



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD HIPOTENSORA DE
LOS COMPUESTOS DIMORFOLINICOS EN RATA
ANESTESIADA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA DE LOS ANGELES VILLEGAS FRIAS

ASESORES: DRA. LUISA MARTINEZ AGUILAR
DR. ENRIQUE R. ANGELES 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.

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

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

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

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

"Determinación de la actividad hipotensora de los compuestos dimorfolínicos
en rata anestesiada".

que presenta la pasante: María de los Angeles Villegas Frías
con número de cuenta: 09727733-8 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 4 de mayo de 2005.

PRESIDENTE	<u>Dra. Luisa Martínez Aguilar</u>	<u>L. y S. A.</u>
VOCAL	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
SECRETARIO	<u>MC. Francisco López Mejía</u>	<u>[Firma]</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Martha Patricia Zúñiga Cruz</u>	<u>[Firma]</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MC. Alberto Ramírez Murcia</u>	<u>[Firma]</u>

PARTE DE ESTE TRABAJO DE TESIS FUE PRESENTADO EN EL XII CONGRESO NACIONAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LLEVADO A CABO EN LA CD. DE MÉXICO DEL 5 AL 8 DE MAYO DE 2004.

CON EL TITULO "DETERMINACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR DE LOS DERIVADOS METILTÍOMORFOLÍNICOS Y DIMORFOLÍNICOS EN EL MODELO DE RATA ANESTESIADA"

Agradezco el apoyo brindado por el proyecto PAPIIT Clave IN207705, 2004-2007. Responsable Académico: Dra. Luisa Martínez Aguilar.

Gracias al programa de becas para tesistas **PROBETEL**, por haber creído en este proyecto.

Ojalá continúen apoyando a los tesistas que lo requieren y merecen.

*... Dios, gracias por haberme creado y
permitirme gozar de la vida ...*

... gracias por mis padres y mi hermano, mis ángeles de la guarda...

... gracias por la hermosa familia en que me has depositado...

... gracias por los buenos amigos...

*... gracias por todas las bendiciones que has derramado sobre mi
familia...*

*... gracias por las alegrías y las tristezas, por los éxitos y los
fracasos, de los que me levantas siendo más fuerte...*

*... gracias por todas las maravillosas experiencias de vida que me has
regalado, con las que me fortaleces y has permitido crecer...*

*... gracias por todas las maravillas que has creado y me permites
disfrutar...*

... gracias porque siempre me escuchas.

gracias Dios.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, por su total e incondicional apoyo, por todo su sacrificio y esfuerzo, por sus ganas de salir adelante, por su infinito amor, por su gran paciencia, por su ejemplo, por estar siempre aquí ...

Gracias, este logro es tuyo.

Mamá.... gracias por todo, por darme lo mejor de ti y lo mejor de toda tu vida; gracias por tus desvelos, tus preocupaciones y tu empeño en hacer lo mejor de mí... gracias por enseñarme a ver la vida con los mejores ojos, los del amor, la ilusión y la fé, sin permitirme perder el sentido de la realidad... gracias por enseñarme a luchar y a salir adelante, siempre adelante; por enseñarme a sonreírle a la vida a pesar de todo.

*Papá, gracias por tu eterno esfuerzo para sacarnos adelante, gracias por enseñarme a ser fuerte, por apoyarme e impulsarme a conseguir mis sueños,
... gracias pá.*

Gracias a mi hermanito consentido ... Francisco

gracias por ser el ejemplo, por ser mi apoyo, por todas las alegrías que hemos compartido, por impulsarme siempre a seguir, por alentar mis sueños e ilusiones, por esos regaños que necesito de vez en cuando. Lucha siempre por lo que quieres, no solo lo desees, quíérello y consíguelo. Siempre estaré aquí contigo para apoyarte.

Los amo.

María de los Angeles Villegas Frías

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis "abues" Ofelia y Gonzalo, y a toda la familia Tercero Villegas, por todo su infinito e incondicional apoyo y amor, por todo sus cuidados y ejemplo, por los incontables momentos de gran felicidad y alegría, por sus palabras de aliento y por sus oraciones ...

Gracias, sin ustedes ésto no sería posible.

Gracias a mis tíos tan queridos Delta y Carlos, Tito y Mague, por todo el amor y apoyo que es lo único que he recibido de ustedes; gracias por recibirme en su casa con los brazos abiertos y hacerme sentir tan especial, gracias por su preocupación y estar siempre al tanto de nosotros ...

... Gracias, los amo.

Gracias a toda mi familia, mi gran familia, por todo el amor, el apoyo y las palabras de aliento, por las dichas y tristezas compartidas, que nos han hecho crecer y apreciarnos más ... los amo.

A ti Eugenia, gracias por ser más que una gran amiga, por ser como mi hermana; gracias por crecer conmigo, por compartir las alegrías y las tristezas, así como los triunfos y fracasos; gracias por escucharme, por estar cerca en las buenas y en las malas, por las palabras de aliento y los regaños; pero sobre todo por permitirme formar parte de tu familia.

A mis amigos Erika, Claudia, Diana y Oscar, gracias por continuar a mi lado a pesar de la distancia, por todos los momentos que pasamos juntos y por todo su apoyo.

María de los Angeles Villegas Frías

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los buenos amigos de la generación 27 de QFB y a los amigos de otras carreras, gracias por compartir lo bueno y lo no tan bueno, por crecer juntos académicamente pero sobre todo por crecer como personas; gracias por las sonrisas sinceras, por las palabras de aliento y claro, por las fiestas, gracias por que de cada uno de ustedes aprendí algo que me ha permitido mejorar y disfrutar más mi vida.

Gracias a mi asesora, Dra. Luisa Martínez Aguilar por darme la oportunidad de trabajar con usted, por toda la confianza que siempre me ha demostrado, por la formación académica y humana, por el ejemplo de vida, por todo el apoyo y el impulso para hacerme crecer...

... la grandeza del conocimiento solo existe cuando éste se comparte.

Gracias al Dr. Enrique R. Ángeles por permitirme colaborar en su equipo de trabajo, por el gran ejemplo de vida, por recordarnos que somos capaces de lograr lo que sea si no lo proponemos.

A todos los compañeros del laboratorio, gracias por el apoyo, por compartir tantos y tantos días, los buenos y los malos; pero sobre todo por la sonrisa al final del día.

A todos los maestros que a lo largo de estos años me han brindado su conocimiento y por hacer nacer lo mejor de mí; pero sobre todo la formación humana.

Gracias a mis sinodales por su tiempo y dedicación para mejorar este trabajo.

Gracias a todos aquellos que me apoyaron de alguna u otra manera y creyeron en mí.

María de los Angeles Villegas Frías

CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	V
ÍNDICE DE GRÁFICAS	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ABREVIATURAS	X
INTRODUCCIÓN	XIII
1.- HIPÓTESIS	1
2.- OBJETIVOS	2
3.- SISTEMA CARDIOVASCULAR	4
3.1.- SANGRE	5
3.2.- CORAZÓN, ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA	5
3.3.-CICLO CARDIACO	9
3.4.- FRECUENCIA Y GASTO CARDIACOS	11
3.5.- ANATOMÍA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS	12
3.6.- CIRCULACIÓN	14

4.- MECANISMOS REGULADORES CARDIOVASCULARES	15
4.1.- REGULACIÓN LOCAL	15
4.2.- REGULACIÓN SISTÉMICA	17
5.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL	
5.1.- PRESIÓN ARTERIAL Y SUS OSCILACIONES	22
5.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL	23
5.3.- TIPOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL	23
5.4.- ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	26
5.5.- DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	27
5.6.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y REPERCUSIONES ORGÁNICAS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	28
6.- TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	
6.1.- TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	30
6.2.- FARMACOTERAPIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	31
6.2.1.- DIURÉTICOS	34
6.2.2.- SIMPATOLÍTICOS	35

6.2.3.- VASODILATADORES	38
6.2.4.- BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO	39
6.2.5.- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)	40
6.2.6.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II	42
6.2.7.- INHIBIDORES DE LA ENDOPEPTIDASA NEUTRA (OMAPATRILAT)	43
7.- CAPTOPRIL Y LOSARTÁN	
7.1.- CAPTOPRIL	46
7.2.- LOSARTÁN	47
8.- COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS	
9.- DESARROLLO EXPERIMENTAL	
9.1.- MATERIAL	51
9.2.- METODOLOGÍA	53
10.- RESULTADOS	
10.1.- DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS	57

10.2.- DETERMINACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR A LA DOSIS DE 1 mg/Kg	58
10.3.- DETERMINACIÓN DE LA CURVA DOSIS – EFECTO	63
10.4.- DETERMINACIÓN DE LA DOSIS EFECTIVA 50 (DE ₅₀)	76
11.- ANÁLISIS DE RESULTADOS	82
12.- CONCLUSIONES _ PERSPECTIVAS	90
13.- REFERENCIAS	92
ANEXO I. BALANCEO Y CALIBRACIÓN DEL DIGI-MED	99
ANEXO II. ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA)	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Sistema cardiovascular	4
Fig. 2. Corazón Humano	6
Fig. 3. Sistema de conducción del corazón	8
Fig. 4. Movimientos cardiacos	10
Fig. 5. Visualización de los distintos planos de los vasos sanguíneos	13
Fig. 6. Circulación sanguínea	14
Fig. 7. Posibles mecanismos de acción de los IECA y los BRA	41
Fig. 8. Estructura molecular del Omapatrilat	44
Fig. 9. Mecanismo de acción de los inhibidores de la ENP	45
Fig. 10. Estructura química del Captopril	46
Fig. 11. Estructura química del Losartán potásico	47
Fig. 12. Estructura base de los compuestos dimorfolínicos	49
Fig. 13. A. Corte superior y traqueotomía. B. Disección de la arteria carótida. C. Corte y canulación de la arteria carótida	55

Fig. 14. Disección de la vena femoral	55
Fig. 15. Modelo invasivo de presión arterial y equipo empleado para evaluar el efecto hipotensor.	56
Fig. 16. A. Efecto de LQM301 sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto de LQM301 sobre la FC.	59
Fig. 17. A. Efecto de LQM302 sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto de LQM302 sobre la FC.	59
Fig. 18. A. Efecto de LQM303 sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto de LQM303 sobre la FC.	60
Fig. 19. A. Efecto de LQM304 sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto de LQM304 sobre la FC.	60
Fig. 20. A. Efecto de LQM305 sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto de LQM305 sobre la FC.	61
Fig. 21. A. Efecto de Morfo 2-1 sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto de Morfo 2-1 sobre la FC.	61
Fig. 22. A. Efecto de Igna 1-clorhidrato sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto de Igna 1-clorhidrato sobre la FC.	62
Fig. 23. A. Efecto de Igna 1-oxalato sobre la PAM, PAS y PAD.	
B. Efecto del compuesto Igna 1-oxalato sobre la FC.	62
Fig. 24. Curva Dosis – Efecto a LQM301 en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	65

Fig. 25. Curva Dosis – Efecto a LQM302 en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	66
Fig. 26. Curva Dosis – Efecto a LQM303 en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	67
Fig. 27. Curva Dosis – Efecto a LQM304 en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	68
Fig. 28. Curva Dosis – Efecto a LQM305 en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	69
Fig. 29. Curva Dosis – Efecto a Morfo 2-1 en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	70
Fig. 30. Curva Dosis – Efecto a Igna 1-clorhidrato en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	71
Fig. 31. Curva Dosis – Efecto a Igna 1-oxalato en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	72
Fig. 32. Curva Dosis – Efecto a Captopril en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	73
Fig. 33. Curva Dosis – Efecto a Losartán en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	74
Fig. 34. Curva Dosis – Efecto a Omapatrilat en rata Wistar macho anestesiada. A. PAM, B. PAS, C. PAD, D. FC.	75

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Dosis – Efectiva 50 para LQM301.	77
Gráfica 2. Dosis – Efectiva 50 para LQM302.	78
Gráfica 3. Dosis – Efectiva 50 para LQM303.	78
Gráfica 4. Dosis – Efectiva 50 para LQM304.	79
Gráfica 5. Dosis – Efectiva 50 para LQM305.	79
Gráfica 6. Dosis – Efectiva 50 para Morfo 2-1.	80
Gráfica 7. Dosis – Efectiva 50 para Captopril.	80
Gráfica 8. Dosis – Efectiva 50 para Losartán.	81
Gráfica 9. Dosis – Efectiva 50 para Omapatrilat.	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores que afectan la frecuencia cardiaca	12
Tabla 2. Clasificación y criterios diagnósticos de la presión arterial.	25
Tabla 3. Clasificación de los antihipertensores por su mecanismo de acción.	33
Tabla 4. Solubilidad de los compuestos dimorfolínicos y de los fármacos antihipertensivos de referencia.	57
Tabla 5. Dosis Efectiva 50 obtenida para los compuestos dimorfolínicos y fármacos antihipertensivos de referencia.	76

