en los tejidos activos por acción de metabolitos vasodilatadores de producción local, por sustancias que secreta el endotelio y

por la acción sistémica de sustancias vasoactivas circulantes y por efecto de los nervios que llegan a las arteriolas. El calibre de los vasos de capacitancia también se modifica por sustancias vasoactivas circulantes y por nervios vasomotores (Tabla 2).

Tabla 2. Mecanismos de regulación cardiovascular^{4, 11, 18, 20, 30}.

REGULACIÓN LOCAL	Autorregulación	Metabolitos vasodilatadores Vasoconstricción localizada
SUSTANCIAS DERIVAS POR EL ENDOTELIO	Sistemas oxidativos	<ul style="list-style-type: none"> { Oxidasa de NADPH { Xantina-oxidasa { Mieloperoxidasa { Sintetasa del óxido nítrico (eNOS)
	Sistemas antioxidantes	<ul style="list-style-type: none"> { Superóxido dismutasa (SOD) { Glutación peróxidasa(GPX) { Catalasa { Tiorredoxina-reductasa
	Células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> { Prostaciclina y Tromboxanos A₂ { Factor relajante derivados del endotelio { Monóxido de carbono { Endotelinas { Factores de crecimiento { Angiotensina II { Leucotrienos y epoxiácidos
REGULACIÓN SISTÉMICA MEDIANTE HORMONAS	<ul style="list-style-type: none"> { Cininas { Adrenomodulina { Hormonas natriuréticas { Vasoconstrictores circulantes { Uresina II 	
REGULACIÓN SISTÉMICA POR EL SISTEMA NERVIOSO	<ul style="list-style-type: none"> { Inervación de los vasos sanguíneos { Inervación cardiaca 	
NEUROTRANSMISORES	<ul style="list-style-type: none"> { Noradrenalina { ATP { Neuropeptido Y { Acetilcolina (actúa por medio del NO) { Sustancia P 	

2.5 Hipertensión arterial:

Definida como el aumento sostenido de la presión arterial por encima de los valores considerados como máximos normales (120/80 mmHg): en este caso se consideran valores superiores a 140 mmHg de sistólica y superior a los 90 mmHg de diastólica, tiene como órganos blanco los de la pared arterial, el corazón, el cerebro, el riñón y la retina. En México existen cerca de 18 millones de los cuales un 61% ignora que posee esta enfermedad y solo un 3% sigue un tratamiento de control. Se estima una mortalidad anual de 1- 2% por causas directamente relacionadas en la población hipertensa no controlada en todo el mundo. La presión arterial está determinada por:

La fuerza de contracción del corazón (bomba): la capacidad del corazón para contraerse, la cual puede modificarse con el paso y el estilo de la vida, por ejemplo en los pacientes que ya presentan la presión arterial elevada (hipertensos), el músculo cardiaco va a crecer (se hipertrofia) y genera mayor presión para tratar de contrarrestar la fuerza que requiere el músculo.

El volumen de sangre circulante (líquido) regulado por los riñones quienes tienen la capacidad de retener o eliminar agua y la cantidad de sal ingerida en la dieta.

La dilatación o contracción de las arterias y venas (diámetro de arterias y venas). Fenómeno que obedece a muchos factores como la adrenalina, hormonas, estrés emocional, medicamentos y algunas sustancias presentes en alimentos y bebidas como la cafeína. Con ello es posible observar que en la regulación de la presión arterial participan muchos factores, y cuando uno o varios de los factores se alteran, aparece hipertensión arterial; por desgracia, en la mayor parte de los casos (90 a 95%) no es posible saber cuál de ellos es el que origina la hipertensión.

2.5.1 *Control de la presión arterial:* Mediante un control de la presión arterial el organismo asegura el flujo adecuado para que se lleve a cabo el metabolismo de los tejidos según lo requiera nuestro organismo en base al estilo de vida de cada persona, por ello trata de mantener la presión arterial dentro de los valores normales (120/80 mmHg) disponiendo de mecanismos de control dependientes de:

El sistema nervioso, participan todos los niveles del sistema nervioso, pero el efecto final se expresa principalmente por dos neurotransmisores que regulan el sistema cardiovascular, las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y la acetilcolina, apoyados principalmente por otros neurotransmisores como son la serotonina, histamina, péptidos diversos y por el óxido Nítrico (NO).[Tabla 3]

Tabla 3: Centros de control de la presión arterial^{1, 4}

Control vegetativo	<ul style="list-style-type: none"> Corteza cerebral Hipotálamo Cerebelo Bulbo raquídeo y médula espinal Eferencias vasoconstrictoras Eferencias vasodilatadoras
Señales eferentes	<ul style="list-style-type: none"> Sistemas humorales Catecolaminas Serotonina (5-hidroxitriptamina) Vasopresina u Hormona antidiurética Sistema renina angiotensina Péptido natriurético auricular
Factores locales	<ul style="list-style-type: none"> Mecanismo biogénico Regulación metabólica
Regulación por sustancias sintetizadas la pared de los vasos	<ul style="list-style-type: none"> Óxido nítrico

2.5.2 Etiología y tipos de hipertensión arterial:

Afortunadamente la investigación acerca del proceso crónico-degenerativo que se hace manifiesta dentro de la hipertensión arterial, desarrollada a partir de los años 70's ha permitido definir para cada paciente la causa de su proceso hipertensivo, y por lo tanto facilita la terapéutica a seguir, con el fin de evitar el desarrollo de cuadros degenerativos extremos para ello considera cinco estadios según los valores de presión manifestados por cada paciente con edad mayor a los 18 años [Tabla 4].

Tabla 4: Grados de hipertensión arterial según los valores tensionales en mayores de 18 años

HIPERTENSION	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
Normal elevada	130-139	85-89
Estadio 1 (leve)	140-159	90-99
Estadio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estadio 3 (grave)	180-209	110-119
Estadio 4 (muy grave)	> 210	>120

Mecanismos de la hipertensión primaria.

Se le conoce así debido a que no existe una causa obvia que la produzca, es conocido como un trastorno genético multifactorial en el que la herencia de ciertos genes anormales predispone al individuo a tener una presión arterial elevada, especialmente si existen influencias apropiadas (abundancia de sal en la dieta, estrés psicosocial). Actualmente no se conocen los genes involucrados en tal padecimiento, lo cual la hace ser una enfermedad difícil de modificar genéticamente.

Dentro de los factores que influyen para el desarrollo de este padecimiento están:

- ✓ La regulación del riñón y la ingesta de sodio
- ✓ El factor natriurético
- ✓ El sistema renina angiotensina-aldosterona
- ✓ La hipertensión neurógena
- ✓ El remodelado vascular

Para el caso de la hipertensión secundaria: En menos del 10% de los casos, la elevación de la presión arterial puede atribuirse a un proceso o factor conocido. Las causas habituales de esta hipertensión secundaria son:

- a) Hipertensión arterial sistémica renovascular
- b) Hipertensión arterial sistémica por enfermedad parenquimatosa renal
- c) Hipertensión arterial sistémica postrasplante renal

- d) Coartación aórtica
- e) Hipertensión arterial sistémica por el uso de anticonceptivos
- f) Hipertensión arterial sistémica en el embarazo

La pseudohipertensión: Es un fenómeno frecuente en ancianos debido a la arteriosclerosis y calcificación de las paredes de las arterias que se vuelven rígidas, determinando cifras de presión sistólica superiores a las reales, por lo que podrían confundirse con una hipertensión.

2.5.3 Factores de predisposición para la hipertensión: Debido a que se le considera un problema multifactorial, a continuación se listan dentro de la tabla los factores más comunes en la vida cotidiana de la población mexicana, que lo podrían estar orillando a padecer este problema ante los excesos de los siguientes factores, así como un control de los mismos.

Tabaquismo	Consumo de alcohol	Diabetes	Antecedentes familiares
Sexo y edad	Sedentarismo	Arteriosclerosis	Raza
Obesidad	Estrés	Consumo de café	Personalidad
Hipercolesterolemia	Dieta	Ingesta de sal	Uso de anticonceptivos

Desafortunadamente no existen síntomas específicos para identificar la hipertensión arterial y cuando aparecen, es fácil confundirlos o explicarlos por otras causas; en general dichos síntomas se les considera como "vagos" e inespecíficos.

1. El más común de ellos es el dolor de cabeza
2. Zumbido de oídos
3. Falta de aire al realizar ciertas actividades
4. Puede haber cansancio crónico e inexplicable

Sin embargo, hay pacientes con la presión muy elevada y no muestran estos síntomas, mientras que otros los presentan aun cuando su presión arterial apenas excede los rangos normales. Situación por la cual esta enfermedad tiende a menospreciarse y recibir el calificativo de "el asesino silencioso" porque los pacientes se descuidan y con el paso del tiempo aparecen las complicaciones mayores e irreversibles.

2.5.4 Efectos de la hipertensión sobre los diferentes órganos^{2, 8, 27, 29}

La importancia de la presión arterial alta radica en el daño que provoca a muchos órganos; sin embargo, el control adecuado de las cifras de presión, evita el daño a los órganos y por lo tanto las complicaciones. Los órganos que más sufren los efectos de la hipertensión son el corazón, riñones, ojos, arterias y cerebro (Figura 7).

En el corazón aparece aterosclerosis coronaria, formando placas de ateroma lo cual conduce a infartos; además obliga al corazón a hacer mayor esfuerzo y como consecuencia genera una hipertrofia ventricular. Al paso del tiempo, esta complicación lleva a insuficiencia cardíaca y finalmente sobreviene el colapso cardiovascular total.

En el cerebro pueden aparecer varias complicaciones como síncope, la formación de aneurismas así como la formación de ateromas así también se hace manifiesto un deterioro gradual y progresivo de la función cerebral con demencia, suelen existir oclusiones de las arterias cerebrales con el consecuente infarto cerebral. La tasa de mortalidad de la hemorragia cerebral en pacientes hipertensos es de un 50%.

En la retina las principales complicaciones son las hemorragias como antesala de una ceguera. En tanto en las arterias se acelera el desarrollo de la ateromatosis, lesión endotelial y la arteriosclerosis, disminuyendo la distensibilidad y elasticidad de las arterias. En las arterias coronarias esto aumenta la probabilidad de trombosis y oclusiones.

En los riñones existen graves consecuencias, un 30% de las muertes por hipertensión arterial suceden por complicaciones en el riñón, las arterias renales se ocluyen dañando la función de este órgano, haciéndose manifiesta como una insuficiencia renal

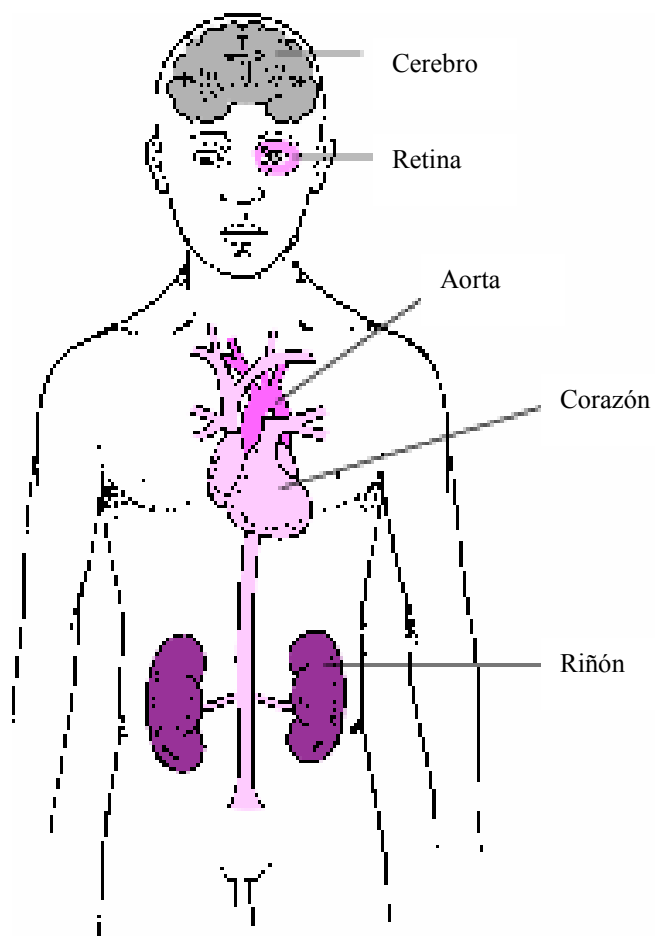


Figura 7. Principales órganos blanco afectados de forma irreversible por la Hipertensión Arterial del ser humano.

2.6 Tratamientos

Con el fin de llevar un control adecuado de los niveles de presión arterial, el paciente con hipertensión arterial debe de seguir un tratamiento farmacológico individualizado de acuerdo a los factores que dieron paso a dicho padecimiento y a las condiciones en las cuales se encuentra su organismo al momento del tratamiento, el cual debe estar apoyado por un tratamiento no farmacológico que básicamente se enfoca a cuestiones de dieta y ejercicio como menciona a continuación.

2.6.1 Farmacológico

La presión arterial como producto del gasto cardiaco y resistencia periférica, permite la búsqueda de medicamentos, capaces de generar una disminución de la presión arterial a largo plazo de 5-6 mmHg en la presión arterial diastólica, mediante la disminución del gasto cardiaco o de ambas. Los medicamentos que disminuyen el gasto cardiaco van a inhibir la contractilidad miocárdica o generar una reducción en la presión del llenado ventricular, lográndose esta última ejerciendo un efecto sobre el tono venoso o sobre el volumen sanguíneo por medio de efectos renales. Mientras tanto los fármacos encargados de reducir la resistencia periférica actúan sobre músculo liso generando una relajación de los vasos de resistencia, o bien interfiriendo en la actividad de los sistemas constrictores de los vasos de resistencia. Los fármacos antihipertensivos se clasifican en (Tabla 5):

2.6.1.1 Diuréticos: Surgen como una estrategia rápida para el control de la hipertensión, este tipo de fármacos altera el equilibrio del Na^+ , mediante la restricción de la sal en la dieta, es posible utilizarlos con vasodilatadores (α_1 -bloqueantes, antagonistas de los canales de Ca^{2+}), provocando expansión volumétrica y edemas, por activación del sistema renina angiotensina-aldosterona (RAA). Los diuréticos actúan causando hipopotasemia al favorecer el intercambio Na^+ / K^+ en el túbulo colector, lo que puede evitarse si se administran también diuréticos ahorradores de K^+ para disminuir la reabsorción de Na^+ mediante el bloqueo de los canales de Na^+ en el túbulo colector. El aumento inicial de la excreción renal de Na^+ causa una disminución en el volumen sanguíneo y el gasto cardiaco por inhibición del transporte $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ en la nefrona distal. Luego se recupera la volemia, pero baja la resistencia periférica total aumentando el flujo mediante un mecanismo aún no descrito pero que posiblemente tenga una apertura de los canales de K^+ , dependientes de ATP, en las

células musculares lisas. La dosificación de este tipo de medicamentos en casos de monoterapia, debe ser en dosis bajas, junto con un ahorrador de potasio, dado que a dosis altas se encontró que eran capaces de generar muerte súbita (Clorotiacida, Benzotiacida)^{1, 14}.

2.6.1.2 Simpaticolíticos: Surgen a partir de la demostración en 1940 con la extirpación bilateral de la cadena simpática torácica que provocaba una disminución de la presión arterial, intensificando la búsqueda de compuestos químicos simpaticolíticos, tras la combinación racional de estos compuestos con diuréticos y vasodilatadores que disminuyen en gran medida la poca tolerancia que ejercían sobre el paciente (disfunción sexual, diarrea, retención de líquidos con reducción subsecuente del efecto antihipertensivo). La α -Metildopa se va a encargar de reducir la resistencia vascular sin causar un gran cambio del gasto o de la frecuencia cardiaca de los pacientes jóvenes. Como desventaja de este grupo de fármacos es que al actuar sobre receptores α_2 - adrenérgicos en el tallo encefálico, produce sedación, sequedad de la boca y disminución de la libido (α -Metildopa, Clonidina)^{1, 14}

2.6.1.3 Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos: Afecta la regulación de la circulación por efectos inotrópico y cronotrópico negativos, entre ellos la contractilidad miocárdica y el gasto cardiaco en receptores β_1 cardíacos. Como consecuencia del bloqueo de los receptores β -adrenérgicos en las células yuxtagomerulares es el decremento de la secreción de renina, con la disminución resultante de angiotensina II, potente constrictor. Casi todos los antagonistas β -adrenérgicos reducen flujo sanguíneo renal a corto plazo (Propranolol, Atenolol).^{1, 14}

2.6.1.4 Bloqueantes selectivos de los receptores α_1 . Reducen la resistencia periférica total por bloqueo de las activaciones simpáticas de los adrenoreceptores α_1 vasculares. Dilatan las arterias y venas, con un poco de efecto sobre el gasto cardiaco. Pueden aumentar la sensibilidad a la insulina y mejorar el perfil lipídico plasmático (Terazosina y Doxazosina.)