ABREVIATURAS

- **Ach** Acetilcolina
- **ADH** Hormona antidiurética (vasopresina)
- **ADP** Difosfato de adenosina
- **ANP (PAN)** Péptido natriurético auricular
- **AM** Adrenomedulina
- **AMPc** 3',5', monofosfato de adenosina cíclico
- **ATP** Adenosintrifosfato
- **AV** Auriculoventricular
- **BCC** Bloqueador de los canales de calcio
- **BNP** Péptido natriurético encefálico
- **CNP** Polipéptido natriurético tipo C.
- **ECA** Enzima convertidora de angiotensina
- **ECG** Electrocardiograma
- **EGO** Examen general de orina
- **E.E.** Error estándar
- **EDRF** Factor relajante derivado del endotelio (NO)
- **ENP** Endopeptidasa neutra

- **F_{exp}** Valor de F obtenido experimentalmente (calculada)
- **F_{tab}** Valor de F obtenido de Tablas
- **FC** Frecuencia cardiaca
- **HIV** Hipertrofia ventricular izquierda
- **HTA** Hipertensión arterial
- **H₀** Hipótesis nula
- **H_a** Hipótesis alterna
- **IECA** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- **i.p.** Intraperitoneal
- **i.v.** Intravenosa
- **JNC-V** Fifth Report of the High Blood Pressure Joint National Committee
- **JNC** Joint National Committee
- **LIFE** Cardiovascular morbidity and mortality in the *Losartan Intervention For Endpoint* reduction in hypertension study
- **NA** Noradrenalina
- **NO** Oxido nítrico
- **NPY** Neuropeptido Y
- **PA** Presión arterial
- **PAD** Presión arterial diastólica
- **PAF** Factor activador de las plaquetas
- **PAM** Presión arterial media

- **PAMP** Proadrenomedulina
- **PAS** Presión arterial sistólica
- **QSAR** Quantitative Structure Activity Relationship
- **RTP** Resistencia periférica total
- **SA** Sinoauricular
- **SRAA** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- **VIP** Péptido intestinal vaso activo

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud pública muy importante en los países desarrollados y subdesarrollados, como México. Informes de la Organización Mundial de la Salud indican que una de las principales causas de muerte en el mundo se atribuye a enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial.¹²

En nuestro país alrededor del 26.6 % de la población de 20 a 69 años sufre de hipertensión arterial, y cerca del 60 % de los individuos afectados desconoce su enfermedad.^{12, 16, 20} Esto significa que en nuestro país existen más de trece millones de personas con este padecimiento, de las cuales más de ocho millones no han sido diagnosticadas, ni atendidas.³⁵

Existen muchos factores de riesgo, tales como obesidad, tabaquismo, alcoholismo, elevada ingesta de sal, diabetes, sedentarismo, estrés, anomalías renales y cardíacas entre otros.^{4, 10, 19, 20}

La hipertensión arterial es una enfermedad de etiología múltiple y patogenia multifactorial¹¹ caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sistólica, diastólica o de ambas. Según el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de hipertensión arterial se establecerá cuando se encuentre una presión igual o superior a 160 mm Hg de sistólica y/o 95 mm Hg de diastólica,^{4, 5, 10, 20, 27} detectada en tres visitas subsecuentes al médico,²⁷ o cuando se presentan complicaciones como infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva,

enfermedades vasculares cerebrales (trombóticas y hemorrágicas), encefalopatía hipertensiva e insuficiencia renal.^{4, 10, 20, 30}

En la mayoría de los casos la hipertensión arterial se mantiene en un nivel moderado y estable durante años o décadas⁵ y puede pasar desapercibida puesto que la hipertensión arterial por si misma no produce síntomas característicos, razón por la cual se le denomina "asesino silencioso".^{4, 10, 20, 30}

La hipertensión arterial puede clasificarse en base a su etiología en:

a) hipertensión esencial o primaria, la cual existe en el 95 % de los pacientes hipertensos; **b) hipertensión secundaria**,^{4, 19} la presentan menos del 5 % de los pacientes.^{4, 27, 31} En la primera la causa es desconocida y la patogénesis es multifactorial, pueden estar implicados factores genéticos, ambientales y/o fisiológicos.^{21, 27} Mientras que la segunda se presenta cuando existe una causa fisiológica conocida relacionada con una alteración hormonal, renal o ambas.^{10, 24}

En la actualidad, la hipertensión es una enfermedad tratable, pero incurable. El principal objetivo terapéutico es la reducción de la presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg con mínimas reacciones adversas, así como prevenir el desarrollo de complicaciones; lo cual se logra con el tratamiento farmacológico adecuado.⁴ La hipertensión arterial sin tratamiento disminuye la esperanza de vida en 10 a 20 años.²⁰

La necesidad de controlar la hipertensión arterial eficazmente nunca había sido tan grande, pues la población mundial se enfrentará a una importante morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares en las dos próximas décadas.¹⁶

Es por ello que en la Cátedra de Farmacología del Miocardio y en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES Cuautitlán, bajo la dirección de la Dra. Luisa Martínez Aguilar y el Dr. Enrique Ángeles Anguiano, respectivamente; se desarrolla una línea de investigación, orientada al diseño, síntesis y valoración de la actividad biológica de diversos compuestos con posible efecto hipotensor, que pueden ser candidatos potenciales a fármacos antihipertensivos, los cuales presenten un mínimo de efectos adversos. Los primeros compuestos sintetizados fueron de tipo dihidropiridínicos, de los cuales el más representativo y efectivo fue el FESC-DIPINA que presentó efecto antihipertensivo como antiarrítmico.

La determinación de la actividad biológica de los compuestos en estudio es parte esencial y determinante en esta línea de investigación, por lo que es necesario llevar a cabo las pruebas biológicas que demuestren el efecto del efecto hipotensor de los compuestos.

En este trabajo se determinó la actividad hipotensora de los compuestos dimorfolínicos con clave LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-clorhidrato e Igna 1-oxalato, en el modelo invasivo de presión arterial en rata Wistar macho anestesiada. Así mismo se compararon las DE_{50} de los compuestos con las DE_{50} del Captopril, Losartán y Omapatrilat, mediante la realización de Curvas Dosis-Efecto para conocer la potencia del efecto hipotensor de los compuestos.

1. HIPÓTESIS

La necesidad de controlar la hipertensión arterial eficazmente nunca había sido tan grande, ya que se prevé que el mundo enfrentará una importante morbilidad de enfermedades cardiovasculares en las próximas dos décadas; por ello los profesionales de la salud desarrollan nuevas moléculas que permitan un mejor control de la hipertensión arterial. En nuestro país se pretende desarrollar fármacos adecuados a la población mexicana; por esto en la FES Cuautitlán se ha promovido el diseño y desarrollo de nuevos fármacos con actividad antihipertensiva, entre ellos los derivados dimorfolínicos. Por lo que se espera que los compuestos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-clorhidrato e Igna 1-oxalato presenten efecto hipotensor en el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho.

2. OBJETIVOS

General:

“ Determinar la actividad biológica de los compuestos dimorfolínicos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-oxalato e Igna 1-clorhidrato mediante el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho anestesiada con la finalidad de obtener nuevos compuestos que sean candidatos a estudios posteriores que determinen si éstos pueden ser empleados como fármacos antihipertensivos.”

Particulares:

- Determinar la solubilidad de los compuestos dimorfolínicos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-oxalato e Igna 1-clorhidrato mediante el uso de medios neutros, ácidos y básicos con el propósito de obtener el medio de disolución adecuado para la administración de cada compuesto.
- Determinar el efecto hipotensor de los compuestos dimorfolínicos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-oxalato e Igna 1-clorhidrato en dosis de 1 mg/Kg i.v. en el modelo de presión arterial invasiva en rata Wistar macho con la finalidad de determinar su posible efecto hipotensor.

- Realizar las curvas dosis-efecto a los compuestos dimorfolínicos que presentaron el efecto hipotensor en dosis de 1 mg/Kg mediante la administración de dosis graduales para determinar su Dosis Efectiva 50 (DE₅₀).
- Comparar las DE₅₀ de los compuestos dimorfolínicos con las DE₅₀ de los fármacos antihipertensivos Captopril, Losartán y Omapatrilat, mediante la realización de las Curvas Dosis-Efecto a los fármacos de referencia para conocer la potencia del efecto hipotensor de los compuestos evaluados.

3. SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular se encuentra conformado por una red de conductos (arterias y venas) y una bomba propulsora, el corazón. Tanto las arterias como las venas presentan distintos diámetros y diferentes constituciones parietales, las cuales se encuentran adaptadas a ciertos requerimientos fisiológicos.¹⁷

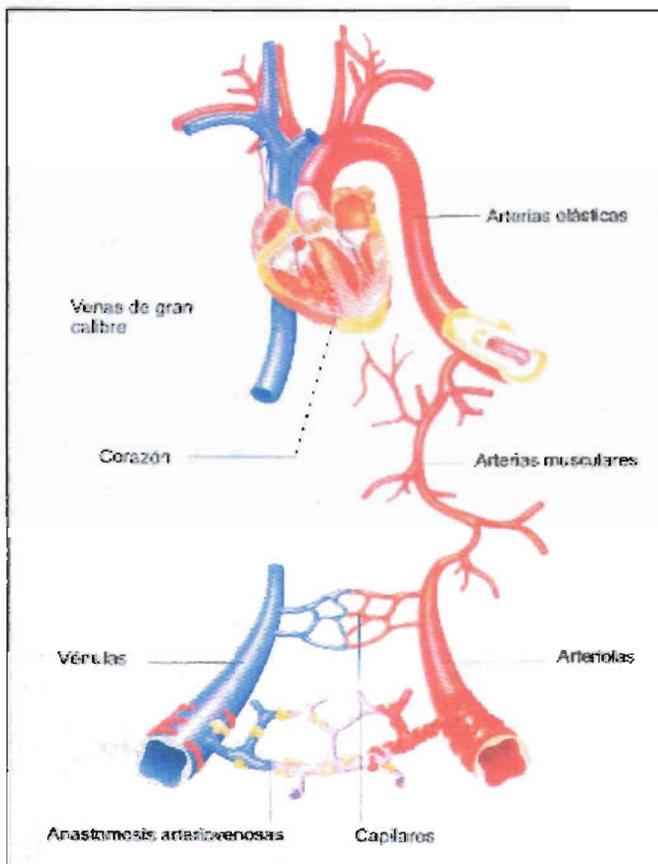


Fig. 1. Sistema cardiovascular.¹⁷

3.1.- SANGRE

La sangre es un líquido que juntamente con la linfa y el líquido intersticial forman el medio interno circulante. Se halla constituida por el plasma, líquido incoloro compuesto por suero y fibrinógeno, así como por los elementos celulares (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). La sangre es una suspensión de células en un medio líquido.²⁹

El sistema circulatorio transporta a través de la sangre el oxígeno y las sustancias absorbidas del tubo digestivo hacia los tejidos, también regresa el dióxido de carbono a los pulmones y otros productos del metabolismo a los riñones para que sean eliminados; actúa en la regulación de la temperatura corporal, distribuye hormonas y otros agentes que regulan la función celular,¹⁰ además ejerce una acción inmunitaria por acción de los leucocitos y anticuerpos circulantes; regula el intercambio de iones y líquidos, la presión osmótica, el equilibrio ácido-base y la presión arterial, según el volumen de sangre circulante.^{10,29}

3.2.- CORAZÓN, ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA

El corazón es un órgano de forma cónica, muscular hueco, con gran capacidad de contracción,²⁹ que recibe sangre de las venas y la impulsa hacia las arterias. El corazón humano tiene el tamaño aproximado de un puño.¹⁰

Se localiza por detrás de la parte inferior del esternón, la mayor parte del órgano se emplaza hacia la mitad izquierda del organismo; se mantiene en esta posición gracias a su unión a las grandes venas y arterias, y por estar incluido en el pericardio.⁷

La cara externa del corazón está completamente envuelta por una capa serosa denominada pericardio formada por dos capas, una externa de naturaleza fibrosa, que

se adhiere a los órganos vecinos (esternón, diafragma y membranas del tórax) y una interna o visceral, que recubre íntimamente al corazón.⁷

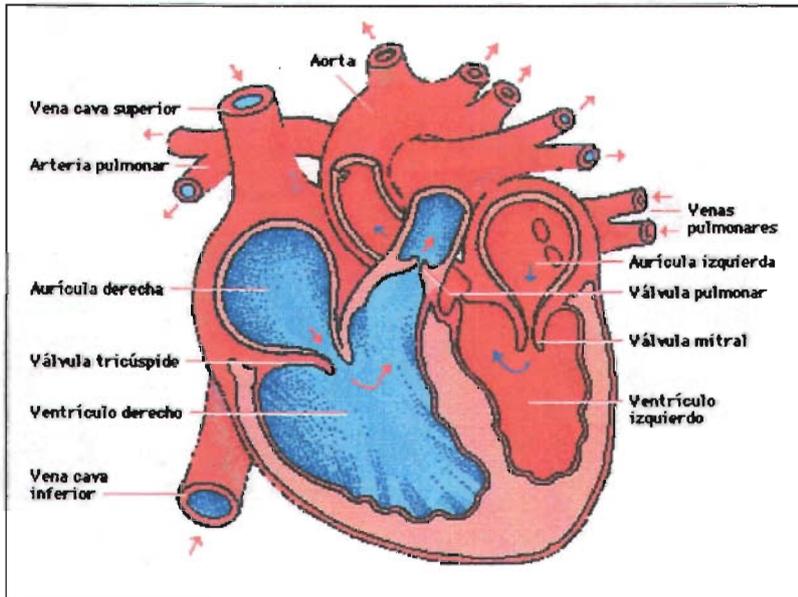


Fig. 2. Corazón Humano.⁷

Su superficie interna se halla recubierta por el endocardio, formado por tejido epitelial y por tejido elástico. La masa principal de la pared cardiaca está forrada por tejido muscular denominado miocardio. Con sus contracciones determina el bombeo del corazón.⁷

En el interior del corazón hay dos sistemas paralelos independientes, cada uno formado por una aurícula y un ventrículo. La aurícula derecha comunica con el ventrículo derecho, y la aurícula izquierda con el ventrículo del mismo lado. La sangre

pasa de la aurícula al ventrículo a través del orificio auriculoventricular y abandona el ventrículo pasando por un orificio arterial.²⁹

Las aurículas se hallan separadas de los ventrículos mediante un surco denominado auriculoventricular o coronario. El tabique de separación de ambos ventrículos recibe el nombre de surco interventricular.

El corazón actúa como una bomba: impulsa la sangre a todo el torrente para que pueda cumplir todas sus funciones y después retornar del sistema venoso para volver a empezar el ciclo ininterrumpidamente. Las diferentes partes del corazón laten en una secuencia ordenada, la contracción de las aurículas es seguida por la contracción de los ventrículos. Estos movimientos se originan en un sistema de conducción cardíaca especializado y se diseminan a través de este a todo el miocardio (Fig. 3).

Las diversas partes del sistema de conducción son capaces de generar un impulso eléctrico de manera espontánea. Sin embargo, el nodo sinoauricular descarga con mayor rapidez, diseminando la despolarización a todas las regiones, por lo es el marcapasos cardíaco, determinando la frecuencia a la que el corazón late. Los impulsos generados en el nodo sinoauricular pasan por las vías auriculares al nodo auriculoventricular, a través de éste hasta el haz de His y de las ramas de éste, vía el sistema de Purkinje, al músculo ventricular.

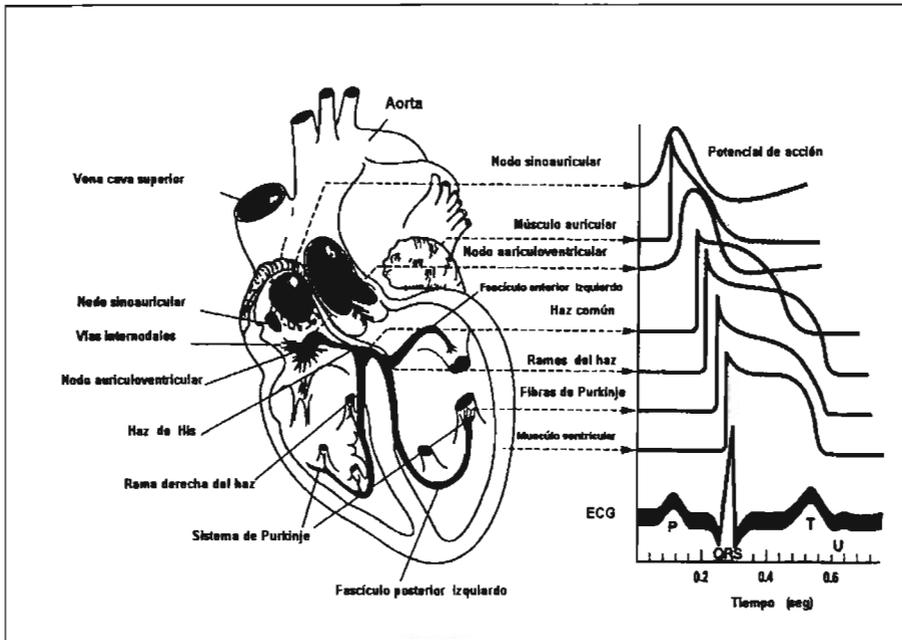


Fig. 3. Sistema de conducción del corazón. Se muestran los potenciales de acción típicos junto con la correlación de la actividad eléctrica extracelular, el electrocardiograma.¹⁰

En las células marcapaso el potencial de marcapaso se inicia con el ingreso de K^+ , repolarizando la membrana, y como disminuye la salida de K^+ la membrana empieza a despolarizarse, abriéndose los canales de Ca^{2+} por lo que se produce el impulso que disemina la despolarización al resto del tejido cardíaco cuyo potencial de acción transmembranal se caracteriza por una despolarización rápida debida al ingreso de Na^+ por canales de apertura rápida; una meseta originada por la entrada de Ca^{2+} a través de canales de apertura más lenta, y la despolarización producida por la salida efectiva de K^+ .⁹

3.1.3.- CICLO CARDIACO

La serie de fenómenos que se producen repetidamente durante los latidos del corazón, se denomina ciclo cardiaco; y es el período comprendido entre el final de una contracción y el final de la siguiente. En este período se produce una fase de relajación del miocardio ventricular, llamada diástole, y una fase de contracción que recibe el nombre de sístole (Fig. 4).

Durante la diástole, la sangre contenida en las aurículas es desplazada hacia las cavidades ventriculares. Este proceso se denomina llenado ventricular. Cuando se inicia la diástole, la presión de las cavidades auriculares es alta debido a la gran cantidad de sangre que proviene del sistema venoso. Durante el primer tercio de la diástole, llamado período de llenado rápido de los ventrículos, las válvulas aurículo-ventriculares se abren, y de un 60 a un 70 % de la sangre de las aurículas pasa a los ventrículos. En el segundo tercio de la diástole, denominado diastasis, las pequeñas cantidades de sangre procedentes de la vena cava entran en las aurículas y pasan lentamente a los ventrículos. En el último tercio de la diástole, llamado sístole auricular,¹⁰ las aurículas se contraen y empujan los restos de sangre de su interior hacia los ventrículos. La presión intraventricular aumenta considerablemente cuando el miocardio impulsa la sangre en el ventrículo. Este período es denominado de contracción ventricular isovolumétrica, dura hasta que las presiones en los ventrículos exceden las presiones de la aorta (80 mm Hg) y la arteria pulmonar (10 mm Hg).

Durante la sístole, la sangre contenida en los ventrículos fluye a la aorta y al tronco arterial pulmonar. Esta etapa se llama vaciado ventricular²⁹ o de expulsión ventricular.¹⁰

Paralelamente, las aurículas se llenan de forma progresiva con la sangre que proviene de las venas cava y pulmonar. Al final de la sístole, las válvulas arteriales se cierran, la presión disminuye con rapidez y las fibras ventriculares (con los ventrículos ya vacíos) se relajan, lo que se conoce como periodo de relajación isovolumétrica. La relajación finaliza cuando la presión ventricular desciende por debajo de la presión auricular y se abren las válvulas auriculoventriculares, lo que permite el llenado de los ventrículos. En estas circunstancias comienza de nuevo el ciclo cardíaco.^{10, 29}

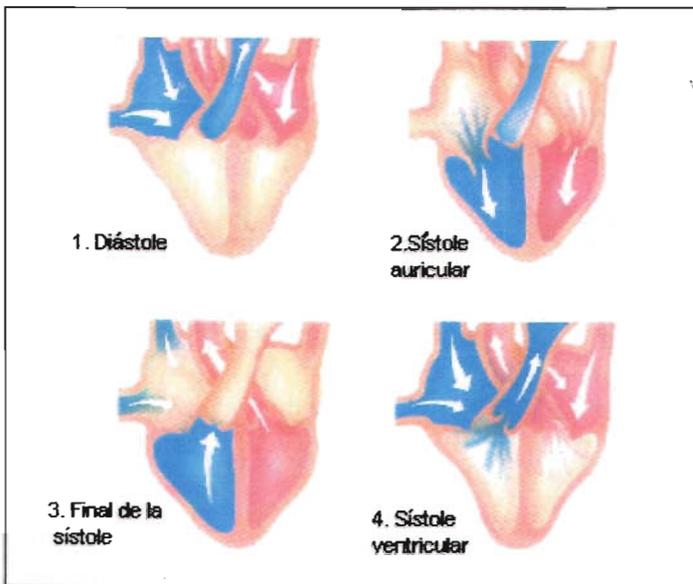


Fig. 4. Movimientos cardíacos.²⁹

3.4.- FRECUENCIA Y GASTO CARDIACO

Se denomina frecuencia cardíaca al número de veces que el corazón se contrae en un minuto, normalmente entre 60 y 100 veces. La cantidad de sangre impulsada por el corazón en cada latido constituye el volumen sistólico. Teniendo en cuenta la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, se puede obtener el gasto cardíaco, que se define como la cantidad de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo hacia la aorta en un minuto.^{7, 29}

El gasto cardíaco no es constante, se adapta a las necesidades del organismo en cada momento.^{7, 29} Los mecanismos a través de los cuales el organismo puede modificar el gasto cardíaco son complejos pero se basan principalmente en modificaciones del volumen sistólico y en otros factores que regulan la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca, depende en condiciones normales, del ritmo de despolarización a que se hallan sometidas las células del nódulo sinusal. Este ritmo se encuentra regulado por el sistema nervioso autónomo a través de fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas que inervan el corazón. Cuando se produce un incremento de las necesidades energéticas el estímulo del sistema simpático produce la liberación de noradrenalina hacia las fibras miocárdicas. Esta hormona causa un aumento en la velocidad de contracción del corazón y, por tanto, un incremento de la frecuencia cardíaca. En estado de reposo disminuye el sistema simpático y predomina el estímulo parasimpático, mediante la liberación del neurotransmisor acetilcolina, que disminuye también la frecuencia cardíaca. En general los estímulos que incrementan la frecuencia cardíaca aumentan la presión sanguínea; en tanto que

los estímulos que disminuyen la frecuencia cardíaca también disminuyen la presión sanguínea.

Tabla 1. Factores que afectan la frecuencia cardíaca.¹⁰

<p>La frecuencia cardíaca se acelera por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la actividad de los barorreceptores - Inspiración - Excitación e ira - Estímulos dolorosos - Ejercicio - Noradrenalina - Adrenalina - Hormonas tiroideas - Fiebre 	<p>La frecuencia cardíaca disminuye por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la actividad de los barorreceptores - Espiración - Miedo - Tristeza - Depresión
---	--

3.5.- ANATOMÍA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Los vasos sanguíneos constituyen un sistema cerrado de canales que transportan la sangre desde el corazón hasta los tejidos y de regreso al corazón.¹⁰

- Arterias y arteriolas. La pared arterial esta constituida por tres capas; una capa de tejido conjuntivo laxo entremezclado con fibras elásticas denominada adventicia o túnica externa, una capa media constituida de músculo liso, y una capa interna o íntima de endotelio y tejido conjuntivo. Las paredes se estiran durante la sístole y se recuperan durante la diástole. El músculo puede estar inervado con fibras nerviosas noradrenérgicas o colinérgicas, las cuales resultan de función constrictora y vasodilatadora, respectivamente.¹⁰

- Capilares. Constituyen la conexión entre las arterias y las venas. Sus paredes están formadas por finas células endoteliales que actúan como una membrana semipermeable que permite el intercambio entre la sangre y el líquido tisular.³ Presentan células llamadas pericitos que envuelven el vaso; son contráctiles y liberan agentes vasoactivos.