2.6.1.5 Antagonistas de canales de Ca^{2+} . Reducen la resistencia periférica total por dilatación de las arterias de resistencia, promoviendo la activación de los canales de Ca^{2+} limitados por voltaje en las células musculares lisas, inhibiendo el flujo de entrada de Ca^{2+} y el desarrollo de fuerza. El

mecanismo incluye la participación de las corrientes de Na^+ , la despolarización de las células de músculo liso vascular depende principalmente del flujo de entrada del Ca^{2+} . La contracción de células del músculo liso vascular tal vez siga tres pasos: en primer lugar los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje se abren en respuesta a la despolarización de la membrana y el Ca^{2+} extracelular se mueve por su gradiente electroquímico hacia la célula. Después del cierre de los canales de Ca^{2+} se requiere de un periodo finito antes de la apertura de los canales en respuesta al estímulo. En segundo lugar, las contracciones inducidas por un agonista que ocurren sin despolarización de la membrana dependen de la hidrólisis del fosfatidilinositol de membrana, con la formación de trifosfato de inositol, que actúa como segundo mensajero para la liberación de Ca^{2+} intracelular desde el retículo sarcoplásmico. Esta liberación del Ca^{2+} intracelular mediada por receptor puede desencadenar más flujo hacia dentro del Ca^{2+} extracelular. En tercer lugar, los canales del Ca^{2+} operados por receptor permiten la entrada de Ca^{2+} extracelular en respuesta a la ocupación del receptor (Verapamilo y Diltiazem).¹.

2.6.1.6 Hipotensores de acción central: La Clonidina presenta como actividad principal la estimulación de los α_2 -adrenorreceptores en el SNC determinando una disminución de las descargas pre y posganglionares en el sistema noradrenérgico, dando lugar a la hipotensión, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. Sólo a dosis elevadas es capaz de causar vasoconstricción inicial por estimulación α_2 -adrenérgica en el propio músculo liso vascular. Mientras la α -Metildopa se le atribuía su actividad hipotensora a la inhibición de la enzima dopamina descarboxilasa (DOPA) y la consiguiente inhibición de la síntesis de noradrenalina, pero estudios recientes demuestran que su actividad es similar a la Clonidina, mediante un proceso en el que la α -metildopa se transforma en α -metildopamina y finalmente en α -metilnoradrenalina, sustancia que actúa como falso neurotransmisor α_2 -agonista y determina la respuesta hipotensora por acción a nivel central del bulbo, produciendo una disminución de la resistencia periférica total y por ende la presión arterial, con poca repercusión sobre el gasto cardíaco^{14, 21}.

2.6.1.7 Vasodilatadores periféricos: Llamados también vasodilatadores de acción directa, debido a que producen una relajación del músculo arteriolar, incrementando la frecuencia y el gasto cardíaco por un mecanismo múltiple que implica la producción de NO cuyo papel vasodilatador está mediado por AMPc dentro de la misma célula, otro mecanismo es la apertura de los canales de K^+

provocando una hiperpolarización con la subsecuente relajación de la fibra vascular (Hidralazina y Nitroprusiato de sodio) ¹⁴.

2.6.1.8 Inhibidores de la Enzima convertidora de la angiotensina (IACE): Disminuyen la respuesta normal de la aldosterona a la pérdida de Na⁺, disminuyendo la función normal de esta última para oponerse a natriuresis inducida por los diuréticos. Así los IACE aumentan la eficacia de los diuréticos, su efecto está tras un bloqueo en la conversión de angiotensina I en angiotensina II, reduciendo la resistencia periférica total, debido a la acción de esta última, encargada de estimular el sistema simpático centralmente, promoviendo la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos y vasoconstruye directamente (Captopril y Lisinopril) ^{1,14}.

2.6.1.9 Antagonistas de los receptores de Angiotensina II: Estos fármacos van a producir relajación del músculo liso y así favorecen la vasodilatación, incrementan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático, disminuyen la hipertrofia celular y no solo evitan la conversión de angiotensina I en angiotensina II, si no también la desintegración mediada por bradicinina y la sustancia P van a actuar en dos subtipos de receptores de angiotensina II. Los receptores de subtipo AT₁ está localizado preferentemente en el tejido vascular y miocárdico, así como en cerebro, riñones y células glomerulares suprarrenales, que secretan aldosterona, mediador de la inhibición retroalimentaria de la liberación de renina. El subtipo AT₂ se encuentra en médula suprarrenal y posiblemente en sistema nervioso central se sugiere que este receptor puede mostrar respuestas opuestas al crecimiento y la proliferación (Losartán) ¹⁴.

Tabla 5. Clasificación de los Fármacos antihipertensivos comerciales ^{1, 7, 14, 16, 21, 30}

Clase	Fármacos
Diuréticos tiacídicos	Bendroflumetiácida Banzotiácida Clorotiácida
Diuréticos relacionados con las tiacidas	Clortalidona Indapamida Xipamida
Bloqueantes de los receptores β	Propranolol (NS) Nadolol (NS) Timolol (NS)

Bloqueantes de los receptores α	Prazonina Terazosina Doxazosina
Bloqueantes de los canales de Ca^{2+}	Nifedipino Amlodipino Nicardipino
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	Losartán
Inhibidores de la ACE	Captopril Lisinipril Enalapril Perindopril

En el siguiente esquema se muestra de forma general el sitio de acción y el tipo de modulación que llevan a cabo algunos grupos de fármacos antihipertensivos

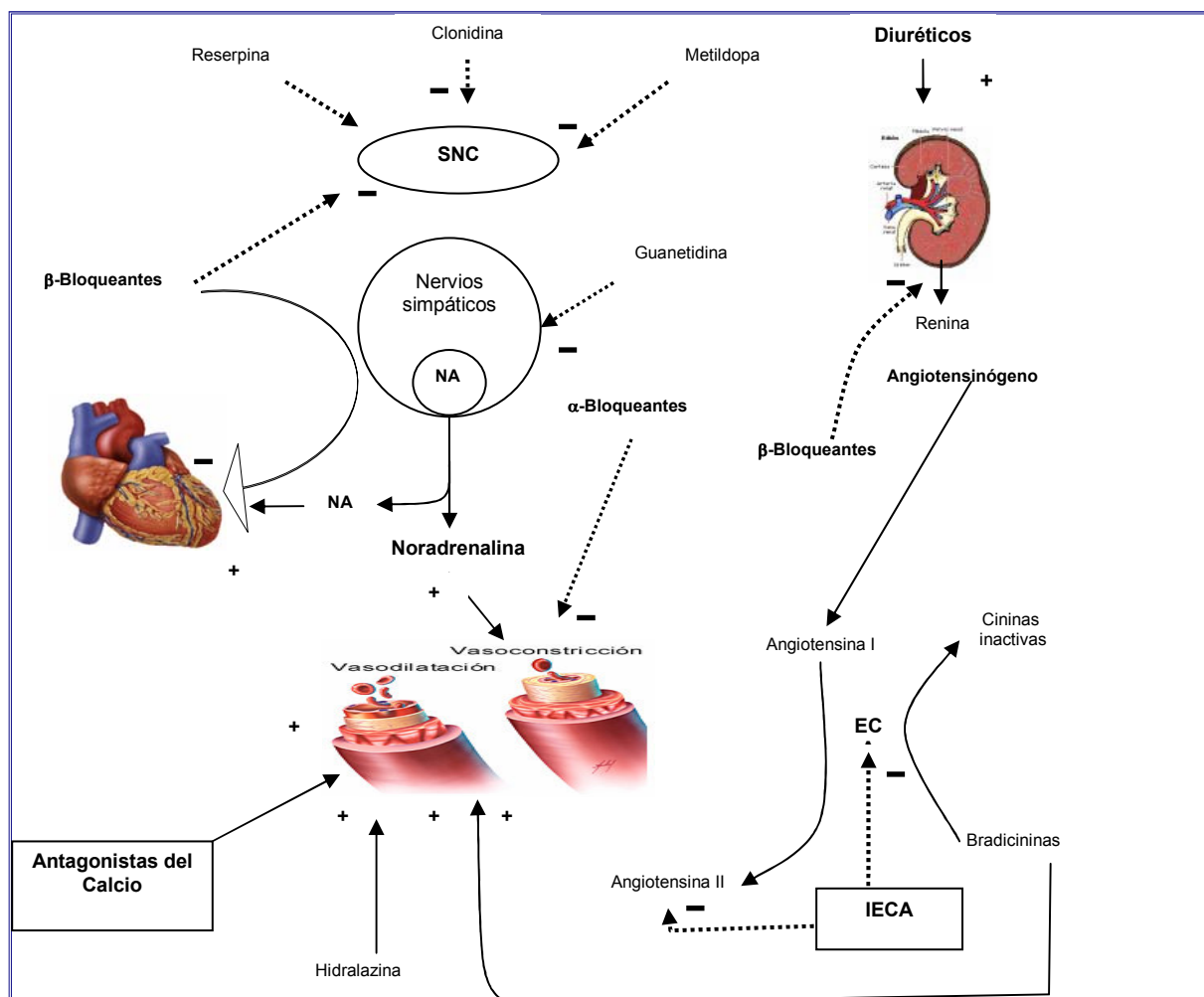


Figura 8. Esquema general de los mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos y el tipo de modulación que llevan a cabo.

2.6.1 No farmacológico ^{14, 22}.

Requiere de cuidados como:

- ☆ *Pérdida de peso corporal*
- ☆ *Dieta baja en sodio*
- ☆ *Dieta baja en calorías*
- ☆ *Incremento de ejercicio aeróbico*
- ☆ *Suspensión del tabaquismo*
- ☆ *Mantener un estado de poco estrés ambiental y emocional*
- ☆ *Restricción del alcohol*

2.7 Compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos²⁴

El estudio de las moléculas base para el diseño de nuevos fármacos asistidos por computadora ha permitido el descubrimiento de nuevos compuestos con mejores propiedades farmacológicas y algunos de ellos con un mínimo de efectos colaterales, como sucedió a finales de los años 70's con un grupo de investigadores de la República de China, quienes al estar examinando las propiedades antimalariales de los derivados de la febrifugina, notaron que un compuesto en prueba, la Changrolina era un agente antiarrítmico efectivo por lo que decidieron dividir en tres regiones a molécula de dicho agente: la primera de ellas es una porción aromática denominada químicamente como el 2,6-bis (1-metil-1-il-pirrolidin)fenol, la segunda porción en donde existe un enlace entre la región 1 y 3, en donde esta última resulta ser una región heteroaromática, la cual consiste en una molécula de quinazolina. Molécula quien muestra en la región 1(2,6-bis (1-metil-1-il-pirrolidin) fenol) la actividad antiarrítmica; así mismo se observó que tanto la región 2 y 3 podían ser remplazadas por una gran variedad de heterociclos y otros sustituyentes no cíclicos (Figura 9)²⁶.

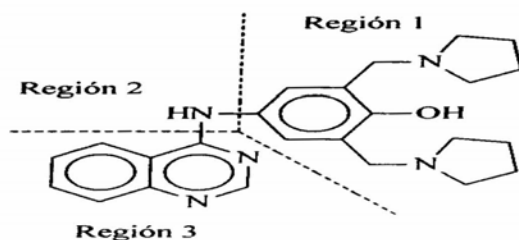


Figura 9: División de la molécula de la Changrolina, en tres regiones. Región 1:2,6-bis (1-metil-1-il-pirrolidin)fenol, región 2: existe el enlace entre la región 1 y 3 (heteroaromática).

Poco después los mismos investigadores que estudiaron la Changrolina iniciaron el estudio de relación estructura química-actividad biológica, la cual consistía en cambiar los sustituyentes de la región 2 y 3, encontrando que los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos como la morfolina y la tiomorfolina al no concluir la evaluación de estos compuestos, el grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal a cargo del Dr. Enrique Ángeles Angiano de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo-1, retomó la investigación de estos compuestos, procediendo a su síntesis mediante la reacción química entre un fenol sustituido, un formaldehído más una molécula de morfolina y/o tiomorfolina (Figura 10), obteniendo así una serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos a los cuales se les realizó el estudio de la actividad biológica dentro del Laboratorio

3. HIPOTESIS

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se ha promovido el diseño y desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos retomando la necesidad de crear fármacos adecuados que beneficien a la población mexicana para un control óptimo de la hipertensión arterial. Partiendo de estudios teóricos preliminares, se ha determinado que algunos compuestos constituidos por dos anillos de morfolina y tiomorfolina pueden presentar actividad hipotensora, por lo que se espera que esta serie de compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal presenten efecto hipotensor al ser evaluados experimentalmente en el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho.

4. OBJETIVO GENERAL

Obtener la eficacia y potencia de los compuestos **Morfolínicos** (LQM-301^{*&}, LQM-302⁺, LQM-304^{*&}, LQM-305[&], LQM-306^{*}, LQM-308^{*&}, LQM-309[&], LQM-310^{*}, LQM-314^{*} y LQM-340^{*}) y **Tiomorfolínicos** (LQM-317⁺, LQM-318⁺, LQM-319⁺, LQM-320⁺, LQM-322⁺, LQM-328[&] y LQM-330^{*}) y fármacos antihipertensivos de referencia a través de la curva Dosis- % de Efecto hipotensor para comparar el efecto de los compuestos desarrollados con los ya existentes.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES:

- ✓ Aprender a usar el equipo Digi-Med®- PBA (Blood Pressure AnalyzerTM) para determinar la presión arterial mediante un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada.
- ✓ Utilizar como fármacos antihipertensivos de referencia al Captopril, Losartán y Omapatrilat para determinar las Curvas Dosis-Efecto en este modelo experimental utilizando el analizador Digi-Med®- PBA (Blood Pressure AnalyzerTM)
- ✓ Determinar las curvas Dosis-Efecto de los compuestos Dimorfolínicos (LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309) y Tiomorfolínicos (LQM-328) mediante el modelo de presión arterial invasiva en ratas Wistar macho anestesiadas.
- ✓ Evaluar el efecto hipotensor de los compuestos **Morfolínicos** (LQM-301^{*&}, LQM-302⁺, LQM-304^{*&}, LQM-305[&], LQM-306^{*}, LQM-308^{*&}, LQM-309[&], LQM-310^{*}, LQM-314^{*} y LQM-340^{*}) y **Tiomorfolínicos** (LQM-317⁺, LQM-318⁺, LQM-319⁺, LQM-320⁺, LQM-322⁺, LQM-328[&] y LQM-330^{*}) mediante un modelo de presión arterial invasiva en ratas Wistar macho para determinar las curvas Dosis-Efecto de cada compuesto.

* (15) Herrera Salazar Alma
 & (28) Tapia López María Elizabeth
 + (31) Villegas Frías María de los Ángeles

5) DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 Material

EQUIPO:

- Manómetro de mercurio
- Transductor de presión
- PC Pentium III
- Software DMSI-200_1
- DIGI-MED®- PBA (Blood Pressure Analyzer™)
- Balanza analítica (Sartorius®, BL60S 0.1mg-60g)
- Balanza granataria (OHAUS® 0.1-2610g)
- Catéter PE50, y PE20

SOLUCIONES:

- Solución salina fisiológica(SSF)
- Solución de heparina (2.5mg/ml)
- Pentobarbital Sódico (0.063g/ml)
- Solución de HCl [0.1N]
- Solución de Bicarbonato de Sodio al 2%
- Compuestos problema Morfolínicos (LQM-301, LQM-302, LQM-304, LQM-305, LQM-306, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-314 y LQM-340) y Tiomorfolínicos (LQM-317, LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-322, LQM-328, LQM-330)

BIOLÓGICO

- Animales de laboratorio (ratas Wistar macho con peso promedio de entre 250-350g)

MATERIAL

- Piseta
- Micropipetas Wilson Pipetman® de 100 y 100µl
- Jeringas de insulina
- Válvulas con 3 llaves
- Viales ámbar
- Balanza para animales
- Algodón
- Hilo ceda de 4/0, 3/0 y 2/0
- Estuche de disección

5.2 Métodos:

Determinación de la solubilidad. Se probó la solubilidad de los compuestos obtenidos a través de un diseño asistido por computadora en un medio ácido (HCl [0.01N]) así como en un medio básico (bicarbonato al 2%) para su administración, agregando en cantidades crecientes de volumen constante con micropipetas, hasta la formación de la solución correspondiente del compuesto, llevando a un volumen final de 1mL con SSF.

PREPARACION DE SOLUCIONES:

Todos los compuestos problema fueron disueltos con la cantidad mínima necesaria de HCl [0.01N] y se llevó a un volumen total de 1mL con SSF. Se inicia preparando la dosis de 1mg/Kg y de ésta se hicieron diluciones de 1:10 hasta llegar a la dosis de 0.0001mg/Kg.