- Vénulas y venas. Sus paredes son mucho más delgadas que las de las arterias y son fácilmente distendibles.¹⁰ La estructura de sus paredes es similar a la de las arterias; se compone de tres capas, la túnica externa, media e íntima. La íntima de las venas presenta plegamientos a intervalos denominados válvulas venosas, las cuales evitan el retroceso de la sangre durante el trayecto al corazón.²⁹

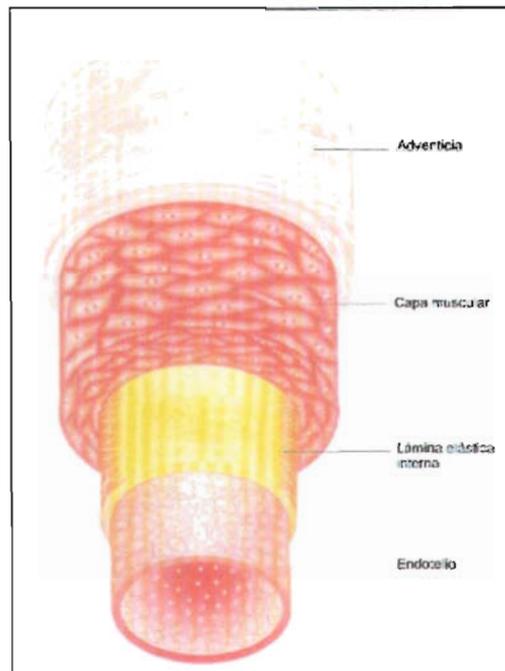


Fig. 5. Visualización de los distintos planos de los vasos sanguíneos.¹⁷

3.6.- CIRCULACIÓN

El aparato circulatorio se compone de dos circuitos distintos: el sistémico y el pulmonar (Fig. 6). A partir del ventrículo izquierdo, la sangre es bombeada a través de las arterias y arteriolas hacia los capilares, donde se equilibra con el líquido intersticial. A su vez, los capilares drenan por medio de las vénulas hacia las venas y de regreso hacia la aurícula derecha; ésta es la circulación mayor o sistémica. La circulación menor o pulmonar se origina a partir de la aurícula derecha, la sangre fluye hacia el ventrículo derecho, el cual la bombea a través de los vasos pulmonares hasta los capilares, donde la sangre se equilibra, se oxigena y libera CO_2 , en el aire alveolar.⁹ A continuación corre por las venas pulmonares hasta la aurícula izquierda y vuelve a iniciar el mismo recorrido.²⁹

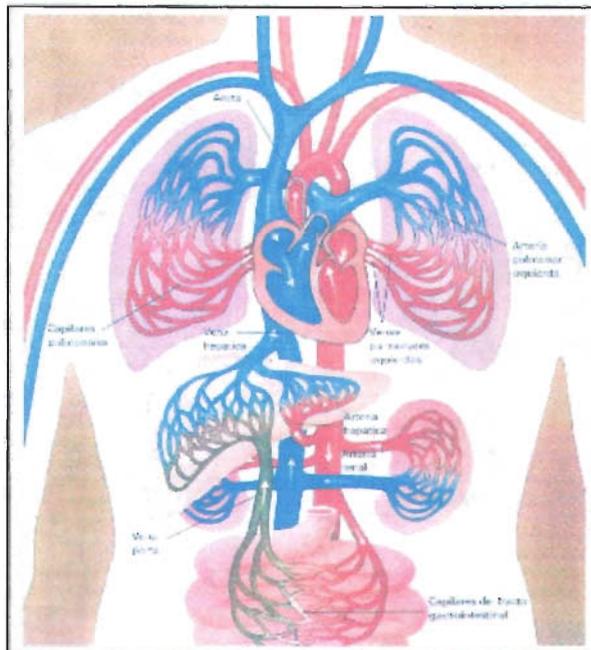


Fig. 6. Circulación sanguínea.²⁹

4. MECANISMOS REGULADORES CARDIOVASCULARES

El organismo dispone de una gran variedad de mecanismos que regulan la presión arterial con el fin de adaptarla a las necesidades de cada momento.⁸ Los ajustes circulatorios se efectúan mediante la modificación del gasto cardiaco, el cambio de diámetro de los vasos o la modificación de la cantidad de sangre almacenada en las venas.¹⁰ Estos mecanismos son complejos y pueden tener acción local o sistémica.⁸

4.1.- REGULACIÓN LOCAL

Los mecanismos locales actúan rápidamente en los vasos sanguíneos y son activados por diversos factores, físicos y metabólicos.

Autorregulación

La capacidad de los tejidos para regular su propio suministro sanguíneo se denomina autorregulación. La mayor parte de los lechos vasculares presenta una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados en la presión de perfusión mediante cambios en la resistencia vascular, manteniendo un flujo local constante. Dicha capacidad está bien desarrollada en los riñones, músculo esquelético, encéfalo, hígado y miocardio.¹⁰

Es probable que este efecto se deba, en parte, a la respuesta contráctil intrínseca del músculo liso al estiramiento. Al aumentar la presión los vasos sanguíneos se distienden y las fibras musculares de la pared se contraen. Este efecto es muy importante en las arteriolas y es denominado *autorregulación miógena* o efecto Bayliss (1902).⁸

El flujo sanguíneo, al pasar por los vasos, ejerce una tensión sobre las células endoteliales provocando una dilatación dependiente de la intensidad del flujo y su viscosidad; la tensión es inversamente proporcional al radio del vaso, por tanto es una *autorregulación dependiente de flujo* o efecto Scheretzenmayr (1933).⁸ Este mecanismo actúa a través de la liberación local (células endoteliales) de sustancias vasodilatadoras.

Las sustancias vasodilatadoras tienden a acumularse en los tejidos activos; estos metabolitos (CO_2 , Ca^{2+} , AMPc, óxido nítrico –FRDE-, prostaciclina, lactato, histamina, adenosina, ANP –Péptido Natriurético Auricular- y K^+ -aumento moderado-) también contribuyen a la autorregulación, *regulación metabólica*. Con la disminución del suministro sanguíneo estas sustancias se acumulan provocando la vasodilatación de los vasos; así mismo con el aumento del suministro sanguíneo tienden a desalojarse.¹⁰

Modulación endotelial del tono vascular

El endotelio desempeña un importante papel en el tono de los vasos sanguíneos produciendo tanto sustancias vasodilatadoras (prostaciclina y óxido nítrico), como constrictoras (endotelinas y tromboxano A_2).^{1,6}

Con implicaciones extravasculares, el endotelio, además capta, degradada o convierte sustancias vasoactivas (prostaciclina – PGI_2 -, catecolaminas, serotonina, ATP, ADP, angiotensina I, acetilcolina, bradicidina y el péptido intestinal vasoactivo –VIP-).^{2,5}

4.2.- REGULACIÓN SISTÉMICA

Se consigue gracias a la acción conjunta de mecanismos neurogénicos, hormonales y renales que actúan a corto, medio y largo plazo, respectivamente.

Mecanismos neurogénicos

Excepto los capilares y vénulas, todos los vasos sanguíneos contienen músculo liso, que se halla inervado por fibras nerviosas de tipo simpático del sistema nervioso autónomo. Estas fibras regulan el flujo sanguíneo tisular y la presión arterial,⁸ así como el volumen sanguíneo almacenado en las venas.¹⁰

El control nervioso de los vasos depende casi exclusivamente del tono simpático, que desempeña tres funciones fundamentales:⁸

- Controlar la perfusión mediante la regulación del tono en las arteriolas.
- Controlar el retorno venoso mediante la modificación del tono venoso.
- Regular la filtración capilar mediante el ajuste de la relación del tono pre y poscapilar.

Las fibras noradrenérgicas que inervan los vasos sanguíneos producen vasoconstricción. Además de la inervación vasoconstrictora los vasos de resistencia del músculo esquelético están inervados por fibras vasodilatadoras o colinérgicas (sistema vasodilatador simpático).¹⁰

Los impulsos en los nervios simpáticos noradrenérgicos hacia el corazón incrementan la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca. Mientras que los impulsos en las fibras vagales colinérgicas disminuyen la frecuencia cardíaca.

Un grupo de neuronas en el bulbo raquídeo denominado centro vasomotor, es el principal regulador de la presión arterial; éste media el aumento de la descarga sináptica hacia los vasos sanguíneos y el corazón.

La NA (en receptores α), el ATP y el NPY son vasoconstrictores; sin embargo, en algunas zonas la noradrenalina actúa sobre receptores β y ejerce una ligera acción vasodilatadora. Su liberación es potenciada por la angiotensina II y atenuada por el óxido nítrico, adenosina, K^+ , y acetilcolina.^{8,9}

La adrenalina, en concentraciones medias, actúa sobre receptores β produciendo vasodilatación; en concentraciones elevadas activa receptores α provocando vasoconstricción. El efecto global de la noradrenalina es una baja de la resistencia periférica total (RTP).⁸

Algunas fibras simpáticas liberan acetilcolina generando vasodilatación precapilar. Este efecto vasodilatador puede ejercerse, liberando NO, que inhibe la liberación de NA o actuando de manera directa como vasodilatador.⁸

Los *barorreceptores* son terminaciones nerviosas sensibles al estiramiento de las paredes del corazón y de los vasos sanguíneos; están localizados en el seno carotídeo y en el cayado de la aorta.¹ También se localizan en las paredes de las aurículas, en las entradas de las venas cavas superior e inferior, así como en la circulación pulmonar. Los barorreceptores se estimulan por la distensión de las estructuras donde se localizan, es decir por el aumento de presión en la región.^{5, 10} Sus fibras aferentes llegan al bulbo raquídeo y provocan una respuesta que inhibe la descarga de las neuronas vasoconstrictoras, de modo que se produce una vasodilatación y reducción

de la resistencia periférica. Además, estimulan la inervación vagal del corazón, lo que disminuye la frecuencia y el gasto cardíacos; por lo que la presión arterial retorna a sus valores normales.⁸ Esta compensación es parcial, ya que los barorreceptores experimentan un reajuste en el curso de 24 a 48 horas, por lo que la presión arterial retorna a sus valores originales.^{1, 5}

Mecanismos hormonales

Cuando la presión arterial se va modificando lentamente, a lo largo de horas o días, los mecanismos de autorregulación y nerviosos pierden su efectividad; es cuando los mecanismos hormonales hacen su aparición. Las hormonas vasodilatadoras incluyen a las cininas, la adrenomedulina, el péptido intestinal vaso activo (VIP) y el péptido natriurético auricular (ANP); mientras que las hormonas vasoconstrictoras incluyen a la vasopresina, noradrenalina, adrenalina y angiotensina II.

- Las *cininas* (bradicidina y lisilbradicina) son hormonas tisulares con efecto vasodilatador y de baja concentración en circulación. Producen contracción del músculo liso visceral, pero relajan el músculo liso vascular vía óxido nítrico para disminuir la presión sanguínea. Se forman en las glándulas salivales, sudoríparas y en la porción exocrina del páncreas.^{5, 9}

- La *adrenomedulina* se genera en la médula adrenal y es un potente vasodilatador. Produce incremento del flujo renal y de la excreción de Na^+ .⁸

- Las *hormonas natriuréticas*; el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético encefálico (BNP), el péptido natriurético tipo C (CNP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP)²⁰ antagonizan la acción de varios vasoconstrictores (renina, ADH, NA y aldosterona) y aumenta la excreción de Na⁺ y agua.^{8, 10}
- La *vasopresina* constituye un vasoconstrictor poderoso, pero en personas normales da lugar a una disminución del gasto cardiaco.¹⁰
- La *noradrenalina* y *adrenalina* incrementan la fuerza y la frecuencia de contracción cardiaca, mediante los receptores β_1 . La noradrenalina produce vasoconstricción generalizada vía receptores α_1 ; en tanto que la adrenalina dilata los vasos sanguíneos en músculo esquelético e hígado vía receptores β_2 .⁵
- El octapéptido *angiotensina II* presenta una actividad vasoconstrictora generalizada.⁸ Su formación comprende un cascada de reacciones que inician con la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular; la renina inicia una serie de reacciones enzimáticas que conducen a la formación de angiotensina I a partir del angiotensinógeno; a su vez la angiotensina I es transformada a angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA).¹ La formación de la angiotensina II aumenta debido a que la secreción de renina también se incrementa cuando la presión sanguínea o el volumen del líquido extracelular disminuyen.⁸

Mecanismos renales

El sistema de regulación de la presión arterial más importante a largo plazo es la excreción urinaria dependiente de presión (diuresis de presión).

El incremento de la ingestión de líquido y sal afecta la presión arterial y genera un círculo vicioso de retroalimentación positiva. Gracias al mecanismo de natriuresis y diuresis de presión, cualquier exceso de líquido y sal es eficazmente contrarrestado en pocos días.⁸ La natriuresis por presión puede definirse como la capacidad del riñón para excretar sodio en relación proporcional con la presión de perfusión renal,¹ mientras que la diuresis es la capacidad de excretar grandes cantidades de orina.

El efecto compensador renal sobre la presión arterial puede requerir entre tres días y tres semanas pero a diferencia de los barorreceptores el efecto renal reestablece la presión arterial a sus valores normales.

El lugar de acción es la médula renal, ya que es en esta zona donde un aumento de presión de perfusión renal corresponde con un aumento paralelo del flujo sanguíneo.⁸

5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

5.1.- PRESIÓN ARTERIAL Y SUS OSCILACIONES

La **presión arterial** es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias al circular a través del sistema cardiovascular.

La presión arterial está determinada por el gasto cardiaco y la resistencia periférica, ***presión = flujo x resistencia***.^{4, 12, 23, 31}

La presión arterial y la frecuencia cardiaca siguen un perfil circadiano, que depende de la actividad-descanso.⁸

Durante la sístole la sangre del ventrículo izquierdo es impulsada hacia la arteria aorta dando lugar a un aumento de la presión sanguínea que recibe el nombre de presión arterial sistólica (PAS); se inicia tras ello una disminución de la presión, que alcanza su mínimo durante la diástole ventricular, denominada presión arterial diastólica (PAD)^{1, 4, 8, 19, 27} (Fig. 4).

La diferencia entre ambas se denomina presión diferencial o de pulso; y contrario a lo que se pensaría la presión arterial media no es el promedio de las presiones sistólica y diastólica, debido a que la duración de la diástole es aproximadamente el doble de la sístole, por lo que la PAM se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{Presión Media} = (\text{P. Sistólica} + 2 \text{ P. Diastólica}) / 3.^{18}$$

La presión arterial aumenta con la edad, especialmente después de los cincuenta años, la sistólica se eleva alrededor de 1 mm Hg por año a partir de los 15 años, mientras que la diastólica aumenta 0.4 mm Hg por año.¹⁸

5.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México y el mundo; cerca del 20% de la población mundial la padece.⁸ En nuestro país alrededor del 26.6% de la población de 20 a 69 años la sufre.³⁵

La hipertensión arterial constituye uno de los motivos de consulta más comunes. Es un factor de riesgo muy importante de enfermedad cardiovascular, la que a su vez constituye la causa más común de muerte en la población occidental.⁸

La hipertensión arterial es una enfermedad de etiología múltiple caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sistólica, diastólica o de ambas; por encima de los valores normales (120 / 80 mm Hg).^{4, 5, 8, 10, 20, 27}

5.3.- TIPOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se puede clasificar la presión arterial siguiendo diferentes criterios: según su causa (etiología), su gravedad, de acuerdo al tipo de elevación (sistólica o diastólica) y según su presentación en el tiempo.

Clasificación etiológica

- En el 95% de los pacientes hipertensos se desconoce la causa de la hipertensión y se dice que presentan *hipertensión esencial o primaria*.^{4, 10, 12, 20, 24} Aparece cuando se desarrollan cambios que alteran la relación entre el volumen de sangre y la resistencia periférica total.^{5, 27} La patogénesis involucra factores genéticos, ambientales y fisiológicos.^{24, 30} Los aumentos de presión arterial son intermitentes y más tarde el aumento de la presión sanguínea se torna sostenido.¹⁰ Suele iniciarse entre los 25 y 55 años de edad.^{4, 30}
- La *hipertensión secundaria* se determina cuando existe una causa fisiológica conocida; menos del 5% de los pacientes la presentan. Está relacionada con una alteración hormonal, renal o ambas,^{4, 27, 31} las cuales aumentan el gasto cardiaco o la resistencia periférica;²⁴ sin tratamiento resulta mortal en menos de dos años.¹⁰

Clasificación por el tipo de elevación

En algunas situaciones se produce una elevación de la presión sistólica por encima de los 140 mm Hg sin que la diastólica supere los 90 mm Hg . Se habla entonces de hipertensión sistólica aislada.⁸

Clasificación por estadios

Esta clasificación es importante para la valoración diagnóstica y terapéutica de los hipertensos.

Tabla 2. Clasificación y criterios diagnósticos de la presión arterial.^{8, 35}

CATEGORIA	PRESIÓN (mm Hg)
Presión arterial Optima	< 120 / 80
Presión arterial Normal	120-129 / 80-84
Presión arterial Normal alta	130-139 / 85-89
Hipertensión arterial	
Etapa 1 (ligera)	140-159 / 90-99
Etapa 2 (moderada)	160-179 / 100-109
Etapa 3 (grave)	> 180 / >110

Clasificación por la aparición temporal de la HTA

- HTA lábil. Es la presión arterial que presenta fluctuaciones espontáneas de sus cifras tensionales, no siempre hay hipertensión.⁸
- Crisis hipertensiva. Se presenta con cifras sostenidas de presión diastólica superiores a 120 mm Hg.^{8, 10}
- HTA acelerada o maligna. Se describe como una elevación de la presión arterial superior a 200/140 mm Hg durante días o semanas. Puede haber daño vascular, renal y neurológico.^{8, 12}

- Emergencia hipertensiva. Es la hipertensión arterial de cualquier nivel, con una diastólica superior a 140 mm Hg, acompañada de insuficiencia cardiaca, daño renal y/o neurológico.⁸

5.4.- ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cuando se analiza la patogenia de la hipertensión arterial es necesario diferenciar entre la hipertensión arterial primaria y secundaria.

Los factores que más influyen en el desarrollo de la **hipertensión arterial esencial** son la Diabetes mellitus, obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina, el consumo excesivo de sal, la ingestión de alcohol, el tabaquismo y el deficiente consumo de calcio y potasio, así como la edad y el sexo, siendo las mujeres las más afectadas. Además puede producirse al presentarse alguno o varios de los siguientes factores de riesgo.

- Herencia. El 25-40% de los casos de HTA están determinados genéticamente. Mutaciones en algunos genes elevan la presión arterial aumentando o reduciendo la reabsorción de agua y sal.
- Aumento del gasto cardíaco. Puede deberse a una disfunción de los barorreceptores, lo cual genera un gasto cardíaco mayor por incremento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca. También puede deberse a un incremento del líquido extra celular secundario a una reabsorción mayor de Na^+ o al exceso de producción de mineralcorticoides.

- Aumento de la resistencia periférica. Ésta es la principal causa de la HTA esencial. Debido a una disfunción en los sistemas de regulación cardiovascular; ya sea en los factores hormonales, neurógenos o endoteliales.

En la **hipertensión secundaria** puede identificarse una causa específica; casi todas están relacionadas con una alteración de la secreción hormonal, de la función renal o ambas. Algunas causas son las siguientes:²

- Enfermedades corticosuprarrenales
- Tumor de la médula suprarrenal secretor de catecolaminas o de origen paraganglionar (feocromocitoma)
- Tumor de células yuxtaglomerulares
- Estrechamiento (coartación) de una arteria o aorta
- Enfermedad renal
- Anticonceptivos orales (estrógenos)

5.5.- DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Según la OMS, el Comité Nacional Conjunto para la Detección Evaluación y Tratamiento de la presión sanguínea alta, así como el JNVC- V⁶ se establecerá el diagnóstico de hipertensión arterial cuando se encuentre una presión igual o superior a 140 mm Hg y/o una diastólica de 90 mm Hg o mayor,^{4, 5, 10, 20, 27, 35} detectada en tres visitas subsecuentes al médico,^{1, 24, 27} sin estar bajo medicación antihipertensiva y sin cursar alguna enfermedad aguda.³⁵

La exploración física completa, algunas pruebas de laboratorio (EGO, determinación sérica de K⁺, renina, urea y creatinina, así como el perfil lipídico), la radiografía de tórax, el electrocardiograma y ecocardiograma ayudan en el diagnóstico y permiten evaluar el riesgo cardiovascular.⁵

Además debe considerarse la historia clínica del paciente así como los antecedentes familiares de HTA, diabetes y enfermedad cardiovascular o renal.

5.6.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y REPERCUSIONES ORGÁNICAS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA por sí misma no produce síntomas característicos, algunas veces se presentan cefaleas, mareos, inestabilidad, fatiga, visión borrosa, vértigo y vómito.³⁰

La elevación sostenida de la presión arterial adquiere importancia clínica por los eventos mórbidos y las repercusiones fisiopatológicas que afectan el aparato cardiovascular, el cerebro y los riñones.^{1, 8}

- Corazón. En casi la mitad de los hipertensos aparece hipertrofia ventricular izquierda (HIV), caracterizada por un aumento del espesor de la pared ventricular; puede dar lugar a insuficiencia cardíaca, con angina de pecho, infarto al miocardio y aterosclerosis.^{1, 28}

- Vasos sanguíneos. La lesión arterial se muestra en forma de hipertrofia e hiperplasia de la pared vascular provocando una respuesta vasoconstrictora más potente. Hialinización y fibrosis de la íntima y de la media, lo que origina disminución de la luz

vascular; como consecuencia se generan aneurismas y se favorece el desarrollo de arteriosclerosis prematura.⁸

- Cerebro. Puede producirse afectación neurológica por accidentes vasculares cerebrales como infartos lacunares, infartos y hemorragias cerebrales, o bien por la encefalopatía hipertensiva que provoca edema cerebral, retinopatía con edema de papila y convulsiones.^{2, 8}

- Riñón. La hipertensión arterial puede afectar la función renal por lesión vascular (arteriosclerosis arteriolar) e isquemia glomerular, con vasodilatación renal aferente y pérdida parcial de la autorregulación del flujo local (disminución del filtrado glomerular y disfunción tubular).¹⁸

- Ojos. El aumento de la hipertensión arterial se asocia a espasmo focal y estrechamiento progresivo de las arteriolas, así como a la aparición de hemorragias, exudados y edema de papila; produciendo a menudo visión borrosa e incluso ceguera. También se presenta arterioloesclerosis retiniana.^{2, 18}

6. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En el sexto informe del Joint National Committee (JNC) se recomienda la reducción de la presión arterial a valores inferiores a 140/90 mm Hg como objetivo terapéutico principal, sin embargo un nivel de presión arterial inferior a 120/80 mm Hg es el que se correlaciona con el menor riesgo cardiovascular.¹ Además el tratamiento debe revertir o prevenir el desarrollo de alteraciones metabólicas, funcionales o estructurales.

6.1.- TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La intervención no farmacológica esta indicada en todos los pacientes con hipertensión sostenida, en los ancianos y quizá en los hipertensos lábiles. Se ha demostrado que la modificación del estilo de vida puede tener un impacto sustancial sobre la morbilidad y mortalidad causadas por la hipertensión arterial.

Tradicionalmente se han adoptado y recomendado las siguientes medidas higiénico-dietéticas:^{1, 2, 6, 18, 28}

1. Nutrición adecuada

- Reducción

del sobrepeso peso

del consumo de alcohol

del consumo de grasas saturadas

de la ingesta de sodio (5g/día)

- Incremento

del consumo de potasio, calcio y magnesio

de fibra y proteínas

2. Práctica regular de ejercicio

3. Disminución del estrés

4. Abandono del tabaquismo

El tratamiento no farmacológico puede aplicarse como primera opción en la hipertensión arterial en las etapas 1 y 2 (Tabla 2, pág. 25); en caso de no alcanzar el objetivo terapéutico a los 12 y 6 meses, respectivamente, se debe iniciar la terapia farmacológica, sin dejar de lado las medidas higiénico-dietéticas.^{1, 28}

6.2.- FARMACOTERAPIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los **antihipertensores** son aquellos agentes farmacológicos que disminuyen la presión arterial al inducir un descenso en el gasto cardiaco y/o la resistencia vascular periférica mediante diferentes mecanismos de acción.

El antihipertensivo ideal, no existe aún, sin embargo se desea que un buen antihipertensivo reúna las siguientes características:²⁸

- Activo por vía oral y parenteral.
- Mantener los perfiles hemodinámicos normales.

- Sostener los valores normales de presión arterial tanto en pie como acostado o sentado.
- Reducir los factores de riesgo de la enfermedad coronaria.
- Reducir la hipertrofia ventricular izquierda.
- Generar un impacto positivo sobre las enfermedades asociadas.
- Reducir la lesión en órganos diana.
- Escasos o nulos efectos adversos.
- No debe generar tolerancia.
- Fácil administración y dosificación.
- Bajo costo
- Mejorar la calidad de vida.