Determinación de las curvas dosis- efecto a los compuestos Dimorfolínicos (LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309) y Tiomorfolínicos (LQM-328)

Se anestesió a la rata con pentobarbital sódico vía intraperitoneal empleando una dosis de 45mg/Kg. se colocó sobre la tabla de disección, se realizó una incisión a la altura de la tráquea. Figura (11-A), se procedió a realizar una traqueotomía para que le permitiera una mejor ventilación. Figura (11-B y 11-C). Posteriormente se localizó la arteria carótida y se canuló con un catéter PE50 heparinizado, el cual se encuentra conectado directamente al transductor de presión que a su vez está acoplado con el amplificador DIGI-MED®- BPA (Blood Pressure AnalyzerTM), el cual registra las lecturas de presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC) mediante el software DMSI-200_1.

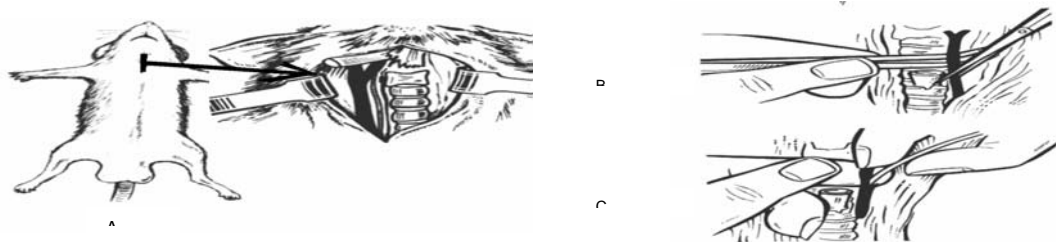


Figura 11. Traqueotomía: (A) Se localiza la tráquea, del animal, y se hace un corte, de la piel que permita observarla, (B) Se disecciona la tráquea, aislándola de los tejidos y nervios anexos (C) Se realiza un corte y la canulación de la tráquea facilitando la ventilación.

Una vez diseccionada la arteria carótida, se localizó la vena femoral de la pata izquierda para diseccionarla y canularla con un catéter unido a una llave de tres vías previamente purgadas con solución salina fisiológica y la otra con el compuesto previamente disuelto (figura 12 A, B y C).

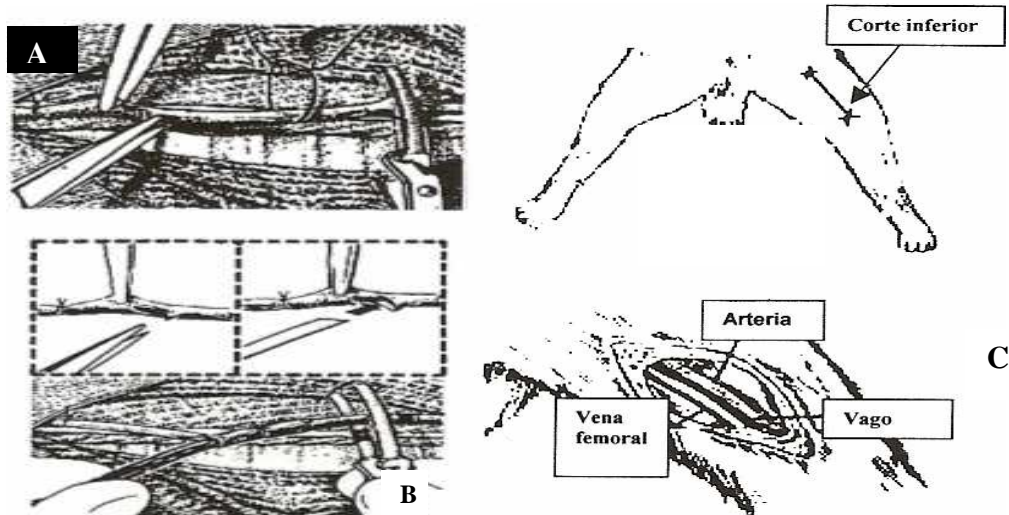


Figura 12. Disección de la arteria carótida y vena femoral. Disección de la arteria carótida (A) superior izquierda, en la figura B, se realiza la canulación de la arteria con un catéter heparinizado conectado al transductor. En la derecha (C) se observa la disección y canulación de la vena femoral a la llave de tres vías.

Para determinar la Curva Dosis-Efecto a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-328 se administraron las dosis de 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1 y 1.0 mg/Kg en un volumen de 0.1mL.

Para cada compuesto se realizó con una n = 5, (Figura 13)

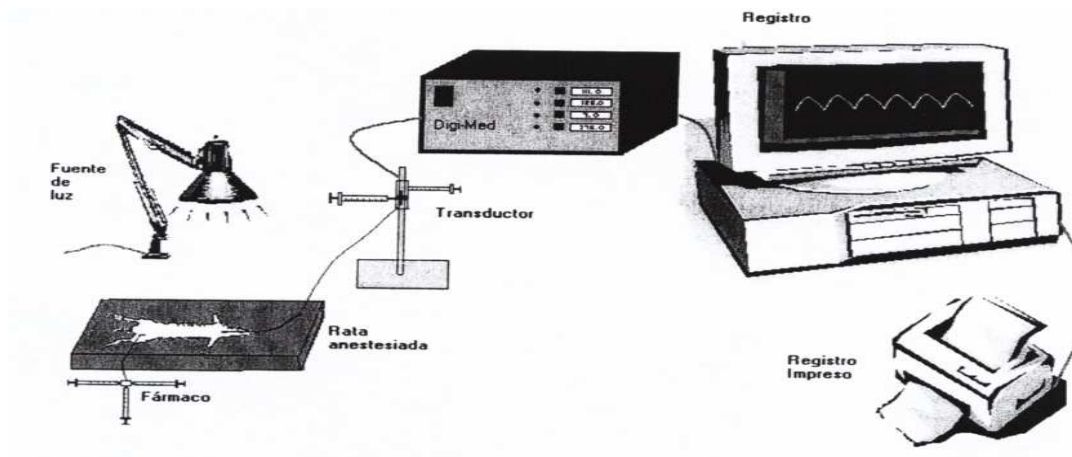


Figura 13. Curva Dosis-Efecto: Esquema general a seguir en la evaluación de los compuestos, mediante un modelo de Presión arterial vía invasiva, acoplado a un transductor Digi-Med®- PBA (Blood Pressure Analyzer™) en rata Wistar macho

RESULTADOS:

DETERMINACIÓN DE LA CURVA DOSIS-EFECTO

Las curvas Dosis- Efecto se realizaron con la finalidad de determinar cual de los compuestos de la serie de los Morfolínicos (LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309) y Tiomorfolínicos (LQM-328), [Tabla 6] presenta un efecto hipotensor, ya que se relaciona el incremento de dosis con dicho efecto.

Al evaluar el efecto de la serie mencionada se observa que el efecto hipotensor del compuesto LQM-301 [figura 14] sobre la presión arterial media, sistólica y diastólica se da a partir de la dosis inicial de 0.0001mg/Kg manteniéndose el efecto hipotensor en las administraciones siguientes, así mismo muestra una disminución significativa de la frecuencia cardiaca.

Mientras que el compuesto LQM-305 [figura 16] muestra un ligero efecto hipotensor a partir de la dosis de 1.0mg/Kg, dosis en la que provoca una disminución de la PAM, PAS y PAD aproximadamente de 30mmHg. A la dosis de 0.001mg/Kg se observa una disminución significativa del numero de latidos/minuto aproximadamente de 30, y a dosis de 1.0mg/Kg la frecuencia cardiaca disminuye 62latidos/minuto.

Los compuestos LQM-309 y LQM-328 [figuras 18-19], presentan un efecto hipotensor a partir de la primera dosis (0.0001mg/Kg) de 20 mmHg y 10mmHg respectivamente sobre la PAM, PAS y PAD la cual se mantiene de forma sostenida, en todas las dosis, a excepción de la dosis 0.1mg/Kg para el compuesto LQM-328. Estos dos compuestos disminuyen la frecuencia cardiaca de forma constante en 20 y 30 latidos/minuto respectivamente en el rango de dosis de 0.01-1.0mg/Kg.

El compuesto LQM-304 (figura 15) presenta una disminución de la PAM, PAS y PAD significativo sólo en la primera dosis, y a dosis mayores se observa la elevación constante en los valores promedio para los parámetros de aproximadamente 10 mmHg con respecto a los valores basales.

El compuesto LQM-308 (figura 17) muestra un decremento de los valores de PAM, PAS y PAD de aproximadamente 10 mmHg en las cuatro primeras dosis (0.0001, 0.001, 0.01 y 0.1 mg/Kg), a excepción de la dosis de 1.0mg/Kg en la cual se observa un aumento de los valores de PAM de aproximadamente 22 mmHg, indicando que el compuesto cumple con su efecto hipotensor por debajo de la dosis de 1.0mg/Kg, mientras que la disminución sobre la frecuencia cardiaca es significativa a las dosis de 0.0001 - 0.01mg/Kg.

LQM-301

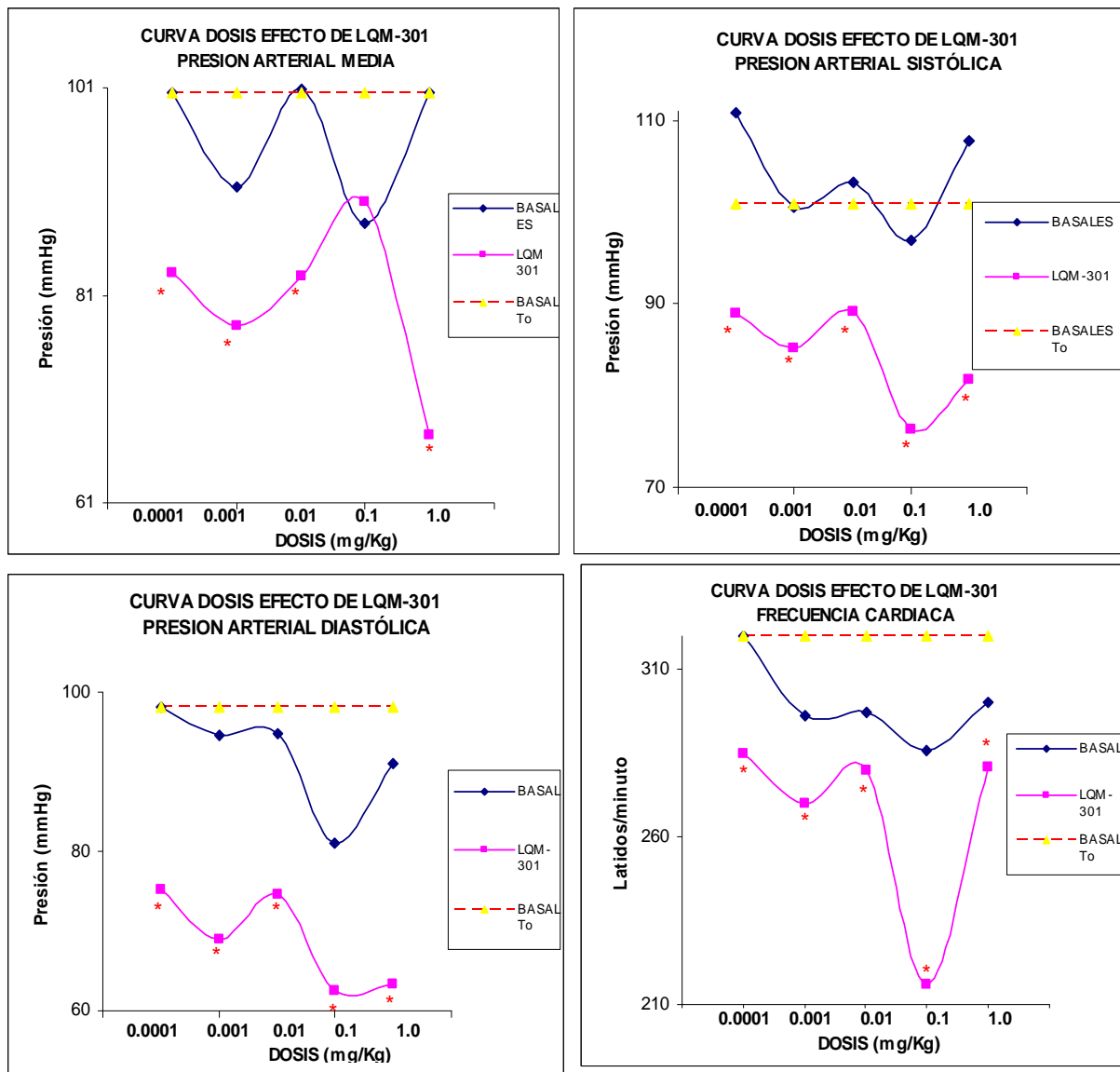


Figura 14: Curvas Dosis-Efecto a LQM-301 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada. **A.** Presión Arterial Media (PAM), **B.** Presión Arterial Sistólica (PAS), **C.** Presión Arterial Diastólica (PAD) y **D.** Frecuencia Cardíaca (FC). La línea azul, señala los valores de presión arterial y los latidos/minuto previo a la administración del compuesto (basal), la línea rosa muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea discontinua roja, muestra la prolongación de la presión basal a un tiempo cero para la presión arterial y los latidos/minuto (basal a T_0). Los resultados corresponden a un valor promedio \pm error estándar con una $n = 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una $\alpha = 0.05$, *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-301 en la PAM, PAS y PAD fue significativo a en todas las dosis; así mismo la disminución de la frecuencia cardíaca.

LQM-304

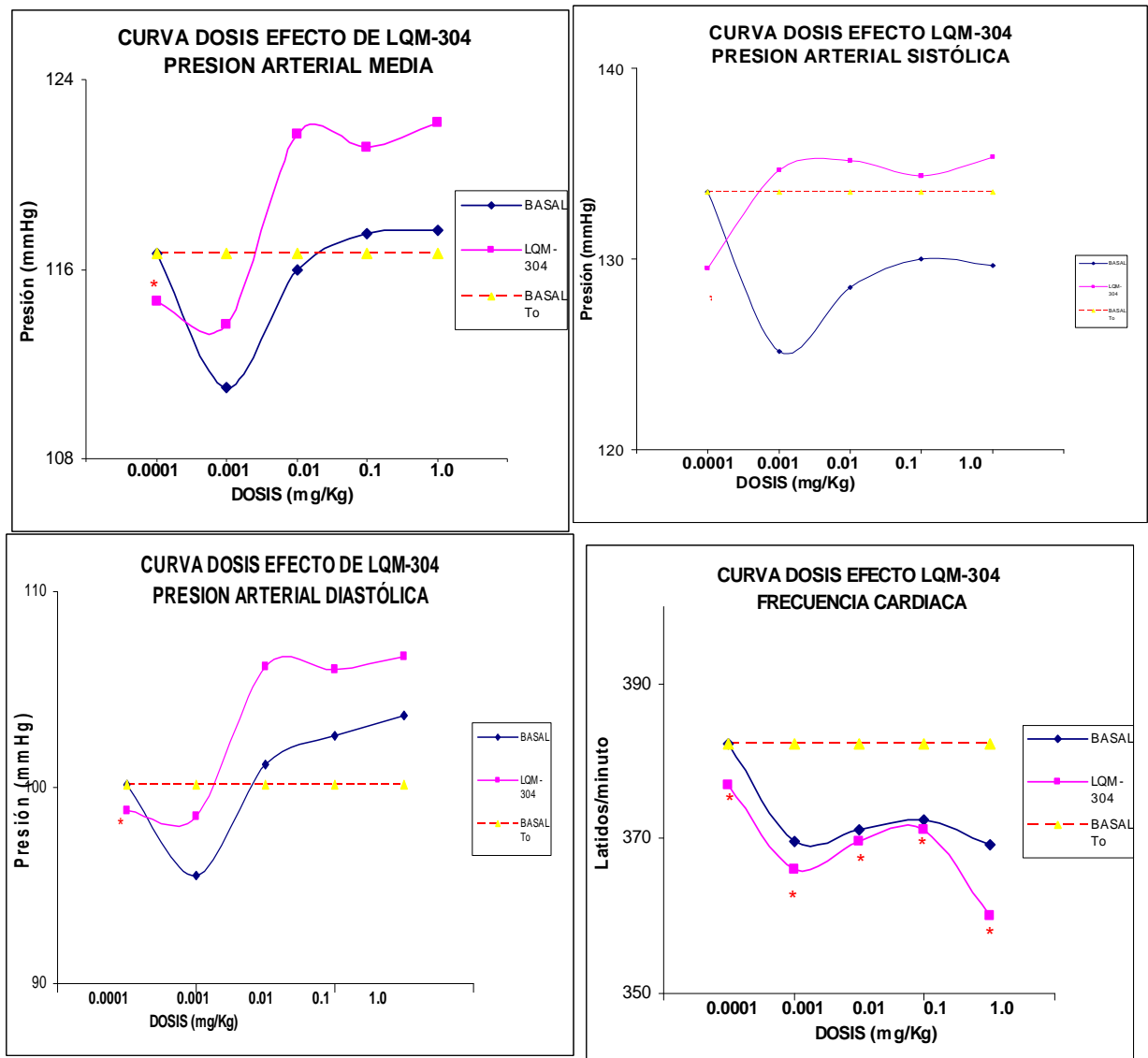


Figura 15. Curvas Dosis-Efecto a LQM-304 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada. **A.** PAM, **B.** PAS, **C.** PAD y **D.** FC. La línea azul, señala los valores de presión arterial y los latidos/minuto previo a la administración del compuesto (basal), la línea rosa muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea discontinua roja, muestra la prolongación de la presión basal a un tiempo cero para la presión arterial y los latidos/minuto (basal a T_0). Los resultados corresponden a un valor promedio \pm error estándar con una $n = 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una $\alpha = 0.05$, *F-Fisher*, mostrando que los resultados no son significativos a excepción de la dosis de 0.0001mg/Kg en la cual resultó significativa