Los antihipertensores pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción (Tabla 3). Puesto que la presión arterial es el producto del gasto cardiaco y resistencia vascular periférica, puede disminuirse mediante los efectos de fármacos sobre la resistencia periférica y/o el gasto cardiaco.^{12, 23} Los medicamentos disminuyen el gasto cardiaco al inhibir la contractilidad miocárdica o reducir la presión de llenado ventricular. El decremento de esta última se logra mediante efectos sobre el tono venoso o sobre el volumen sanguíneo por medio de efectos renales. Los fármacos reducen la resistencia periférica al actuar sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia, o al interferir con la actividad de los sistemas que producen constricción de los vasos de resistencia.¹²

Tabla 3. Clasificación de los antihipertensores por su mecanismo de acción⁹.

Diuréticos
1.- Tiazidas
2.- Diuréticos de asa
3.- Diuréticos ahorradores del K ⁺
Simpatolíticos
1.- Fármacos de acción central
2.- Bloqueadores de neuronas adrenérgicas
3.- Antagonistas β -adrenérgicos
4.- Antagonistas α -adrenérgicos
5. Antagonistas adrenérgicos mixtos
Vasodilatadores
1.- Arteriales
2.- Arteriales y venosos
Bloqueadores de los canales del Ca²⁺
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Antagonistas de los receptores de angiotensina II
Inhibidores de la endopeptidasa neutra

Una vez que se ha decidido iniciar la terapia con fármacos antihipertensivos es necesario tener en cuenta las características individuales del paciente como raza, sexo, edad, antecedentes familiares, factores de riesgo cardiovascular, enfermedades concomitantes,^{1, 28} así como el estilo de vida del paciente, su nivel socioeconómico, sus

convicciones y sus preocupaciones por el tratamiento,²⁸ de tal manera que se opte por el fármaco que resulte más adecuado a las necesidades del paciente.

6.2.1.- DIURÉTICOS

Los diuréticos tiazídicos, de asa y ahorradores de potasio son la base fundamental del tratamiento antihipertensivo en el enfoque del JNC-V.^{28, 30}

Las **tiazidas** suprimen la resorción renal de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal; provocan una disminución del volumen plasmático, del gasto cardíaco,²⁸ de la resistencia periférica¹ y del flujo sanguíneo renal; aumentan la actividad de renina, la excreción de potasio,²⁸ así como los niveles de los lípidos y glucosa,³⁵ por lo que se contraindican en Diabetes mellitus.^{12, 15}

Los **diuréticos de asa** inhiben el cotransporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la rama ascendente del asa de Henle; el cloro, sodio, potasio e hidrógeno se pierden en la orina; dando como resultado notorios aumentos en la eliminación de magnesio y calcio.¹⁰ Son los más empleados debido a que eliminan una mayor cantidad de líquido, funcionan aún en insuficiencia renal y la respuesta diurética es proporcional a la dosis. Los agentes de este tipo más potentes son la furosemida y la bumetanida.²

Los **ahorradores de potasio** son útiles para prevenir la pérdida de potasio y magnesio²³ provocada por los diuréticos tiazídicos y de asa. La espironolactona inhibe el intercambio $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en el sitio de acción de la aldosterona, antagonizando de forma competitiva la captación de la aldosterona en su receptor del túbulo distal,²⁸

induciendo pérdida renal de sodio.² El triamtereno y la amilorida inhiben el sistema de intercambio de hidrógeno y sodio²³ por lo que reducen de manera indirecta la excreción de potasio en el túbulo colector. Estos diuréticos disminuyen la incidencia de arritmias ventriculares.²³ Sin embargo pueden generar hiperpotasemia, por lo que se contraindican en pacientes con insuficiencia renal.^{2, 28, 35}

En general los efectos adversos de los diuréticos incluyen alteraciones de los electrolitos, ototoxicidad,¹² náuseas, vómitos, diarrea, mareo, cefalea, cansancio, calambres, impotencia, gota²⁸ e hiperuricemia,² fotosensibilidad. El empleo de estos agentes se contraindica en hiperuricemia e hiperaldosteronismo primario.²

6.2.2.- SIMPATOLÍTICOS

Estos fármacos actúan a nivel central sobre el centro vasomotor, en las neuronas periféricas modificando la secreción de catecolaminas o bloqueando los receptores adrenérgicos en los tejidos efectores.²

Los **antagonistas β -adrenérgicos** o betabloqueantes son, junto con los diuréticos, los medicamentos recomendados como primera elección por la *Joint National Committee* (USA).²³ Los agentes más empleados son el propranolol y el metoprolol,¹² compiten con los agonistas beta por los β -receptores del músculo cardíaco y los receptores β_2 de la musculatura bronquial y vascular,²⁸ bloquean la acción simpática sobre corazón, reducen eficazmente la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la presión arterial.^{2, 28} Así mismo bloquean la secreción de renina por el aparato yuxtglomerular, con disminución resultante de la angiotensina II, acción importante de su efecto hipotensor.²

Incrementan el metabolismo de los lípidos² y reducen la sensibilidad a la insulina;²³ además causan broncoespasmos por lo que no se recomiendan en diabéticos y asmáticos.^{2, 28}

Los bloqueadores beta pueden combinarse con los diuréticos, BCC, bloqueadores alfa y medicamentos de actividad central para el tratamiento de la hipertensión.

Los **fármacos de acción central** son α_2 -agonistas (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina^{2,12}). Estos fármacos y sus metabolitos reducen la producción de dopamina y noradrenalina en el cerebro (parte baja del tallo encefálico), induciendo una reducción de la actividad nerviosa simpática en todo el organismo,^{2, 28} por lo que abaten la presión arterial mediante la estimulación de receptores α_2 -adrenérgicos en el sistema nervioso central, disminuyendo la estimulación simpática periférica.³⁰ La metildopa induce hepatitis y anemia hemolítica³⁰ por efectos autoinmunes.

Los **bloqueadores de neuronas adrenérgicas** son agentes antiadrenérgicos periféricos. Los más empleados son el guanadrel, la guanetidina y la reserpina.^{2, 10} Inhiben de manera específica la función de las neuronas adrenérgicas posganglionares periféricas;¹² actúan sobre el gránulo de almacenamiento de noradrenalina, bloqueando su liberación. El efecto antihipertensivo se alcanza por disminución de la resistencia vascular periférica, consecuencia de la inhibición de la vasoconstricción mediada por mecanismos simpáticos.¹²

Los **antagonistas α -adrenérgicos** (prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina^{2, 12}) tienen afinidad por los receptores α postsinápticos¹ del músculo liso vascular; bloquean la captación de catecolaminas (vasoconstrictores¹²) por parte de las células musculares lisas; relajan el músculo liso provocando una vasodilatación periférica, que abate la resistencia vascular periférica.³⁰

El labendatol es un **antagonista adrenérgico mixto (α y β)**, que ejerce una acción bloqueadora sobre los receptores α_1 -adrenérgicos y β -adrenérgicos. Disminuye la presión arterial por la misma acción que los betabloqueantes y también por disminución de la resistencia vascular periférica como consecuencia del bloqueo de los receptores α_1 -adrenérgicos y de la estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos.¹² No suelen emplearse como tratamiento de primera línea.²

Los efectos adversos más frecuentes de los fármacos simpaticolíticos son bradicardia, insuficiencia cardíaca, impotencia, fatiga, depresión, alucinaciones,² sedación, disnea, mareo,²⁸ náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento y sequedad de boca. La interrupción brusca puede desencadenar hipertensión de rebote.^{2, 28, 30} Su empleo se restringe en enfermedad coronaria grave.^{2, 23}

6.2.3.- VASODILATADORES

Los vasodilatadores son agentes empleados para controlar las urgencias hipertensivas; actualmente se utilizan la hidralazina, el minoxidil (o), el diazóxido, el nitroprusiato y la nitroglicerina. A excepción de la hidralazina que puede administrarse por vía oral y parenteral, el resto de éstos fármacos se administran por vía intravenosa lenta continua.²

Producen relajación directa de la musculatura lisa vascular, actuando principalmente sobre la resistencia periférica (dilatan las arteriolas periféricas) más que sobre los vasos de capacitancia venosa, provocando una disminución importante de la presión arterial, sin variación debida a cambios posturales.² Sin embargo puede elevarse la frecuencia cardiaca por reflejo simpático de la liberación de renina, de catecolaminas, así como por constricción venosa.²⁸

Como efectos adversos el paciente experimenta taquicardia, exantema facial, cefalea, síndrome de lupus eritematoso, hirsutismo,^{28, 30, 35} angina de pecho, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, retención de líquidos (sodio), hiperglucemia e hiperuricemia.^{2, 30} Se contraindican en enfermedad coronaria grave y diabetes mellitus.²

6.2.4.- BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO (BCC)

Se trata de fármacos que bloquean los canales de calcio, cuya apertura está regulada por diferencias en el potencial eléctrico, es decir modifican la entrada de calcio en la célula interaccionando con la subunidad α_1 del canal de calcio tipo L dependiente del voltaje, modificando parcialmente el transporte total de calcio al interior de la célula.²

En la fibra muscular lisa arteriolar disminuyen la concentración de calcio libre citosólico, el tono vasomotor y la resistencia periférica.^{23, 28} El efecto predominante es la vasodilatación arteriolar por lo que reducen las cifras de presión arterial y aumentan el flujo coronario,²⁸ causando vasodilatación periférica.³⁰

Poseen un efecto neutro sobre el perfil metabólico y no alteran, o incluso mejoran, la función renal y la hemodinámica cardiovascular.²⁸

Los efectos adversos habituales incluyen edema periférico, rubor, hiperpotasemia, mareo, cefalea, astenia, náuseas, estreñimiento,^{2, 28, 30} taquicardia,^{2, 30} hiperplasia e hipertrofia gingival y constipación.^{2, 35} Se contraindican en insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco e infarto agudo al miocardio.^{2, 28}

6.2.5.- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es uno de los principales mecanismos que ayudan a mantener la presión arterial, tanto en personas normales como en la hipertensión esencial. Una disminución en la perfusión renal o del transporte de cloruro de sodio en la nefrona distal, o un aumento en el tono simpático⁵⁰ estimulan la liberación de renina a partir del aparato yuxtaglomerular, con lo cual se eleva la presión arterial.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA) son péptidos o derivados peptídicos, capaces de bloquear el sitio activo de la enzima e inhibir su actividad. Los agentes más empleados son captopril, enalapril, lisinopril.^{2, 28}

Los inhibidores de la ECA reducen la presión arterial por diversos mecanismos:

- a) suprimen la conversión de angiotensina I a angiotensina II (vasoconstrictor),
- b) disminuyen la secreción de aldosterona, con un consecuente aumento en la excreción de sodio y agua,²⁸ favoreciendo la retención de potasio (efecto diurético);
- c) la vasodilatación a nivel renal favorece la natriuresis; d) inducen la formación local²³ y retrasan la degradación de la bradicidina, además estimulan la síntesis de NO así como de las prostaglandinas vasodilatadoras -prostaciclina y PGE₂- ; e) inhiben la formación local de angiotensina II en los lechos vasculares y el miocardio; f) mejoran la resistencia a la insulina; g) pueden reducir la actividad del sistema nervioso simpático.^{2, 28}

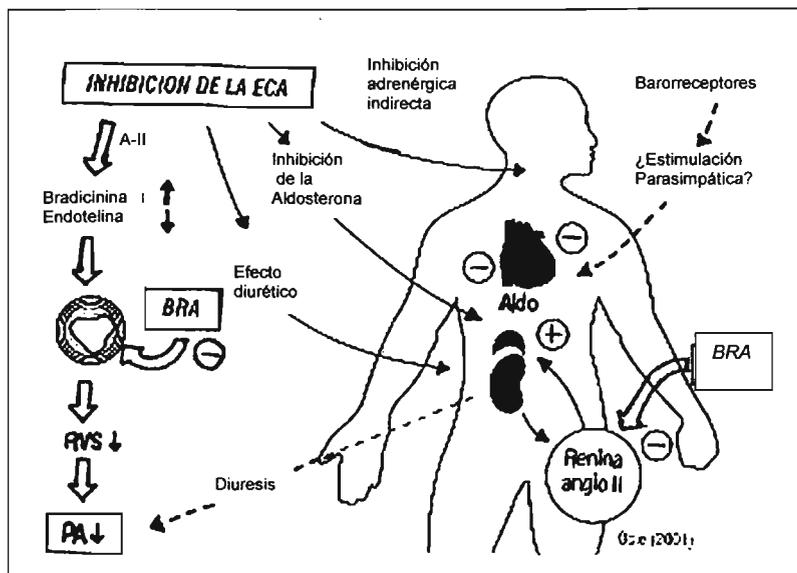


Fig. 7. Posibles mecanismos de acción de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA).²³

La respuesta hemodinámica incluye una reducción de la resistencia periférica y un aumento del flujo sanguíneo renal.²⁸

Son agentes de primera línea para los pacientes con diabetes (no alteran el metabolismo de la glucosa),² insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica y lipídemia.²⁸

Los efectos adversos de los IECA incluyen tos, hipotensión,^{2, 30} cefalea, mareo, síncope (síndrome de la primera dosis),²⁸ rara vez angioedema, hipercalcemia, urticaria y pérdida del sabor.^{2, 35} Están contraindicados en estenosis bilateral de la arteria renal, insuficiencia renal crónica (incremento de la creatinina sérica) y embarazo.²

Estos fármacos pueden combinarse con los diuréticos, β -bloqueadores y BCC.