LQM-305

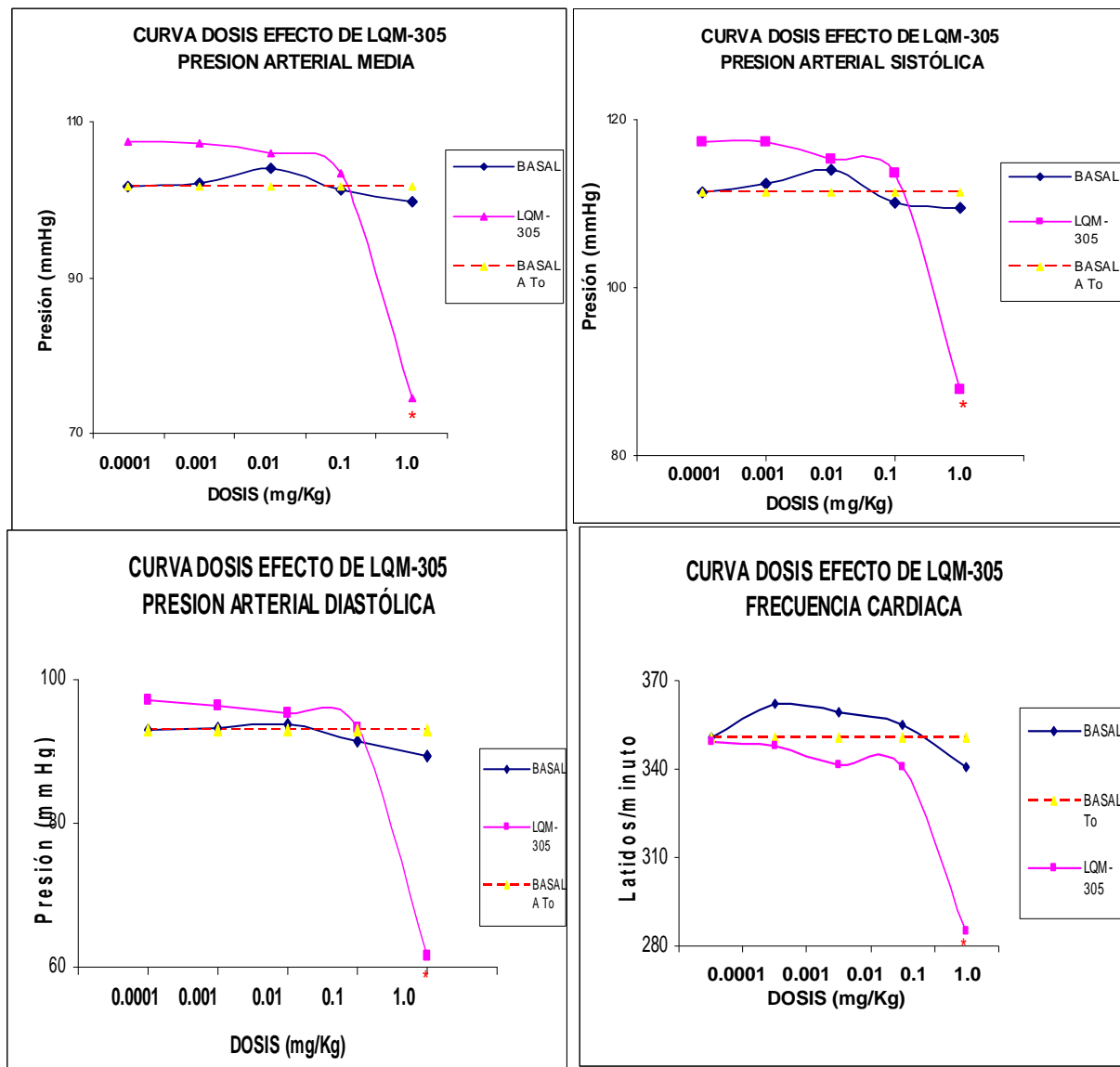


Figura 16: Curvas Dosis-Efecto a LQM-305 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada. **A.** PAM, **B.** PAS, **C.** PAD y **D.** FC. La línea azul, señala los valores de presión arterial y los latidos/minuto previo a la administración del compuesto (basal), la línea rosa muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea discontinua roja, muestra la prolongación de la presión basal a un tiempo cero para la presión arterial y los latidos/minuto (basal a T_0). Los resultados corresponden a un valor promedio \pm error estándar con una $n = 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una $\alpha = 0.05$, *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-305 se presenta de forma significativa a partir de la dosis de 1.0mg/Kg sobre la presión arterial media, sistólica y diastólica; el efecto que presenta el compuesto en la frecuencia cardíaca resulta significativo a partir de la dosis de 0.001mg/Kg.

LQM-308

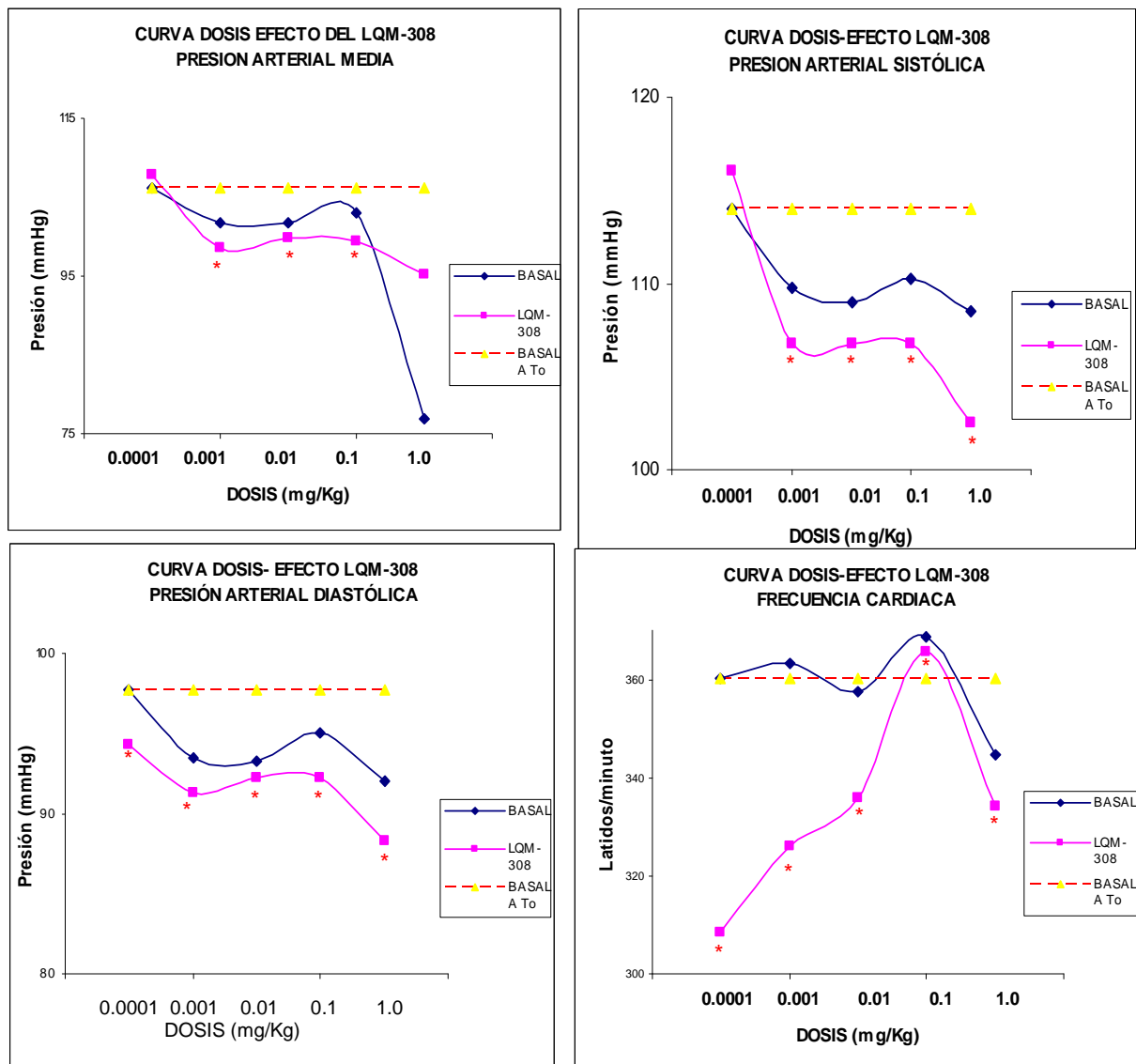


Figura 17: Curvas Dosis-Efecto a LQM-308 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada. **A.** PAM, **B.** PAS, **C.** PAD y **D.** FC. La línea azul, señala los valores de presión arterial y los latidos/minuto previo a la administración del compuesto (basal), la línea rosa muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea discontinua roja, muestra la prolongación de la presión basal a un tiempo cero para la presión arterial y los latidos/minuto (basal a T_0). Los resultados corresponden a un valor promedio \pm error estándar con una $n = 5$, comparando ambas curvas mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una $\alpha = 0.05$, *F-Fisher*, mostrando resultados no significativos, siendo diferente el caso de la FC en donde se muestra una diferencia significativa.

LQM-309

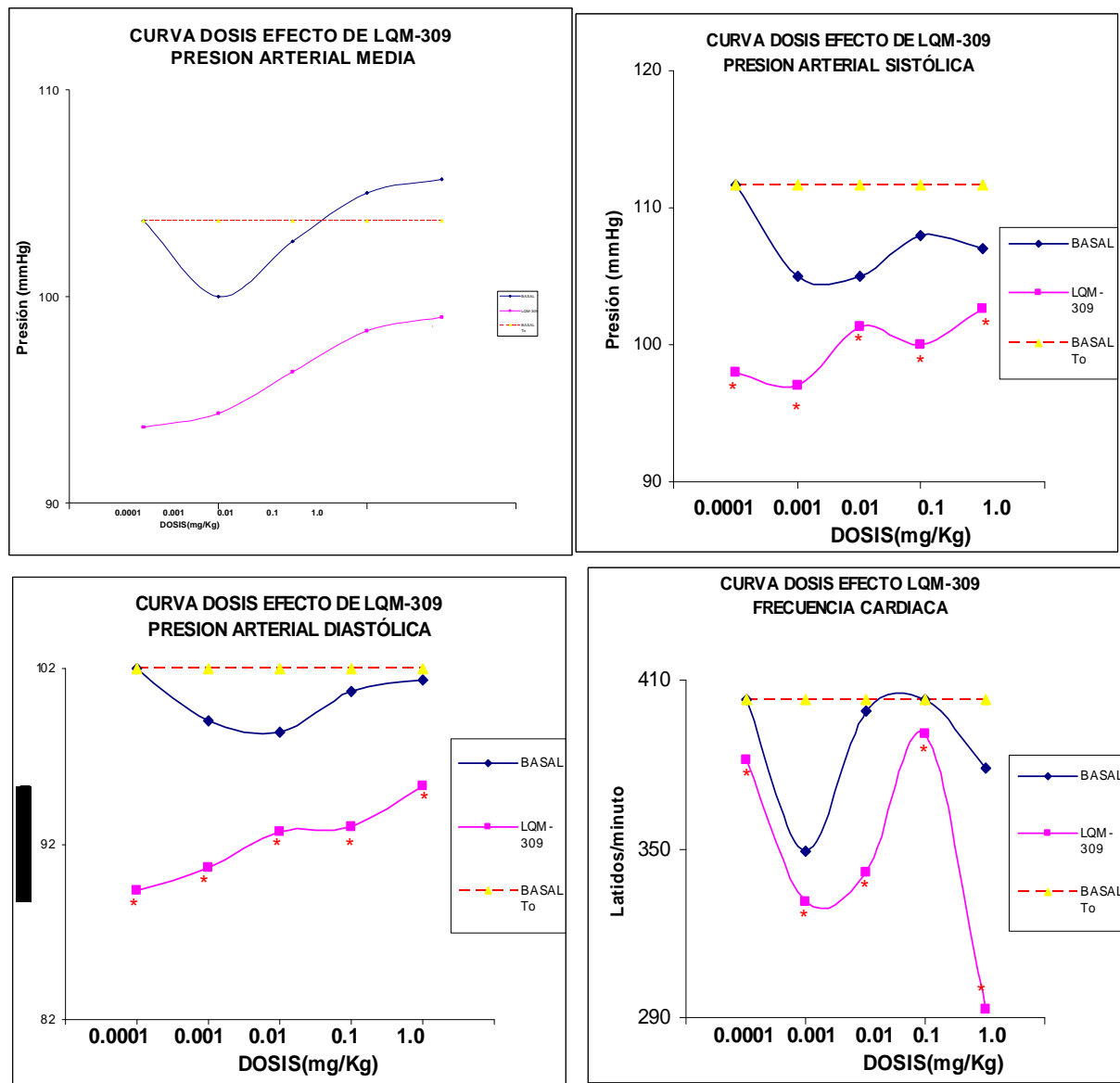


Figura 18: Curvas Curvas Dosis-Efecto a LQM-309 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada. **A.** PAM, **B.** PAS, **C.** PAD y **D.** FC. La línea azul, señala los valores de presión arterial y los latidos/minuto previo a la administración del compuesto (basal), la línea rosa muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea discontinua roja, muestra la prolongación de la presión basal a un tiempo cero para la presión arterial y los latidos/minuto (basal a T₀). Los resultados corresponden a un valor promedio \pm error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una $\alpha = 0.05$, *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-309 fue significativo a todas las dosis, así mismo la disminución en la FC.

LQM-328

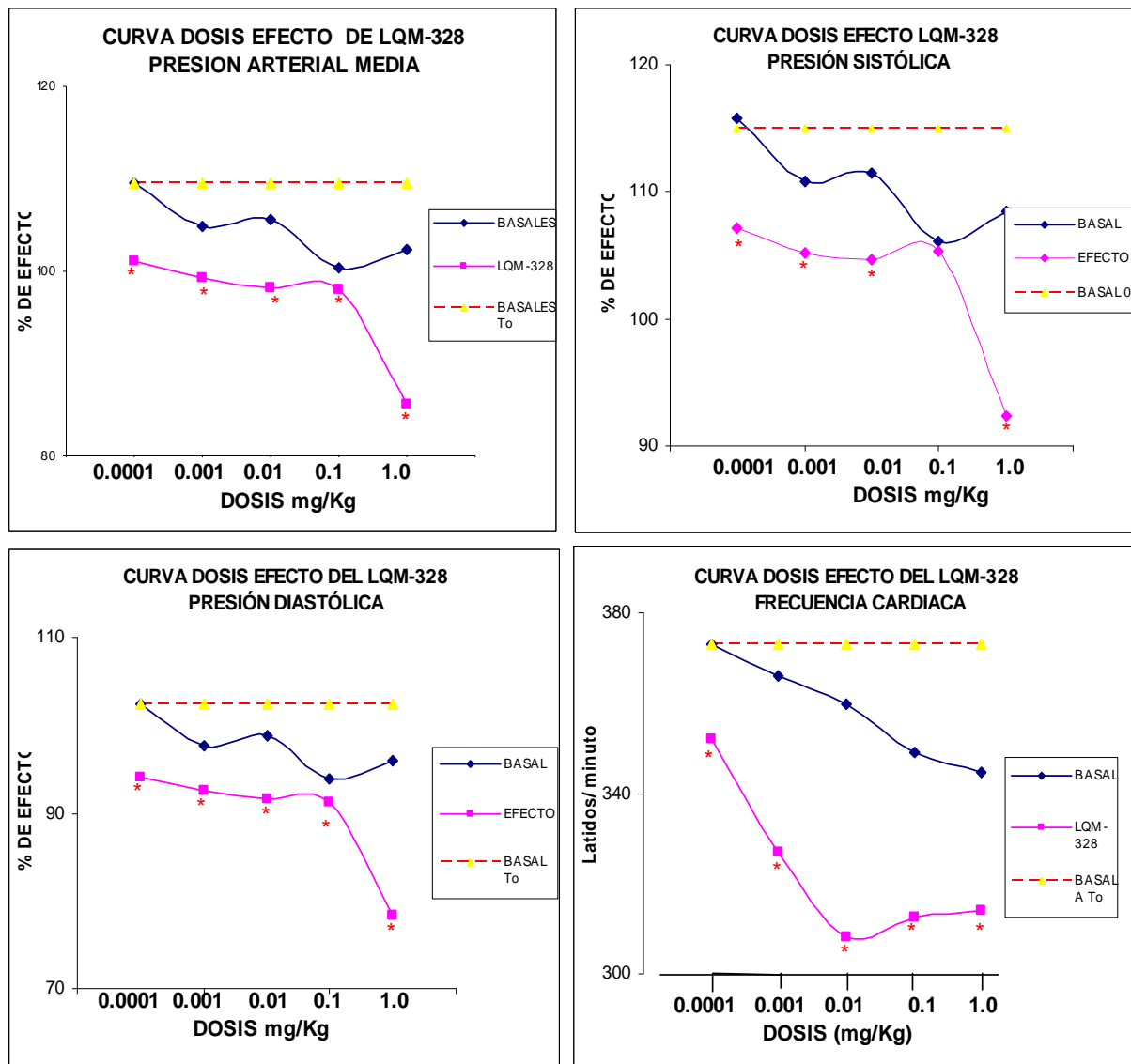


Figura 19: Curvas Dosis-Efecto a LQM-328 en un modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada. **A.** PAM, **B.** PAS, **C.** PAD y **D.** FC. La línea azul, señala los valores de presión arterial y los latidos/minuto previo a la administración del compuesto (basal), la línea rosa muestra los valores de presión y los latidos/minuto posteriores a la administración i.v. del compuesto (efecto); en tanto la línea discontinua roja, muestra la prolongación de la presión basal a un tiempo cero para la presión arterial y los latidos/minuto (basal a T₀). Los resultados corresponden a un valor promedio +/- error estándar con una n = 5, comparando ambas curvas mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con una $\alpha = 0.05$, *F-Fisher*. El efecto hipotensor del compuesto LQM-328 fue significativo en la PAM, PAS y PAD; así mismo la disminución de la frecuencia cardíaca.

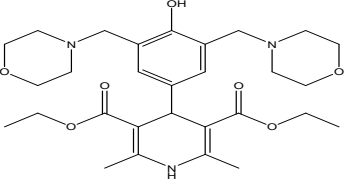
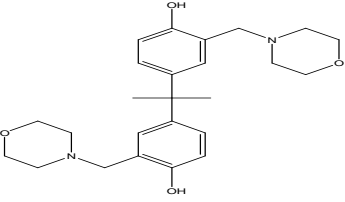
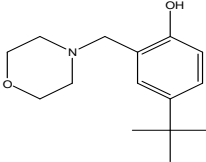
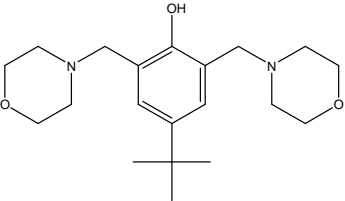
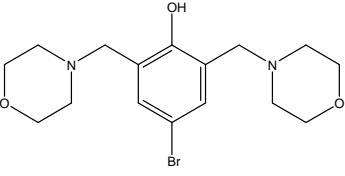
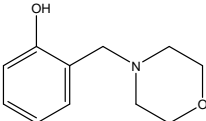
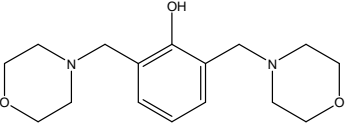
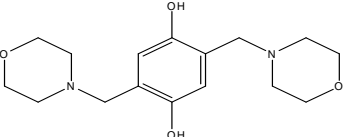
DETERMINACIÓN DE EFICACIA Y LA POTENCIA DE LOS 17 COMPUESTOS MORFOLÍNICOS Y TIOMORFOLÍNICOS.

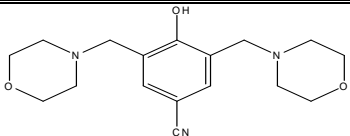
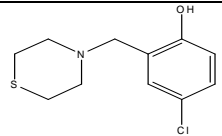
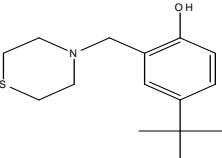
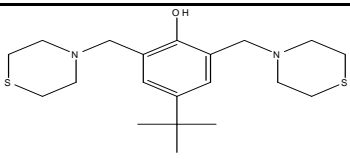
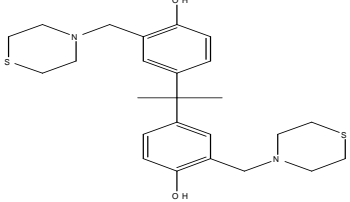
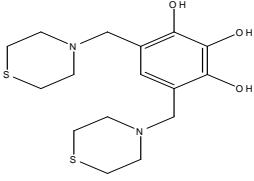
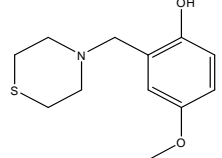
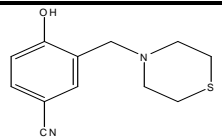
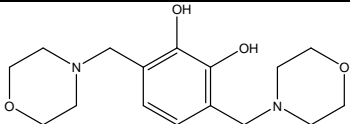
Se determinó el % de efecto de la serie de compuestos *Morfolínicos* (LQM-301^{*&}, LQM-302⁺, LQM-304^{*&}, LQM-305[&], LQM-306^{*}, LQM-308^{*&}, LQM-309[&], LQM-310^{*}, LQM-314^{*} y LQM-340^{*}) y *Tiomorfolínicos* (LQM-317⁺, LQM-318⁺, LQM-319⁺, LQM-320⁺, LQM-322⁺, LQM-328[&] y LQM-330^{*}). (Tabla 10) sobre la presión arterial media, sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca (tablas 11-15), utilizando el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada, con la finalidad de conocer cual de ellos resultó ser mas potente y efectivo, además de tener como referencia a los fármacos antihipertensivos Captopril, Losartán y Omapatrilat. En las tablas 7, 8, 9 y 10 se muestran la eficacia correspondiente a la serie de compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos. De esta manera podemos observar la disminución del efecto en la PAM, PAS y PAD (gráficas de la 1-3). El 100% de efecto hipotensor esta dado por el Captopril, seguido de los compuestos LQM-319 y LQM305; el compuesto LQM-319 muestra una disminución significativa de la FC (gráfica 4).

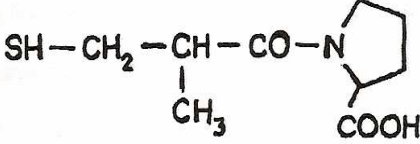
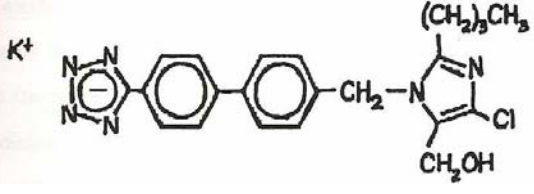
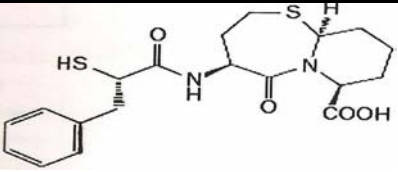
En las gráficas 1, 2 y 3 encontramos a los compuestos que disminuyen los valores de PAM, PAS y PAD en un porcentaje de 68-30%, con respecto al Captopril, encontrando en este grupo a los compuestos LQM-301, LQM-302, LQM-322, LQM-330, LQM-320, LQM-309 y LQM-340; así mismo disminuyen la FC (gráfica 4) en un 50%. El LQM-330, con estructura química tiomorfolínica y un grupo cianuro disminuye el número de latidos/minuto, más que los compuestos de su mismo grupo.

Entre los compuestos y fármacos que muestran una disminución de PAM, PAS y PAD por debajo de un 30% de efecto comparado con el Captopril, se encuentran: el Omapatrilat, LQM-318, LQM-314, LQM-317, LQM-306, LQM-340, LQM-310, LQM-309, Losartán y LQM-308 en donde este último no muestra efecto significativo sobre los cuatro parámetros evaluados (PAM, PAS, PAD y FC).

Tabla 6: Estructuras químicas de los compuestos evaluados en el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho.

FÁRMACO/COMPUESTO	Estructura
LQM-301	
LQM-302	
LQM-304	
LQM-305	
LQM-306	
LQM-308	
LQM-309	
LQM-310	

LQM-314	
LQM-317	
LQM-318	
LQM-319	
LQM-320	
LQM-322	
LQM-328	
LQM-330	
LQM-340	

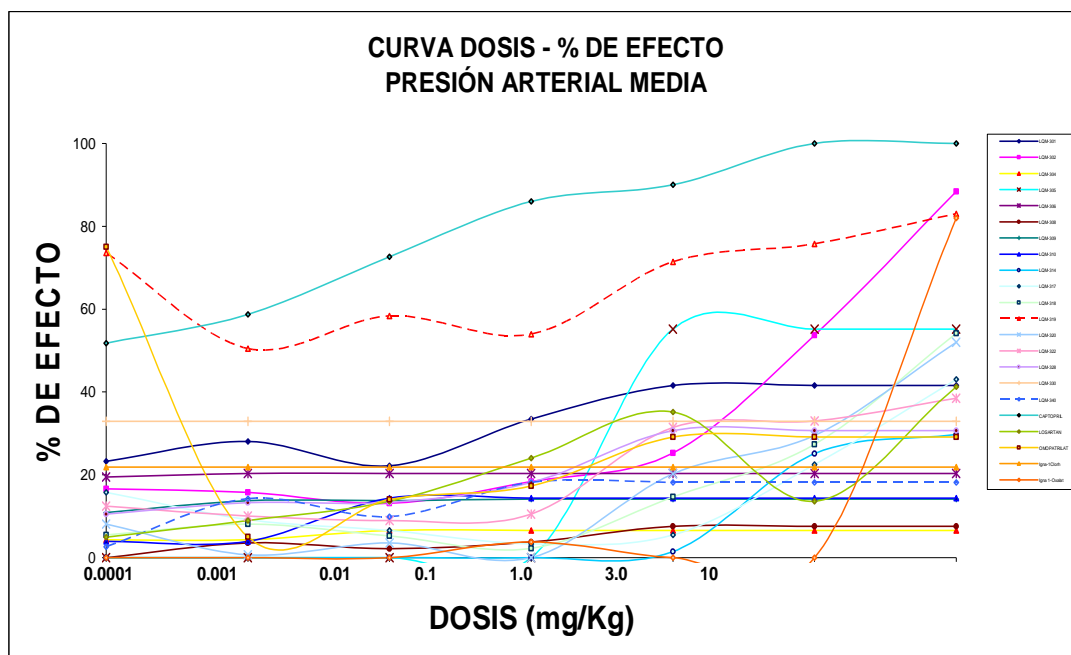
CAPTOPRIL	
LOSARTAN	
OMAPATRILAT	

Eficacia y potencia de la serie de compuestos LQM en referencia a fármacos comerciales

Tabla 7: Eficacia y potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos y Tiomorfolínicos en la presión arterial media a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/FARMACO	EFICACIA
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	75.77
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	55.17
MORFOLÍNICO	LQM-302	53.73
DIMORFOLÍNICO	LQM-301	41.59
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	32.99
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	32.95
TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	30.7
TIOMORFOLÍNICO	LQM-320	29.5
IEN	OMAPATRILAT	29.15
TIOMORFOLINICO	LQM-318	27.32
DIMORFOLÍNICO	LQM-314	25.14
TIOMORFOLÍNICO	LQM-317	22.52
DIMORFOLÍNICO	LQM-306	20.34
DIMORFOLINICO	LQM-340	18.16
DIMORFOLINICO	LQM-310	14.38
DIMORFOLINICO	LQM-309	14.14
ARAT ₁	LOSARTAN	13.57
MORFOLINICO	LQM-308	7.55
MORFOLÍNICO	LQM-304	6.59

Gráfica 1: Curva Dosis-% de Efecto Presión Arterial Media, en referencia al Captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina).



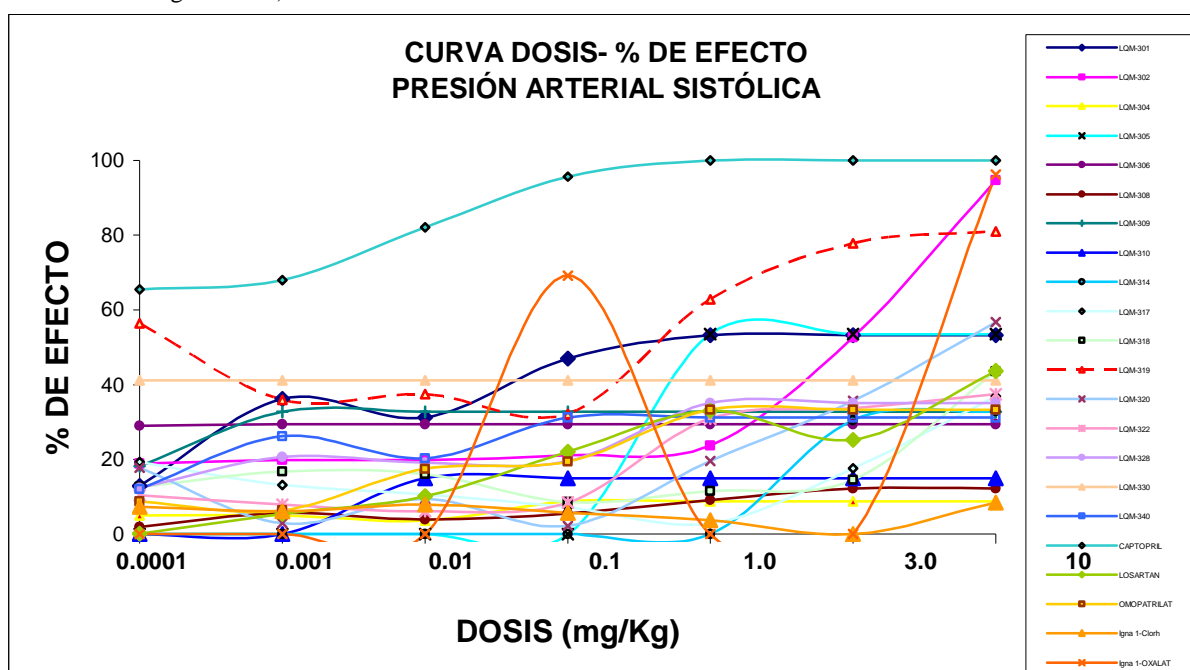
La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la PAM es: Captopril>>LQM319>>LQM305 (a dosis menores a 3.0mg/Kg, el LQM305 es más potente) >LQM302>LQM301>LQM322>LQM328>LQM330>LQM320>Omapatrilat>LQM318>LQM314>LQM317>LQM306 >LQM340>LQM310>LQM309>Losartán (quien a dosis menores a 3.0mg/Kg es más potente que el Omapatrilat)>LQM308>LQM304.