6.2.6.- BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA)

Los antagonistas del receptor de angiotensina se fijan a los receptores de la angiotensina II AT₁, localizados en las células del músculo liso vascular y en la corteza suprarrenal, provocando el bloqueo de los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona y de la angiotensina II. Al evitar los efectos de esta última, estos medicamentos relajan el músculo liso, incrementan la excreción de sal y agua, reduciendo el volumen plasmático y la hipertrofia celular^{12,39} (Fig. 7).

El receptor AT₁ media la inhibición retroalimentaria de la liberación de renina, por lo cual las concentraciones de ésta y de la angiotensina II aumentan,¹² mientras que hay una reducción en la producción de aldosterona,²⁸ durante el antagonismo del receptor¹² (Fig. 7).

El losartán es el agente más empleado de este grupo sin embargo existen otros agentes como candesartán, ibersartán, valsartán, telmisartán y eprosartán.¹²

Los efectos adversos, infrecuentes, incluyen tos, exantema,²⁷ mialgias, mareo, insomnio, congestión nasal,²⁸ angiodema, hipercalcemia,³⁵ hipotensión postural e hiperpotasemia.² Se contraindican durante el embarazo, en insuficiencia renal y hepática.^{2,23}

Recientemente diversos estudios han comprobado que al bloquear el SRAA con IECA'S o con bloqueadores de los receptores AT₁ de angiotensina II, no sólo se produce una reducción importante de la presión arterial sino que se inhiben una serie de acciones fisiopatológicas como la vasoconstricción, inflamación, hipertrofia vascular, trombosis y ruptura de la placa aterosclerótica, con resultados benéficos en las patologías asociadas a la hipertensión arterial.

6.2.7.- INHIBIDORES DE LA ENDOPEPTIDASA NEUTRA (OMAPATRILAT)

Los péptidos natriuréticos constituyen una familia de péptidos que participan en la regulación de la presión arterial y del volumen plasmático. Los péptidos natriuréticos encefálico y auricular se producen principalmente en miocardio; mientras que el péptido natriurético C se produce en riñón, corazón, pulmón y endotelio vascular. Estos péptidos poseen efecto vasodilatador, natriurético y diurético, además reducen la hipertrofia e hiperplasia ventricular y periférica, así mismo inhiben la acción del sistema nervioso simpático, del SRAA y la producción del vasoconstrictor endotelina.⁴⁸

La endopeptidasa neutra (ENP) se produce principalmente en la membrana del túbulo renal, pulmones, intestino, glándula suprarrenal, cerebro, corazón y vasos de circulación periférica. La ENP degrada los péptidos natriuréticos auricular, renal, encefálico y otros péptidos como la adrenomedulina y la bradicidina.^{45 - 47, 48}

Los inhibidores de la endopeptidasa son una nueva clase de fármacos que inhiben la ENP y la ECA.^{20, 45, 46} Esta inhibición no solo interrumpe el SRAA y la degradación de los péptidos natriuréticos sino también incrementa el efecto vasodilatador y protector de la bradicidina, el óxido nítrico y las prostaciclina.^{45, 48}

Los inhibidores de la endopeptidasa tienen una estructura química similar, creada en base a los sitios activos de la ENP y la ECA; además del Omaprilat, existen otros agentes de este tipo que se encuentran en la fase clínica o preclínica.^{46, 47}

El Omapatrilat, es un dipéptido heterocíclico,⁵¹ que está bajo estudio en el ámbito clínico; se administra por vía oral en un rango de dosificación de 10 a 80 mg diarios, el

efecto hipotensor es dependiente de la dosis administrada. La administración de 80 mg produce cambios de -19.5 / -14.2 mm Hg sobre la PAS y PAD, respectivamente.⁵² Se absorbe rápidamente alcanzando la concentración máxima en 0.5 a 2.0 h. Posee una vida media de 14-19 horas y se elimina vía renal.⁴⁹

Omapatrilat reduce la concentración sérica de la ECA así como su actividad en más del 80% aún 24 horas después de la última administración.⁴⁸

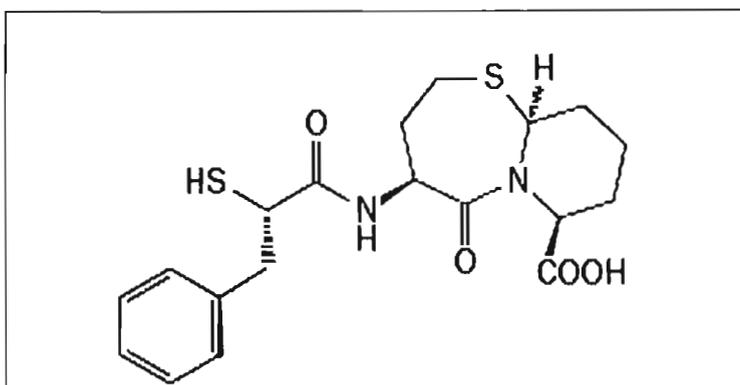


Fig. 8. Estructura molecular del Omapatrilat.⁴⁸

Los estudios han demostrado que estos agentes controlan adecuadamente la hipertensión arterial en diferentes grupos étnicos y a cualquier edad, además conservan su efectividad terapéutica en casos de insuficiencia cardiaca congestiva,⁴⁵ isquemia cardiaca⁴⁸ y nefropatía,^{48, 44} la concentración plasmática de renina tampoco altera su efectividad.⁴⁰ Disminuyen la hipertrofia ventricular izquierda, la remodelación vascular periférica^{46, 48} y la apoptosis de miocito cardiaco.³⁶

Los efectos adversos, poco frecuentes, son tos, exantema y angiodema⁴⁸ (menor que con IECA).^{37, 41}

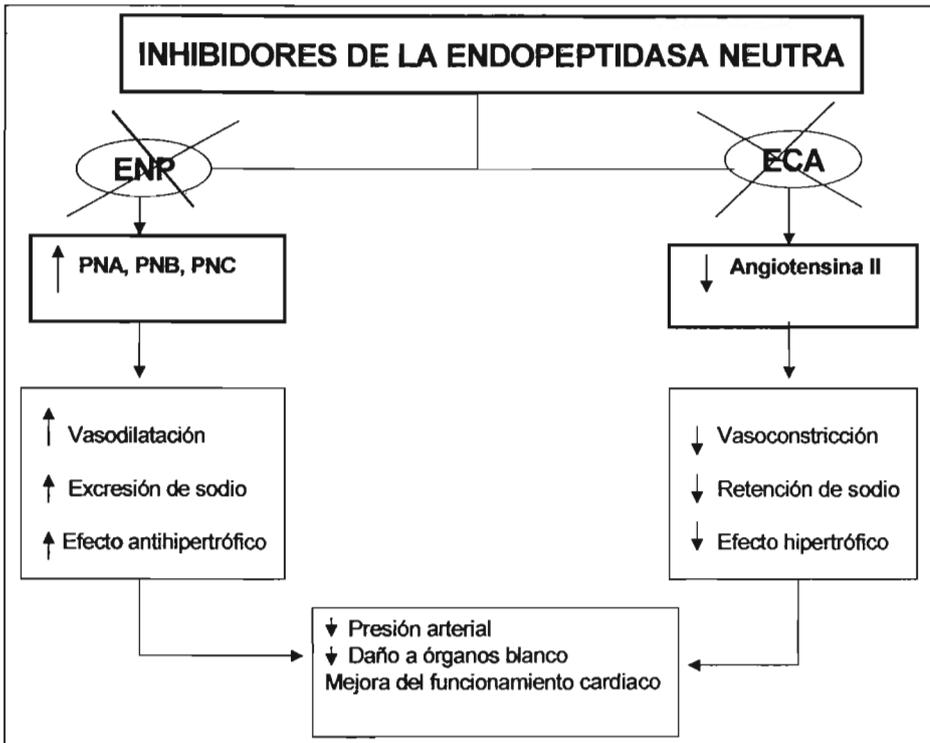


Fig. 9. Mecanismo de acción de los inhibidores de la endopeptidasa neutra.⁴⁸

7. CAPTOPRIL Y LOSARTÁN

7.1.- CAPTOPRIL

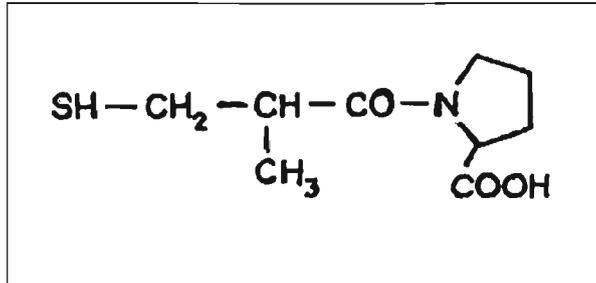


Fig. 10. Estructura química del Captopril.¹⁵

El Captopril fue el primer inhibidor de la ECA de gran distribución. Se emplea para tratar hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, disfunción del VI (post infarto), insuficiencia cardiaca congestiva y nefropatía diabética.^{23, 30}

Después de su absorción en el estómago, cerca del 50% del Captopril se elimina por los riñones, la otra mitad se biotransforma en metabolitos activos a través del hígado y riñones. La vida media de eliminación es aproximadamente de 4 a 6 horas. La administración de una dosis de 20 mg por vía oral a voluntarios sanos es capaz de bloquear la respuesta hipertensiva a la administración exógena de angiotensina I al cabo de 15 minutos y durante más de dos horas.²³

Para la hipertensión, se administra una dosis diaria promedio de 25 a 50 mg dos o tres veces al día. Para una máxima biodisponibilidad debe recibirse con el estómago vacío. En la hipertensión grave el Captopril se administra por vía sublingual ya que reduce con rapidez la presión arterial.²³

El Captopril se contraindica en casos de estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, en enfermedades renales de tipo inmunitario, en la insuficiencia renal grave e hipotensión sistémica. El embarazo es una contraindicación absoluta para todos los inhibidores de la ECA.²³

El efecto adverso más frecuente es la tos; sin embargo puede presentarse insuficiencia renal transitoria, angioedema e hiperpotasemia, así como neutropenia y proteinuria, a causa del grupo sulfhidrido de su anillo.²⁸

7.2.- LOSARTÁN

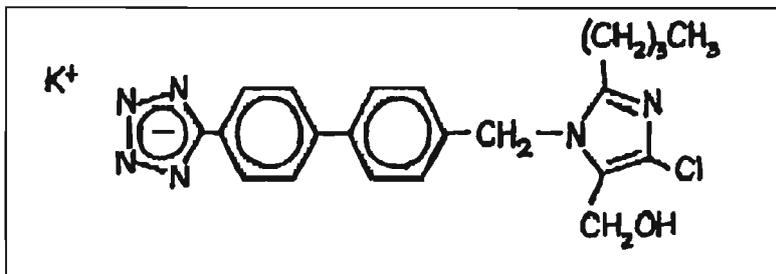


Fig. 11. Estructura química del Losartán potásico.¹⁵

El Losartán es el prototipo de los bloqueadores del receptor de angiotensina; químicamente es un derivado no peptídico del imidazol.¹⁵ Existen numerosos estudios que corroboran su eficacia para abatir la presión arterial. El losartán es la alternativa en los pacientes que presentan efectos adversos durante el tratamiento con IECA'S.²⁸

El Losartán y su metabolito activo (ácido 5-carboxílico) reducen tanto la presión arterial sistólica como la diastólica por bloqueo competitivo de los receptores AT₁ en los vasos sanguíneos, con lo que causan vasodilatación. Además reduce la liberación de aldosterona (aumentando la concentración sérica de potasio) mediante el bloqueo de los receptores AT₁ en las células de la zona glomerulosa.¹⁵ Su vida media en el plasma es de 1.5 a 2.5 horas, en tanto que la de su metabolito activo es de seis a nueve horas.¹⁵

La dosis de inicial es de 50 mg una vez al día con incrementos hasta de 100 mg en caso de ser necesario. El principal efecto antihipertensivo se presenta en un lapso de una semana, el máximo efecto tarda en alcanzarse en tres y seis semanas y lo favorece la acción de los diuréticos (hidroclorotiacida) más que el aumento de la dosis.