Tabla 8: Presión Arterial Sistólica a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/FARMACO	% DE EFECTO
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	77.81
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	53.47
MORFOLÍNICO	LQM-301	53.29
MORFOLÍNICO	LQM-302	52.77
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	41.25
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-320	35.67

TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	35.15
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	33.68
IEEN	OMAPATRILAT	33.34
DIMORFOLÍNICO	LQM-309	32.79
DIMORFOLÍNICO	LQM-340	31.21
DIMORFOLINICO	LQM-314	30.46
DIMORFOLINICO	LQM-306	29.47
ARAT ₁	LOSARTAN	25.28
TIOMORFOLINICO	LQM-317	17.57
DIMORFOLINICO	LQM-310	14.92
TIOMORFOLÍNICO	LQM-318	14.6
MORFOLINICO	LQM-308	12.24
MORFOLÍNICO	LQM-304	8.77

Gráfica 2: Curva Dosis-% de Efecto presión arterial sistólica en referencia al Captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina)



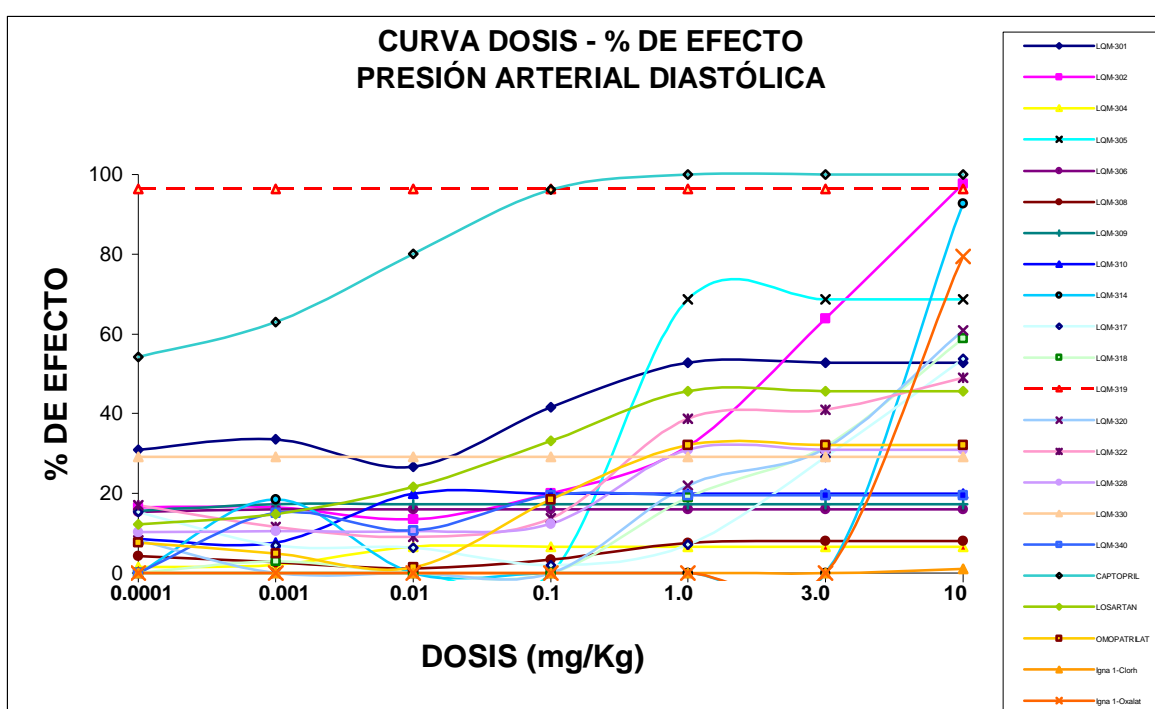
La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la PAS es: Captopril>>LQM319>>LQM305> LQM301>LQM302> LQM330>LQM320 (quien a dosis menores es menos potente que el LQM310)>LQM328>LQM322>Omapatrilat (quien a dosis menores a 3.0mg/Kg es más potente que el LQM322) LQM309> LQM340> LQM314> LQM306> Losartán> LQM317> LQM310> LQM318> LQM308>LQM304.

Tabla 9: Presión arterial diastólica a dosis de 3.0mg/kg. Tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/FARMACO	EFICACIA
IECA	CAPTOPRIL	100
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	96.42
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	68.7
MORFOLÍNICO	LQM-302	63.87
MORFOLÍNICO	LQM-301	52.77
ARAT ₁	LOSARTAN	45.64
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	40.93

IEN	OMAPATRILAT	32.08
TIOMORFOLÍNICO	LQM-318	31.81
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-320	31.31
TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	30.9
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	29.17
TIOMORFOLÍNICO	LQM-317	29.09
DIMORFOLÍNICO	LQM-310	19.9
DIMORFOLÍNICO	LQM-340	19.48
DIMORFOLÍNICO	LQM-309	17.33
DIMORFOLÍNICO	LQM-306	16.03
MORFOLÍNICO	LQM-308	8.11
MORFOLÍNICO	LQM-304	6.68
DIMORFOLÍNICO	LQM-314	0

Gráfica 3: Curva Dosis-% de Efecto Presión arterial diastólica



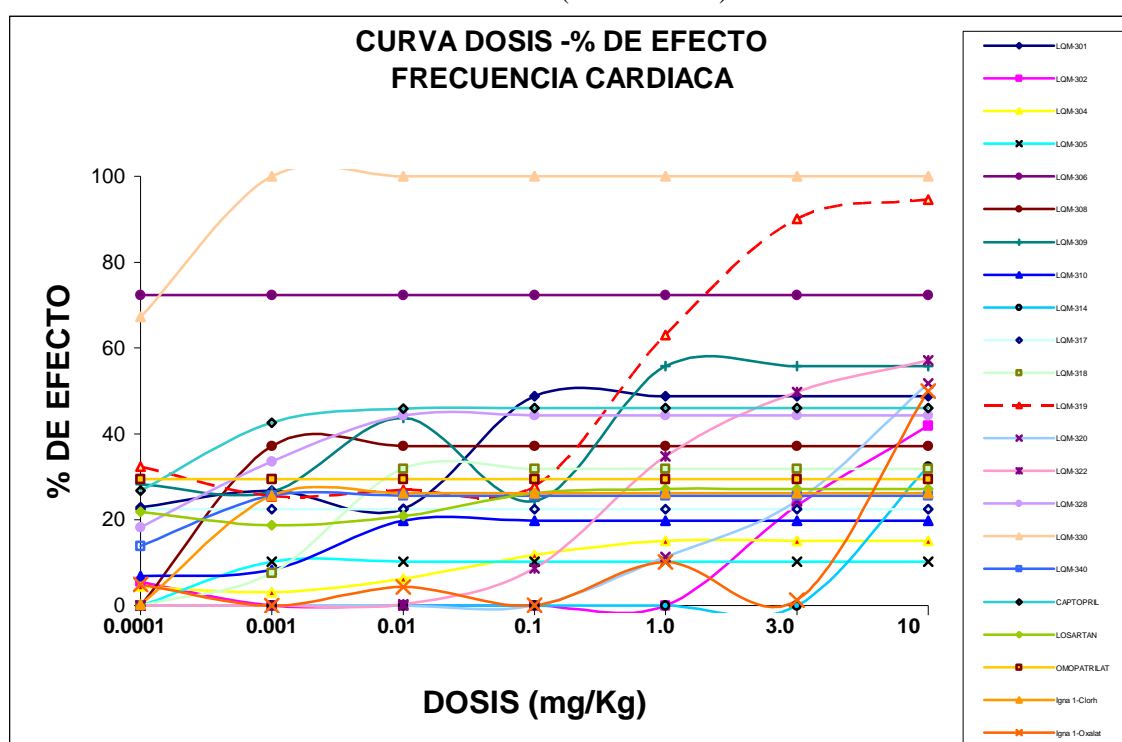
La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la PAD es: Captopril>>LQM319 (a dosis menores a 0.001mg/Kg es más potente que el Captopril) >>LQM305> LQM302 (a dosis menores a 1.0mg/Kg es menos potente que el Omapatrilat)>LQM301> Losartán> LQM322> Omapatrilat> LQM318> >LQM328> LQM330> LQM317> LQM310> LQM340> LQM309> LQM306> LQM314> LQM308>LQM304 (a dosis menores a 1.0mg/Kg el LQM317 es menos potente que los anteriores).

Tabla 10: Frecuencia Cardíaca a dosis de 3.0mg/Kg. tomando como referencia a un inhibidor de la ECA (Captopril)

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO/FARMACO	EFICACIA
TIOMORFOLÍNICO	LQM-330	100
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-319	90.05
DIMORFOLÍNICO	LQM-306	72.4
DIMORFOLÍNICO	LQM-309	55.81
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-322	49.76
MORFOLÍNICO	LQM-301	48.83
IECA	CAPTOPRIL	46

TIOMORFOLÍNICO	LQM-328	44.33
MORFOLÍNICO	LQM-308	37.25
TIOMORFOLÍNICO	LQM-318	31.94
IEN	OMAPATRILAT	29.42
ARAT ₁	LOSARTAN	27.23
DIMORFOLÍNICO	LQM-340	25.65
DITIOMORFOLÍNICO	LQM-320	24.36
MORFOLÍNICO	LQM-302	23.33
TIOMORFOLÍNICO	LQM-317	22.47
DIMORFOLÍNICO	LQM-310	19.82
MORFOLÍNICO	LQM-304	15.07
DIMORFOLÍNICO	LQM-305	10.22
DIMORFOLÍNICO	LQM-314	0

Gráfica 4: Curva Dosis-% de Efecto Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto)



La potencia de la serie de compuestos Dimorfolínicos, Tiomorfolínicos y fármacos antihipertensivos a dosis de 3.0mg/Kg en la PAS es: LQM330>> >LQM319>> LQM306 (a dosis de 1.0mg/Kg es más potente que LQM319)LQM309> LQM322> LQM301> Captopril> LQM328> LQM308> LQM318(a dosis de 1.0mg/Kg es más potente que el LQM306)> Omapatrilat> Losartán> LQM340> LQM320> LQM302> LQM317> LQM310> LQM304>LQM305>LQM314.

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

La época moderna de los mexicanos en la cual los jóvenes se enfrentan a un sinnúmero de actividades, a exigencias propias y de la sociedad en la cual se desenvuelven, exige un estilo de vida lo cual los obliga a trabajar jornadas de trabajo más largas y por ende manejar niveles de estrés más elevados, con la poca o nula oportunidad de hacer ejercicio, descuidando además su alimentación creando malos hábitos alimenticios como el tomar café por la mañana con el fin de mantenerse despiertos, el cigarro como alternativa para calmar los nervios e incluso hacen uso del alcohol para relajarse, por otro lado el hecho de permanecer sentado frente a un escritorio por más de 8 horas y el consumo de comida chatarra para calmar el hambre, casi siempre traen consigo problemas de sobrepeso y obesidad, llevándonos a tener un total de 18 millones de hipertensos en nuestro país con un rango de edad de 20-69 años, lo cual resulta preocupante y de gran importancia por ser un problema de salud pública llevando al los profesionistas de la salud a desarrollar fármacos adecuados para nuestra población. En la actualidad, la hipertensión es una enfermedad incurable, pero controlable mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado para cada paciente, hoy en día se cuenta con un grupo extenso de fármacos para tratar la hipertensión (diuréticos, simpaticolíticos, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, bloqueadores selectivos de los receptores α_1 , antagonistas de los canales de Ca^{++} , hipotensores de acción central, vasodilatadores periféricos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de la angiotensina II), pero debido a la idiosincrasia de los diversos grupos étnicos y al alto costo de los medicamentos dentro del ámbito comercial, que llevan muchas veces al paciente a no seguir un control adecuado y por ende a disminuir la esperanza de vida en un intervalo que no supera los 10 a 20 años^{19,30}.

México como parte del grupo de países en vías de desarrollo, es considerado como un país manufacturero con escasa investigación en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos, debido al alto costo que implica el llevar a cabo este tipo de producción (aproximadamente 500 millones de dólares). Toda vez que se analizaron la gran cantidad de desventajas que implica este padecimiento, es así como una parte del sector de los profesionales de la salud dentro de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en la Unidad de Posgrado, han emprendido un proyecto que sin duda resulta muy prometedor para la población mexicana, que comprende el diseño asistido por computadora, desarrollo, síntesis y evaluación de una serie de compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos con actividad hipotensora dentro del Laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, en donde se ha desarrollado un método para evaluar el efecto hipotensor de la serie de los siguientes compuestos: **Morfolínicos** (LQM-301^{*&}, LQM-302⁺, LQM-304^{*&}, LQM-305[&], LQM-306^{*}, LQM-308^{*&}, LQM-309[&], LQM-310^{*}, LQM-314^{*} y LQM-340^{*}) y **Tiomorfolínicos** (LQM-317⁺, LQM-318⁺, LQM-319⁺, LQM-320⁺, LQM-322⁺, LQM-328[&] y LQM-330^{*}).

Dentro de la última etapa se evaluó la serie de compuestos Morfolínicos (LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308 Y LQM-309) y Tiomorfolínicos (LQM-328) los compuestos LQM-301 y LQM-309 [figuras 14 y 18] químicamente constituidos por dos anillos de morfolína, además de la presencia de dos ésteres de ácidos carboxílicos sólo para el primer compuesto, para quien su efecto sobre la PAS, PAD y FC es significativo, sugiriendo que quizá se deba al carácter hidrofílico que le aportan los grupos carboxilo a la molécula, permitiéndole tener una mayor interacción y/o acoplamiento sobre su receptor para llevar a cabo su efecto. Ambos compuestos podrían estar estimulando la liberación de una serie de mecanismos vasodilatadores a nivel arteriolar que por ende generen una disminución de la resistencia periférica total observada también con un aumento del volumen de sangre expulsado del ventrículo izquierdo hacia la aorta en el momento de la poscarga, que de mantenerse esta disminución por periodos prolongados de tiempo generaría una insuficiencia cardiaca en donde el bombeo del corazón sería incapaz de llevar la sangre requerida a todo el organismo, causándole al paciente malestares como fatiga, cefalea por la falta de oxigenación adecuada, debido al retorno de la sangre al pulmón cuando la insuficiencia en la contracción se inicia en el ventrículo izquierdo y que a falta de tratamiento adecuado se puede generar un edema pulmonar, que terminaría en asfixia, por otro lado si la insuficiencia se presenta en ventrículo derecho, la sangre comienza a acumularse en circulación general, generando edema periférico

apreciable en pies y tobillos, los efectos mencionados surgen a raíz de una disminución de la contracción cardíaca debida a una disminución en el intercambio de Na^+ y Ca^{2+} ^{4,11, 23, 29, 30}.

Los compuestos LQM-308 y LQM-328 presentan un efecto hipotensor moderado sobre la PAS, PAD y FC atribuido a su conformación química la cual consiste en un solo anillo de morfolina y tiomorfolina con un éster respectivamente, sugiriendo así que ambos compuestos requieran de un segundo anillo en su estructura que incremente su afinidad con los receptores y de forma proporcional su potencia.

El caso de los compuestos LQM-304 y LQM-305 (figura 15 y 16), para quienes su efecto es significativo en la PAM, PAS y PAD solo a una dosis, atribuido posiblemente a que ambos compuestos se encuentran sustituidos por 1 y 2 anillos de morfolina respectivamente más un radical *terbutil*, a quien por sus propiedades fisicoquímicas de poca solubilidad, podría limitar el acoplamiento y/o afinidad de los compuestos con los receptores, y que por una falta de reconocimiento por parte del organismo, éste como medio de defensa ante un agente extraño cause una elevación de la presión arterial sistólica y diastólica, que se observó en diferentes momentos en las figuras 15 y 16.

Para la serie anterior, en general podemos mencionar que su efecto hipotensor fue significativo sobre la PAM, PAS, PAD y FC, en donde el efecto de todos los compuestos sobre el ritmo cardiaco, es posible a que esta última serie sea producto de la síntesis y modificación química de la *Changrolina* a quien se le ha atribuido un efecto sobre el nodo sinoauricular para el tratamiento de arritmias ^{15, 24, 31}.

Con el fin de conocer los avances que el grupo de investigación de la FES-Cuautitlán ha logrado, se ha llevado a cabo la comparación del efecto hipotensor de los 17 compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal comparando con el *Captopril*, fármaco antihipertensivo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, fármaco potente y efectivo atribuido a su acción inhibitoria sobre la acción de la angiotensina II (potente vasoconstrictor) en el organismo y a la prolongación del efecto vasodilatador de la *bradicinina* ²².

Partiendo así de la definición de la presión arterial media (PAM), definida no como el promedio de la suma de la presión arterial sistólica (PAS) + la presión aretrial diastólica (PAD) dividida entre 2; si no como el promedio estimado de la $(PAD + ((PAS-PAD)/2))$, debido a que ambas presiones no son las mismas a través del tiempo, o bien $PAM = \text{al producto del volumen de sangre expulsado por minuto por la resistencia periférica total } (PAM = GC \times RPT.)^{29}$. Los compuestos y fármacos que presentan mayor potencia y eficacia, entendiendo como fármaco eficaz a aquel que logra alcanzar los niveles de interacción por su receptor elevados que le permitan llevar a cabo su efecto; y como potente aquel fármaco o compuesto que aún a dosis bajas logra alcanzar los niveles terapéuticos significativos. Entre los compuestos y fármacos que presentan mayor potencia y eficacia a dosis de 3.0mg/Kg comparados con Captopril (Tabla 7), se encuentra al LQM-319, quien muestra una eficacia y potencia significativa, con la característica de ser un compuesto dimorfolínico con un radical terbutil, que para este caso resulta contrario a lo mencionado para los compuestos LQM-304 y LQM-305, en donde se sugiere que este radical incrementa su acoplamiento con sus receptores con los cuales interactúa para disminuir el gasto cardiaco (GC) y la resistencia periférica total (RPT). La potencia y eficacia de este compuesto es seguido por los compuestos LQM 305, LQM-302, LQM-301, LQM-322, LQM-330, LQM-328 y LQM-320, quienes muestran un % de efecto comprendidos de mayor a menor en un intervalo de 55-30%, en donde los primeros son compuestos dimorfolínicos, morfolínicos seguidos de compuestos ditiomorfolínicos y tiomorfolínicos, para quienes es preciso destacar que las moléculas presentan dos anillos de morfolina o tiomorfolina, así como grupos hidroxilo (OH), quienes coadyuvan a un mayor efecto y potencia. Así mismo, se cuenta con un grupo de fármacos y compuestos con un % de efecto por debajo de 30%, encontrando así : al Omapatrilat, LQM-318, LQM-314, LQM-317, LQM-306, LQM-340, LQM-310, LQM-309, Losartán Y LQM-308, para quienes no es suficiente la presencia de dos anillo de morfolína o tiomorfolina, en donde su actividad puede verse disminuida por la presencia de átomos de Bromo (Br), Cloro (Cl) y Cianuro (CN) a quienes el organismo no reconoce como átomos indispensables para el metabolismo.

En la PAS, que es la presión máxima alcanzada en la contracción ¹¹, influida por el volumen de eyección del ventrículo izquierdo hacia la aorta y la rigidez de esta última ante el flujo de salida, tenemos que a la misma dosis (3.0mg/Kg) en referencia con el Captopril el patrón que se sigue es similar al llevado a cabo en la PAM, en donde los compuestos ditiomorfolínicos (LQM-319) con el radical terbutil, presenta mayor efecto al disminuir el volumen de salida, debida quizá a una

estimulación a nivel endotelial y liberar mecanismo vasodilatadores que van a incrementar el flujo y disminuir la resistencia periférica total con lo cual disminuye también la PAD, la potencia y efecto de este compuesto es seguido de los compuestos LQM-305, LQM-301 y LQM-302, quienes son compuestos dimorfolínicos con un radical terbutil, morfolínico con 2 ésteres de ácidos carboxílicos y para el último un radical terbutil, seguido de los compuestos tiomorfolínicos, a los cuales se incluyen el Omapatrilat (inhibidor de la endopeptidasa neutra) y el LQM-340 compuesto dimorfolínico con un grupo OH adicional quien no le aporta la eficacia y potencia deseada. En la PAD, el Losartán se incluye dentro del grupo de fármacos y compuestos que disminuyen la resistencia periférica total en un intervalo de 68-30%, considerando de un efecto máximo a un mínimo.

La FC (definida como el número de latidos por minuto)²⁹ a dosis de 3.0mg/Kg los compuestos que disminuyen el ritmo cardiaco de un 100-55% de eficacia y potencia se encuentran el LQM-330, LQM-319, LQM-306 y LQM-309, donde los dos primeros compuestos son moléculas tio y ditiomorfolínicas con un grupo CN y un radical terbutil respectivamente que les permite acoplarse con los receptores y ejercer una disminución del número de contracciones por un posible bloqueo de los canales de Ca^{2+} y un incremento en los niveles de Na^+ en citosol se puede generar una hipoxia por la disminución en la distribución de O_2 a los diferentes tejidos para llevar a cabo su metabolismo, manifestándose con fatiga aun en periodos de reposo para el paciente, dolores de cabeza, o quizá ejerzan un mecanismo similar al llevado a cabo por la molécula base de la cual derivan (Changrolina), quien efectúa su acción antiarrítmica sobre el nodo sinoauricular, por lo que resulta poco recomendable el uso de estos compuestos por periodos prolongados de administración, o bien enfocarse en el diseño y síntesis de compuestos en donde se excluya al grupo CN de las moléculas tiomorfolínicas, no así en las morfolínicas en donde su efecto sobre el ritmo cardíaco no es significativo (LQM-304, Tabla 10). Los compuestos que ejercen un efecto de disminución sobre el ritmo cardiaco en un intervalo de 50-30%, no siguen un patrón o afinidad por cierto grupo (morfolínico o tiomorfolínicos), ya que la afinidad que da la eficacia y potencia no depende de cierto grupo en específico.

En general como se pudo observar el efecto que ejercen estos compuestos 17 compuestos con referencia a Captopril sobre la PAM, PAS, PAD y FC, resultó moderado, indicando que el avance que se ha logrado dentro de la investigación y desarrollo de nuevos fármacos con efecto hipotensor, dentro de la FES-Cuautitlán manifiesta un gran avance y le otorga un gran mérito a sus

investigadores quienes a pesar de las muchas limitantes de materiales, por la falta de recursos y espacio (infraestructura industrial adecuada) con las que se cuenta dentro de los Laboratorios (Química Medicinal y Farmacología del Miocardio), no han escatimado en empeño de lograr mejorarla investigación, que no sólo benefician o aportan un prestigio para ellos, si no que buscan darle solución a toda una población que día a día sufre con los efectos causados por la Hipertensión arterial, que se manifiesta con un estilo de vida, poco grato para los pacientes.

Es importante destacar que estos compuestos prometan mejoras en el bienestar del paciente, además le permitiría llevar un control adecuado de sus niveles de presión, ya que se espera que el costo de estos fármacos específicos para la población mexicana sea menor (comparando con los fármacos antihipertensivos actuales que se distribuyen comercialmente, lo cual a su vez orilla al paciente a dejar el tratamiento) además de selectivos y potentes, de ser así, sería de gran importancia que estos compuestos no fueran parte del grupo de las 499 entidades químicas, a las cuales se le realizan las pruebas preclínicas y clínicas que no superan las fases de investigación que deben cubrir para lograr ser candidatos a fármacos antihipertensivos.

Resulta preocupante que solo un 12% de los farmacéuticos se dedique a la investigación y desarrollo farmacéutico, y que además este pequeño sector, sufra las escatimaciones económicas por parte del gobierno que no actúa de forma apropiada al brindar el apoyo económico que requiere este sector para lograr avanzar en este tipo de investigación haciéndola casi nula en nuestro país, sin pensar que todo ello podría conllevar aun avance económico del país, al dejar de ser solo un país maquilador de tercer mundo, en el que podemos ver que la capacidad de su gente es ilimitada, pero por las tantas limitantes para su desarrollo profesional, viendo con tristeza a estas gentes emigrando a países en donde se les reconoce y explota su capacidad de creación e innovación, logrando así crecer los países de primer mundo.

CONCLUSIONES:

- ☆ Se adquirió la experiencia en el manejo adecuado del equipo Digi-Med®- BPA (Blood Pressure Analyzer™) tras la administración de fármacos de referencia (Captopril, Losartán y Omapatrilat), para evaluar el efecto hipotensor de la serie de compuestos Morfolínicos y Tiomorfolínicos en un modelo de canulación invasiva en rata Wistar macho anestesiada.
- ☆ Los compuestos Morfolínicos (LQM301, LQM308 y LQM309) y Tiomorfolínicos (LQM328), muestran un efecto hipotensor significativo sobre la Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica.
- ☆ Los compuestos Morfolínicos que comparten un radical terbutil (LQM304 y LQM305) en su estructura química, no muestran efecto significativo sobre la Presión Arterial Media, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica y Frecuencia Cardíaca.
- ☆ Todos los compuestos **Morfolínicos** (LQM301, LQM302, LQM304, LQM305, LQM306, LQM308, LQM309, LQM310, LQM314 y LQM340) y **Tiomorfolínicos** (LQM317, LQM318, LQM319, LQM320, LQM322, LQM328 y LQM330) muestran un efecto significativo sobre la FC, por ser derivados de la Changrolina, agente químico que muestra una disminución del ritmo cardíaco.
- ☆ La potencia y eficacia de los 17 compuestos y el Captopril, Losartán y sobre la disminución de la Presión Arterial Sistólica está dada por: Captopril>LQM319>LQM305>LQM301>LQM302> LQM330>LQM320 (quien a dosis menores es menos potente que el LQM310)>LQM328> LQM322>Omapatrilat (quien a dosis menores a 3.0mg/Kg es más potente que el LQM322) LQM309>LQM340>LQM314>LQM306>Losartán>LQM317>LQM310>LQM318>LQM308>LQM304.
- ☆ La potencia y eficacia de los 17 compuestos y fármacos antihipertensivos que disminuyen la Presión Arterial Diastólica esta dada de la manera siguiente: Captopril>LQM319(a dosis menores a 0.001mg/Kg es más potente que el Captopril)>LQM305>LQM302 (a dosis menores a 1.0mg/Kg es menos potente que el Omapatrilat)>LQM301>Losartán>LQM322>Omapatrilat>LQM318> >LQM328> LQM330> LQM317> LQM310> LQM340> LQM309> LQM306> LQM314> LQM308>LQM304 (a dosis menores a 1.0mg/Kg el LQM317 es menos potente que los anteriores).

9. REFERENCIAS:

1. Aaronson Philip I, Ward Jeremy P.T., et. al. 2001. El sistema cardiovascular en esquemas medicina Stm editores s.l. Ars Médica. Barcelona España. 34-40pp.
2. Antonaccio, J. Michael, 1978. Farmacología cardiovascular. El manual moderno, S.A. México D.F.
3. Avedaño, López Carmen, 2001. Introducción a la química farmacéutica. 2ª. ed. Mc Graw-hill Interamericana, España, S.A. Madrid, España.
4. Cingolani Horacio E. Houssay B. Alberto, col. 2002. Fisiología Humana de Hosussay. 7ª ed. Editorial el Ateneo. Buenos Aires Argentina. 334-352.
5. Delgado, Antonio Cirilo, Minguillón, Llombart Cristina, Joglart, Tamargo Jesús, 2003. Introducción a la Química Terapéutica. 2ª ed. Ediciones Díaz de Santos S.A. de C.V. Madrid, España.
6. Dvorkin, Mario A. Cardinali, Daniel P., 2003. Best and Tylor, Bases fisiológicas de la practica médica. 13ª ed. Editorial Medica Panamericana. Madrid España. 693-695pp
7. Florez, Jesús, Armijo, Juan Antonio y Mediavilla, África. 1998. Farmacología humana. 3ª ed. Masson S.A. Pamplona, España. 671-682pp.
8. Font María. Química orgánica y farmacéutica. Sección del. dpto. química orgánica y farmacéutica. Sección de Modelización Molecular. Universidad de Navarra Molecular. Spyraakis 2005
9. Foster R.W, 1991. Farmacología básica, Acriba, España. 406-409pp
10. Galbis Pérez Juan Antonio, 2004. Panorama Actual de la Química Farmacéutica. 2ª ed. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla. Sevilla, España.125-298pp
11. Ganong, F. William, 2004. Fisiología Médica. 19ª ed. El Manual Moderno. México D.F. 254-260pp
12. Gennaro Alfonso. 1998. Farmacia. Remington. Tomo I 19ª ed. Panamericana. Madrid España. 611-623pp
13. Haber, Edgar. Medicina molecular cardiovascular, 1995. grupo mercadotecnia de innovación y desarrollo, S.A. de C.V. México, D.F. 43-47pp
14. Hardman, Limbird & Gilman, 2002. Goodman & Gilman, las Bases Farmacologicas de la Terapéutica. Vol. I, 10ª ed. Mac Graw-hill, México, D.F. 779-792, 881-906pp
15. Herrera, Salazar Alma, 2005. Evaluación de la actividad hipotensora de ocho compuestos dimorfolínicos en rata wistar. UNAM, México. 43pp

16. <http://www.unav.es./ict/empresas/docs/>
17. Katzung, G. Bertram, 2005. Farmacología Básica y Clínica, 19ª ed. manual moderno. México, D.F. 163-183pp
18. Krogh a, 1992: The anatomy and physiology of capillares. yale university press, new haven, p
19. Landmesser, U. Harrison, D.G. 2001. Oxidant stress as marker for cardiovascular events: ox marks the spot. circulation; 104: 2638-40
20. M.C. Phee S. Lingappa and Ganong, 2003. Fisiopatología médica. una introducción a la medicina clínica , 48ª ed. El manual moderno, México.324-344pp
21. Miura, H. et.al. 2001. Flow-dilation of human coronary arterioles: Important role Ca²⁺-activated K⁺ channels. circulation; 103: 1992-8
22. Mycek, Mary, J., Harvey, Richard A. et.al., 2004. Farmacología. 2ª ed. MC Graw-hill Interamericana editores S.A. de C.V. México, D.F. 215-228pp
23. Opie, H. Leonel, 2002. Fármacos en Cardiología. 5ª ed. Mc Graw-hill Interamericana, México D.F. 231-270pp
24. Parker Catherine Anthony and Thibodeau Gary a. 1985. Anatomía y fisiología. 10a. ed. Interamericana, México D.F. 401-413pp
25. Pecina, Ramiro Cesar a, 2004. Síntesis, caracterización y modelaje molecular de derivados morfólinicos con potencial actividad cardiovascular. FES-Cuautitlán. UNAM .México, México. 10-11pp
26. Rushmer, F. Robert, 1972. Anatomía y Fisiología del Sistema Cardiovascular. Nueva editorial interamericana S.A. de C.V. México D.F. 33-54, 174-185pp
27. Stout, David M. Matier, W.L., Barcelon-Yang, Cynthia, Reynolds, Robert D.Brown, Barry s; 1983. Journal medical chemistry. 26, 808-813pp.
28. Strube, Gillian y Strube, George, 1993. Inhibidores de la ECA en la hipertensión. Guía para médicos generales. J.R. Prous editores S.A. España.
29. Tapia López, M. Elizabeth, 2006. Determinación del efecto hipotensor de la serie de compuestos diseñados por computadora Dimorfolinicos y Tiomorfolinico UNAM, México. 38-43pp.
30. Tortora, J. Gerard, Grabowsky, Reynolds Sandra, 2003. Principios de Anatomía y Fisiología. 9ª ed. Oxford University Press, México S.A. de C.V. México D.F. 643-673pp
31. Vargas, Barron Jesús. 2006. Tratado de Cardiología. Sociedad Mexicana de Cardiología. Co-editores. Intersistemas, S.A. de C.V. México D.F. 257-310pp

32. Villegas Frias m., 2005. Determinación de la actividad hipotensora de ocho compuestos dimorfolínicos en rata wistar. UNAM, México. 49-50pp.

ANEXO I

CALIBRACIÓN DEL DIGI-MED® BLOOD-PRESSURE ANALIZER™ 400 (Digi-Med ® BPA™400)

- Conectar el instrumento Digi-Med ® BPA™400
- Encender el instrumento de medición Digi-Med ® BPA™400 a través del botón de encendido de la parte posterior.
- Verificar que el instrumento de medición Digi-Med ® BPA™400 cumple con el tiempo de estabilización de la temperatura de medición correspondiente a los 15min especificados por el manual de operación.

TRANSDUCTOR:

- Conectar el transductor a las válvulas y el catéter que van a permitir medir la presión sanguínea tras la disección de la arteria carótida y la vena femoral.
- Verificar que no exista escape del aire o bien la entrada del mismo; verificando el correcto ajuste de cada una de las jeringas a través de las válvulas.
- Verificar que se permita el flujo en cada una de las vías de las soluciones que se administra.
- Verificar que el transductor o las válvulas no se muevan de la posición en la cual se colocaron.

MANÓMETRO.

- Sacar el manómetro de su estuche y colocarlo en posición vertical
- Conectar el manómetro a la válvula del transductor
- Abrir la entrada del mercurio hacia el manómetro
- Ejercer presión con la bomba del manómetro hasta llevar el mercurio a una medida de 100mmHg
- Presionar el botón 3 del instrumento y verificar que la cantidad indicada por el manómetro es la misma que registra el instrumento.
- Una vez ajustada la cantidad, abrir la bomba de aire y se dejar que nuevamente baje el mercurio al valor de 0.
- Cerrar la llave de entrada del mercurio hacia el manómetro.
- Guardar el manómetro en posición horizontal dentro del estuche.

TRANSDUCTOR DIGI-MED® BLOOD-PRESSURE ANALIZER™ 400 (2):

- Apretar el botón 2 , el menú desplegado deberá ser
 - **rET**
 - **bAL**
- Nuevamente apretar el botón 2, la luz se enciende y esperar hasta que se apague, una vez apagada presionar el botón 1, desplegándose un menú con las siguientes características:
 - **run**
 - **bAL**
 - **CAL**
 - **Intr**
- Apretar el botón 1 y aparece la cantidad indicada en el manómetro oscilando el valor entre 0 +/- 0.2 cuando aparezca la cantidad mencionada, volver a presionar el botón 1
 - **run**
 - **bAL**

- **CAL**
- **Intr**

- Colocar la válvula cercana a el transductor con el manómetro y ajustarlo a 100
- Presionar el botón 3 mostrando el siguiente menú:

- **rET**
- **350**
- **CAL**
- **100**

- Ajustar el instrumento de medición a la cantidad que se seleccionada con el manómetro.
- Una vez seleccionada la cantidad presionar el botón 3 y esperar hasta que la luz se apague
- Apretar el botón 1 y aparecerá el siguiente menú :

- **run**
- **bAL**
- **CAL**
- **Intr**

- Nuevamente presionar el botón 1 y deberá aparecer la cantidad que se selecciona en el manómetro.
- Cerrar la válvula y desconectar el manómetro
- Conectar el catéter con el que se va a canular.
- Y finalmente para comenzar las lecturas, presionar ligeramente el botón 1

ANEXO II

ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA CADA COMPUESTO DE LA ÚLTIMA SERIE EVALUADA

En este apartado se muestra cada uno de los análisis estadísticos de varianza (ANOVA) para cada compuesto, lo cual nos permitió tener una visión con respecto a diferencia significativa en un estudio biológico llevado a cabo para determinar el efecto hipotensor de la serie de compuestos Dimorfolínicos (LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308 y LQM-309) y Tiomorfolínicos (LQM-328) mediante un modelo de presión arterial invasiva en ratas Wistar.

Para ello se plantea las siguientes hipótesis:

HIPÓTESIS:

H_0 : El valor de las medias basales son iguales a las medias de las Curvas Dosis- Efecto

H_1 : Por lo menos un par de medias son diferentes

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

SI $F_{exp} < F_{tablas}$ SE ACEPTA H_0

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

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-301

PRESION ARTERIAL MEDIA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	100.6	100.6	100.6	100.6	100.6	
EFECTO	83.2	78	82.8	90	67.6	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	503.00	100.60	0.00		
Presión Efecto	5	401.60	80.32	68.83		
	0.0001	2	183.80	91.90	151.38	
	0.001	2	178.60	89.30	255.38	
	0.01	2	183.40	91.70	158.42	
	0.1	2	190.60	95.30	56.18	
	1	2	168.20	84.10	544.50	
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	1028.20	1	1028.20	29.88	0.01	7.71
Columnas	137.66	4	34.42	1.00	0.50	6.39
Error	137.66	4	34.42			
Total	1303.52	9				

Se rechaza H_0 , para la presión arterial media con el compuesto LQM-301

PRESION ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	110.8	110.8	110.8	110.8	110.8	
EFECTO	89	85.2	89.2	76.4	81.8	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	554.00	110.80	0.00		
Presión Efecto	5	421.60	84.32	28.89		
0.0001	2	199.80	99.90	237.62		
0.001	2	196.00	98.00	327.68		
0.01	2	200.00	100.00	233.28		
0.1	2	187.20	93.60	591.68		
1	2	192.60	96.30	420.50		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor critico para F</i>
Filas	1752.98	1	1752.98	121.35	0.00	7.71
Columnas	57.78	4	14.45	1.00	0.50	6.39
Error	57.78	4	14.45			
Total	1868.54	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica con el compuesto LQM-301

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	98.2	98.2	98.2	98.2	98.2	
EFECTO	75.2	69	74.6	62.4	63.4	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	491.00	98.20	0.00		
Presión Efecto	5	344.60	68.92	36.17		
0.0001	2	173.40	86.70	264.50		
0.001	2	167.20	83.60	426.32		
0.01	2	172.80	86.40	278.48		
0.1	2	160.60	80.30	640.82		
1	2	161.60	80.80	605.52		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor critico para F</i>
Filas	2143.30	1	2143.30	118.51	0.00	7.71
Columnas	72.34	4	18.09	1.00	0.50	6.39
Error	72.34	4	18.09			
Total	2287.98	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica con el compuesto LQM-301

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	319.8	319.8	319.8	319.8	319.8	
EFECTO	285	270	280	215.75	280.75	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	1599.00	319.80	0.00		
Presión Efecto	5	1331.50	266.30	828.79		
0.0001	2	604.80	302.40	605.52		
0.001	2	589.80	294.90	1240.02		
0.01	2	599.80	299.90	792.02		
0.1	2	535.55	267.78	5413.20		
1	2	600.55	300.28	762.45		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	7155.63	1	7155.63	17.27	0.01	7.71
Columnas	1657.59	4	414.40	1.00	0.50	6.39
Error	1657.59	4	414.40			
Total	10470.80	9				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca con el compuesto LQM-301

ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-304

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	116.67	116.67	116.67	116.67	116.67	
EFECTO	114.67	113.67	121.67	121.17	122.17	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	583.33	116.67	0.00		
Presión Efecto	5	593.33	118.67	17.13		
0.0001	2	231.33	115.67	2.00		
0.001	2	230.33	115.17	4.50		
0.01	2	238.33	119.17	12.50		
0.1	2	237.83	118.92	10.13		
1	2	238.83	119.42	15.12		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	10.00	1	10.00	1.17	0.34	7.71
Columnas	34.25	4	8.56	1.00	0.50	6.39
Error	34.25	4	8.56			
Total	78.50	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial media con el compuesto LQM-304

PRESION ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	133.50	133.50	133.50	133.50	133.50	
EFECTO	129.50	134.67	135.17	134.33	135.33	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	667.50	133.50	0.00		
Presión Efecto	5	669.00	133.80	5.94		
0.0001	2	263.00	131.50	8.00		
0.001	2	268.17	134.08	0.68		
0.01	2	268.67	134.33	1.39		
0.1	2	267.83	133.92	0.35		
1	2	268.83	134.42	1.68		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	0.23	1	0.23	0.08	0.80	7.71
Columnas	11.87	4	2.97	1.00	0.50	6.39
Error	11.87	4	2.97			
Total	23.97	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial sistólica con el compuesto LQM-304

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	100.17	100.17	100.17	100.17	100.17	
EFECTO	98.83	98.50	106.17	106.00	106.67	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	500.83	100.17	0.00		
Presión Efecto	5	516.17	103.23	17.45		
0.0001	2	199.00	99.50	0.89		
0.001	2	198.67	99.33	1.39		
0.01	2	206.33	103.17	18.00		
0.1	2	206.17	103.08	17.01		
1	2	206.83	103.42	21.13		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	23.51	1	23.51	2.69	0.18	7.71
Columnas	34.91	4	8.73	1.00	0.50	6.39
Error	34.91	4	8.73			
Total	93.32	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial diastólica con el compuesto LQM-304

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	382.17	382.17	382.17	382.17	382.17	
EFEECTO	377.00	366.00	369.67	371.17	360.00	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Presión Basal	5	1910.83	382.17	0.00		
Presión Efecto	5	1843.83	368.77	39.72		
0.0001	2	759.17	379.58	13.35		
0.001	2	748.17	374.08	130.68		
0.01	2	751.83	375.92	78.13		
0.1	2	753.33	376.67	60.50		
1	2	742.17	371.08	245.68		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	448.90	1	448.90	22.61	0.01	7.71
Columnas	79.43	4	19.86	1.00	0.50	6.39
Error	79.43	4	19.86			
Total	607.77	9				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca con el compuesto LQM-304

ANALISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM-305

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	101.71	101.71	101.71	101.71	101.71	
EFEECTO	107.43	107.29	105.86	103.43	74.43	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Presión Basal	5	508.55	101.71	0.00		
Presión Efecto	5	498.44	99.69	201.95		
0.0001	2	209.14	104.57	16.36		
0.001	2	209.00	104.50	15.57		
0.01	2	207.57	103.79	8.61		
0.1	2	205.14	102.57	1.48		
1	2	176.14	88.07	372.10		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	10.22	1	10.22	0.10	0.77	7.71
Columnas	403.90	4	100.97	1.00	0.50	6.39
Error	403.90	4	100.97			
Total	818.01	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial media con el compuesto LQM-305

PRESION ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	111.29	111.29	111.29	111.29	111.29	
EFECTO	117.29	117.29	115.29	113.57	87.86	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	556.45	111.29	0.00		
Presión Efecto	5	551.30	110.26	159.21		
0.0001	2	228.58	114.29	18.00		
0.001	2	228.58	114.29	18.00		
0.01	2	226.58	113.29	8.00		
0.1	2	224.86	112.43	2.60		
1	2	199.15	99.58	274.48		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	2.65	1	2.65	0.03	0.86	7.71
Columnas	318.43	4	79.61	1.00	0.50	6.39
Error	318.43	4	79.61			
Total	639.51	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial sistólica con el compuesto LQM-305

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	93.00	93.00	93.00	93.00	93.00	
EFECTO	97.14	96.46	95.29	93.14	61.57	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	465.00	93.00	0.00		
Presión Efecto	5	443.60	88.72	232.66		
0.0001	2	190.14	95.07	8.57		
0.001	2	189.46	94.73	5.99		
0.01	2	188.29	94.15	2.62		
0.1	2	186.14	93.07	0.01		
1	2	154.57	77.29	493.92		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	45.80	1	45.80	0.39	0.56	7.71
Columnas	465.31	4	116.33	1.00	0.50	6.39
Error	465.31	4	116.33			
Total	976.42	9				

Se acepta Ho, para la presión arterial diastólica con el compuesto LQM-305

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	350.57	350.57	350.57	350.57	350.57	
EFEECTO	349.14	348.14	341.13	340.43	285.14	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Presión Basal	5	1752.85	350.57	0.00		
Presión Efecto	5	1663.98	332.80	725.35		
0.0001	2	699.71	349.86	1.02		
0.001	2	698.71	349.36	2.95		
0.01	2.00	691.70	345.85	44.56		
0.1	2	691.00	345.50	51.41		
1	2	635.71	317.86	2140.54		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	789.79	1	789.79	2.18	0.21	7.71
Columnas	1450.70	4	362.67	1.00	0.50	6.39
Error	1450.70	4	362.67			
Total	3691.18	9				

Se acepta Ho, para la frecuencia cardiaca con el compuesto LQM-305

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM-308

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	106.25	106.25	106.25	106.25	106.25	
EFEECTO	107.75	98.50	99.75	99.50	95.25	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Presión Basal	5	531.25	106.25	0.00		
Presión Efecto	5	500.75	100.15	21.27		
0.0001	2	214.00	107.00	1.13		
0.001	2	204.75	102.38	30.03		
0.01	2	206.00	103.00	21.13		
0.1	2	205.75	102.88	22.78		
1	2	201.50	100.75	60.50		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	93.03	1	93.03	8.75	0.04	7.71
Columnas	42.54	4	10.63	1.00	0.50	6.39
Error	42.54	4	10.63			
Total	178.10	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial media con el compuesto LQM-308

PRESION ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	114.00	114.00	114.00	114.00	114.00	
EFECTO	116.00	106.75	106.75	106.75	102.50	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	570.00	114.00	0.00		
Presión Efecto	5	538.75	107.75	24.66		
0.0001	2	230.00	115.00	2.00		
0.001	2	220.75	110.38	26.28		
0.01	2	220.75	110.38	26.28		
0.1	2	220.75	110.38	26.28		
1	2	216.50	108.25	66.13		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	97.66	1	97.66	7.92	0.05	7.71
Columnas	49.31	4	12.33	1.00	0.50	6.39
Error	49.31	4	12.33			
Total	196.80	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial media con el compuesto LQM-308

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	97.75	97.75	97.75	97.75	97.75	
EFECTO	94.25	91.25	92.25	92.25	88.25	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	488.75	97.75	0.00		
Presión Efecto	5	458.25	91.65	4.80		
0.0001	2	192.00	96.00	6.13		
0.001	2	189.00	94.50	21.13		
0.01	2	190.00	95.00	15.13		
0.1	2	190.00	95.00	15.13		
1	2	186.00	93.00	45.13		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	93.03	1	93.03	38.76	0.00	7.71
Columnas	9.60	4	2.40	1.00	0.50	6.39
Error	9.60	4	2.40			
Total	112.23	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica con el compuesto LQM-308

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	360.25	360.25	360.25	360.25	360.25	
EFECTO	308.50	326.00	335.75	365.50	334.00	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	1801.25	360.25	0.00		
Presión Efecto	5	1669.75	333.95	427.39		
0.0001	2	668.75	334.38	1339.03		
0.001	2	686.25	343.13	586.53		
0.01	2	696.00	348.00	300.13		
0.1	2	725.75	362.88	13.78		
1	2	694.25	347.13	344.53		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	1729.22	1	1729.22	8.09	0.05	7.71
Columnas	854.77	4	213.69	1.00	0.50	6.39
Error	854.78	4	213.69			
Total	3438.77	9				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca con el compuesto LQM-308

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL COMPUESTO LQM-309

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	103.67	103.67	103.67	103.67	103.67	
EFECTO	93.67	94.33	96.33	98.33	99.00	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	518.33	103.67	0.00		
Presión Efecto	5	481.67	96.33	5.56		
0.0001	2	197.33	98.67	50.00		
0.001	2	198.00	99.00	43.56		
0.01	2	200.00	100.00	26.89		
0.1	2	202.00	101.00	14.22		
1	2	202.67	101.33	10.89		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	134.44	1	134.44	48.40	0.00	7.71
Columnas	11.11	4	2.78	1.00	0.50	6.39
Error	11.11	4	2.78			
Total	156.67	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial media con el compuesto LQM-309

PRESION ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	111.67	111.67	111.67	111.67	111.67	
EFECTO	98.00	97.00	101.33	100.00	102.67	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	558.33	111.67	0.00		
Presión Efecto	5	499.00	99.80	5.42		
0.0001	2	209.67	104.83	93.39		
0.001	2	208.67	104.33	107.56		
0.01	2	213.00	106.50	53.39		
0.1	2	211.67	105.83	68.06		
1	2	214.33	107.17	40.50		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	352.04	1	352.04	129.85	0.00	7.71
Columnas	10.84	4	2.71	1.00	0.50	6.39
Error	10.84	4	2.71			
Total	373.73	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica con el compuesto LQM-309

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	102.00	102.00	102.00	102.00	102.00	
EFECTO	89.33	90.67	92.67	93.00	95.33	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	510.00	102.00	0.00		
Presión Efecto	5	461.00	92.20	5.31		
0.0001	2	191.33	95.67	80.22		
0.001	2	192.67	96.33	64.22		
0.01	2	194.67	97.33	43.56		
0.1	2	195.00	97.50	40.50		
1	2	197.33	98.67	22.22		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	240.10	1	240.10	90.41	0.00	7.71
Columnas	10.62	4	2.66	1.00	0.50	6.39
Error	10.62	4	2.66			
Total	261.34	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica con el compuesto LQM-309

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	403.00	403.00	403.00	403.00	403.00	
EFECTO	381.33	331.33	341.33	390.67	293.00	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	2015.00	403.00	0.00		
Presión Efecto	5	1737.67	347.53	1569.42		
0.0001	2	784.33	392.17	234.72		
0.001	2	734.33	367.17	2568.06		
0.01	2	744.33	372.17	1901.39		
0.1	2	793.67	396.83	76.06		
1	2	696.00	348.00	6050.00		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	7691.38	1	7691.38	9.80	0.04	7.71
Columnas	3138.84	4	784.71	1.00	0.50	6.39
Error	3138.84	4	784.71			
Total	13969.07	9				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca con el compuesto LQM-309

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA EL COMPUESTO LQM- 328

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	109.50	109.50	109.50	109.50	109.50	
EFECTO	101.17	99.33	98.17	98.00	85.50	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	547.50	109.50	0.00		
Presión Efecto	5	482.17	96.43	38.95		
0.0001	2	210.67	105.33	34.72		
0.001	2	208.83	104.42	51.68		
0.01	2	207.67	103.83	64.22		
0.1	2	207.50	103.75	66.13		
1	2	195.00	97.50	288.00		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	426.84	1	426.84	21.92	0.01	7.71
Columnas	77.91	4	19.48	1.00	0.50	6.39
Error	77.91	4	19.48			
Total	582.66	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial media con el compuesto LQM-328

PRESION ARTERIAL SISTÓLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	115.83	115.83	115.83	115.83	115.83	
EFEECTO	107.17	105.17	104.67	105.33	92.33	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	579.17	115.83	0.00		
Presión Efecto	5	514.67	102.93	36.01		
0.0001	2	223.00	111.50	37.56		
0.001	2	221.00	110.50	56.89		
0.01	2	220.50	110.25	62.35		
0.1	2	221.17	110.58	55.13		
1	2	208.17	104.08	276.13		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	416.02	1	416.02	23.11	0.01	7.71
Columnas	72.02	4	18.00	1.00	0.50	6.39
Error	72.02	4	18.00			
Total	560.06					

Se rechaza Ho, para la presión arterial sistólica con el compuesto LQM-328

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	102.50	102.50	102.50	102.50	102.50	
EFEECTO	94.17	92.50	91.67	91.17	78.33	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	512.50	102.50	0.00		
Presión Efecto	5	447.83	89.57	40.73		
0.0001	2	196.67	98.33	34.72		
0.001	2	195.00	97.50	50.00		
0.01	2	194.17	97.08	58.68		
0.1	2	193.67	96.83	64.22		
1	2	180.83	90.42	292.01		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	418.18	1	418.18	20.53	0.01	7.71
Columnas	81.46	4	20.37	1.00	0.50	6.39
Error	81.46	4	20.37			
Total	581.10	9				

Se rechaza Ho, para la presión arterial diastólica con el compuesto LQM-328

FRECUENCIA CARDIACA						
DOSIS(mg/Kg.)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	
BASAL	373.00	373.00	373.00	373.00	373.00	
EFECTO	351.83	327.00	308.17	312.67	314.00	
Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo						
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Presión Basal	5	1865.00	373.00	0.00		
Presión Efecto	5	1613.67	322.73	313.70		
0.0001	2	724.83	362.42	224.01		
0.001	2	700.00	350.00	1058.00		
0.01	2	681.17	340.58	2101.68		
0.1	2	685.67	342.83	1820.06		
1	2	687.00	343.50	1740.50		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	6316.84	1	6316.84	40.27	0.00	7.71
Columnas	627.41	4	156.85	1.00	0.50	6.39
Error	627.41	4	156.85			
Total	7571.66	9				

Se rechaza Ho, para la frecuencia cardiaca con el compuesto LQM-328