Los únicos efectos adversos atribuidos al Losartán son mareos ocasionales e infrecuentemente hiperpotasemia.

En el estudio Cardiovascular morbidity and mortality in the *Losartan Intervention For End point reduction in hipertensión study (LIFE)*³⁸ comparó el Losartán, bloqueador de los receptores AT₁ de angiotensina, contra atenolol, un β-bloqueador, en pacientes de alto riesgo con hipertrofia ventricular izquierda. Los resultados mostraron que el Losartán produce mayores beneficios en sujetos con enfermedad vascular cerebral. Además el Losartán ha demostrado que disminuye el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y diabetes.⁴⁵

8. COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS

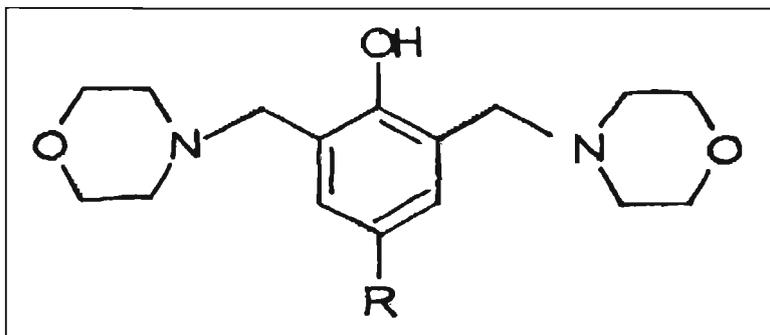


Fig. 12. Estructura base de los compuestos dimorfolínicos.

En el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano tiene sus orígenes en el año de 1992, con una línea de investigación orientada a la síntesis y valoración de la actividad biológica de compuestos con propiedades antihipertensivas y/o antiarrítmicas.

A finales de los años setenta un grupo de investigadores de la Republica China mientras examinaban las propiedades antimalariales de la changrolina notó que dicho compuesto presentaba actividad antiarrítmica.²⁶

En los estudios de relación estructura química-actividad biológica, al cambiar algunos de los sustituyentes de la molécula por heterocícllos como la morfolina se observó un potente efecto antiarrítmico con pocos efectos adversos.

Posteriormente el grupo de Investigación del Laboratorio de Química Medicinal se interesó por estos compuestos y ha procedido a sintetizarlos, caracterizarlos, así como a determinar y evaluar su actividad biológica. El diseño es asistido por computadora, pero también se recurre a métodos semiempíricos y a cálculos (*Ab initio* Hartree-Fock); mientras que para su caracterización se recurre a Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopia de Infrarrojo y Espectrometría de masas.

Los primeros compuestos sintetizados fueron de tipo dihidropiridínicos, de los cuales el más representativo y efectivo fue el FESC-DIPINA, compuesto dihidropiridínico, que presentó efecto antihipertensivo como antiarrítmico.

En los estudios para determinar y evaluar la actividad biológica, llevados a cabo en la Cátedra de Farmacología del Miocardio, a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar, se ha observado que los compuestos derivados del fenol (morfolínicos, dimorfolínicos y metiltiomorfolínicos) han presentado actividad hipotensora en el modelo invasivo de presión arterial en rata anestesiada y posteriormente en el modelo de presión arterial en rata consciente.

Así mismo los estudios toxicológicos, realizados en la Cátedra de Genética y Citogenética Básica y Aplicada, a cargo de la Dra. Sandra Díaz Barriga, han demostrado excelentes resultados, pues señalan una baja toxicidad de los compuestos evaluados.

El éxito obtenido con algunos de los compuestos ha permitido optimizar el diseño de nuevos derivados con mejor actividad biológica.

9. DESARROLLO EXPERIMENTAL

9.1.- MATERIAL

Material biológico:

≈ 70 Ratas Wistar macho, normotensas (280- 320g)

Compuestos a evaluar:

LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1,

Igna 1-clorhidrato e Igna 1-oxalato (sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal a cargo del Dr. Enrique Ángeles Anguiano; Unidad de Posgrado C-1, FES Cuautitlán)

Fármacos antihipertensivos de referencia:

Captopril (SIGMA®)

Losartán (Merck Sharp & Domme Laboratories®)

Omapatrilat (Meyers-Squibb®)

Soluciones y reactivos:

SSF, 0.9 g NaCl / 100 ml H₂O (NaCl, Química Meyer®)

Ácido clorhídrico, 0.00145 M (HCl, Reproquifin® Químicos finos)

Bicarbonato de sodio, 2% (NaHCO₃, ANASOL® TECSIQUIM)

Heparina, Sector Salud (2.5 mg/ml)

Pentobarbital sódico, SEDALPHORTE® (0.063 g/ml)

Materiales diversos:

Material de cristalería

Estuche de disección

Mesa de disección con soporte para llave de tres vías

Micropipétas de 1000 μ l y 100 μ l PIPETMAN®

Jeringas desechables 1 ml, 3ml y 5 ml

Cajas Petri

Espátulas

Tubo de poliestireno, 3 y 2 mm de θ

Algodón

Hilo seda (3-0, 4-0, 5-0)

Hilo cáñamo blanco

Equipo:

Balanza analítica, BL60S, Sartorius®

Balanza granataria, OHAUS®

Manómetro

Fuente de iluminación

Catéter PE50 acoplado a transductor de presión

Llave de tres vías con catéter PE20

DIGI-MED® -PBA (Blood Pressure Analyzer™)

PC (Compaq Presario MV525), con software DMSI-200_1

9.2.- METODOLOGÍA

Determinación de la solubilidad de los compuestos dimorfolínicos. Se realizaron pruebas de solubilidad en medios neutro (SSF), básico (solución de bicarbonato de calcio, 2%) y ácido (solución de ácido clorhídrico, 0.00145 M).

Determinación del efecto hipotensor de los compuestos dimorfolínicos a dosis de 1 mg/Kg, en el modelo invasivo de presión arterial en rata Wistar macho anestesiada. Una vez que se determinó el medio de disolución adecuado para cada uno de los compuestos dimorfolínicos se preparó una solución en una dosis de 1 mg/Kg para administrarse en un volumen de 0.1 mL. Posteriormente se anestesió la rata con pentobarbital sódico en una dosis de 45 mg/Kg por vía i.p. Se realizó una traqueotomía con el tubo de polietileno, el cual se sujeto con hilo seda (3/0) (Fig. 13-A). Enseguida se localizó la arteria carótida derecha, separando de ella el nervio vago con hilo seda 4/0 (Fig. 13-B), se canuló mediante un catéter PE50 heparinizado (Fig. 13-C), el cual esta conectado a un transductor de presión y éste a su vez con el amplificador de presión (DIGIMED Blood Pressure Analyzer), que nos permitió registrar la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y la frecuencia cardiaca (FC). Este amplificador está conectado a una PC que permitió el registro de las lecturas mediante el programa DMSI -200_1. Posteriormente se disecó la vena femoral (Fig. 14), y se canuló con el catéter PE20, mediante el cual fue administrada la dosis de 1 mg/Kg i.v. en un volumen de 0.1 mL (n=1).

Determinación de las Curvas dosis-efecto a los compuestos prueba y a los antihipertensivos de referencia. La rata fue preparada como en la fase anterior, se realizó la disección y canulación de arteria carótida y vena femoral. Se administraron las dosis de 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg en 0.1 ml.

Las curvas dosis-efecto se realizaron a fin de obtener la dosis efectiva 50 (DE₅₀) y observar mejor el efecto hipotensor de los compuestos dimorfolinicos, así como de los fármacos antihipertensivos Captopril, Losartán y Omapatrilat; realizando una n=5 para cada uno de ellos. El efecto presentado por cada compuesto, en cada una de las dosis, fue evaluado mediante los cambios en la PAM, PAS, PAD y FC.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el uso del programa EXCEL. Los valores se muestran como valores promedio (n=5), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, *P<0.05.

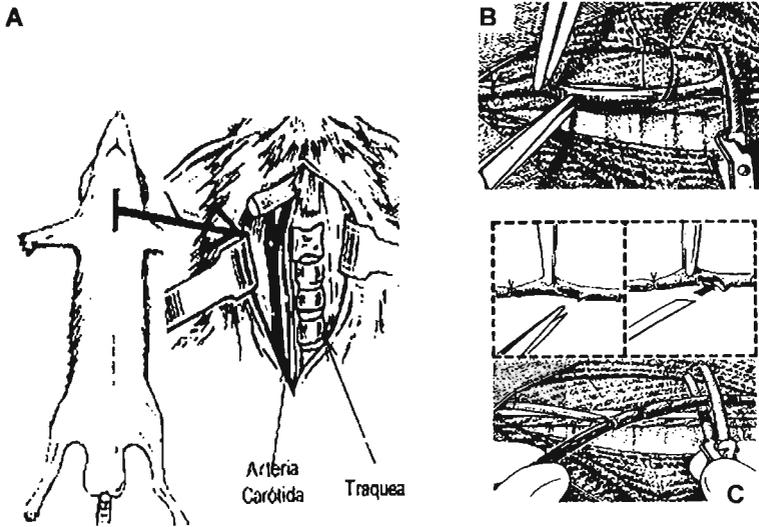


Fig. 13. A. Corte superior y traqueotomía. B. Disección de la arteria carótida, aislada del nervio vago y cortes a la circulación con hilo seda (4/0). C. Corte y canulación de la arteria carótida.^{20, 34}

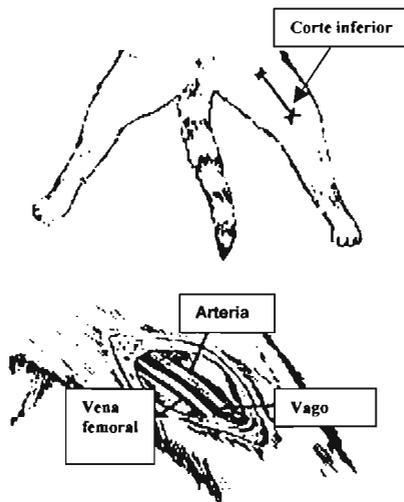


Fig. 14. Disección de la vena femoral.³⁴

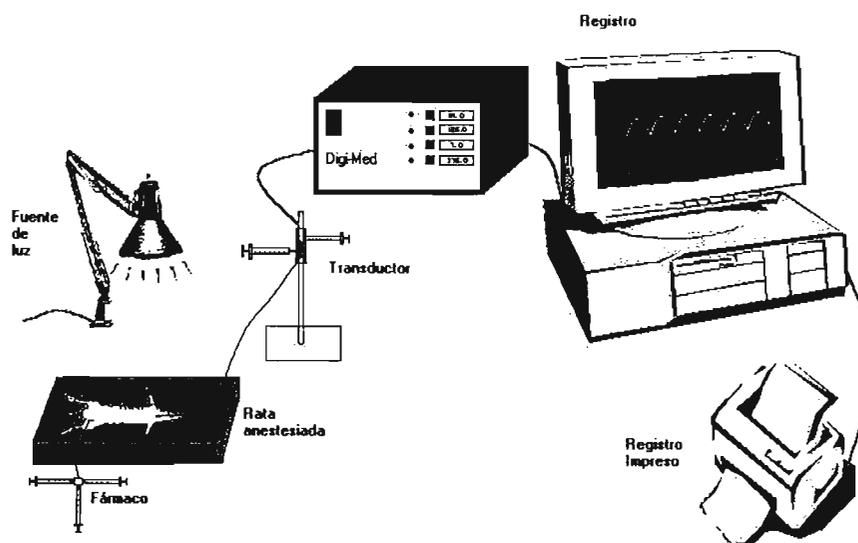


Fig. 15. Modelo invasivo de presión arterial y equipo empleado para evaluar el efecto hipotensor de los compuestos y fármacos evaluados.

10. RESULTADOS

10.1.- DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS COMPUESTOS

DIMORFOLÍNICOS

Se realizaron pruebas de solubilidad en medios neutro (SSF), básico (Solución de bicarbonato de calcio, 2%) y ácido (Solución de ácido clorhídrico, 0.00145 M), obteniéndose los siguientes resultados.

Tabla 4. Solubilidad de los compuestos dimorfolínicos a evaluar y de los fármacos antihipertensivos de referencia.

COMPUESTO O FÁRMACO	MEDIO NEUTRO (S.S.F.)	MEDIO BÁSICO (BICARBONATO DE CALCIO, 2%)	MEDIO ÁCIDO (ÁCIDO CLORHÍDRICO, 0.00145 M)
LQM 301	-	-	+
LQM 302	-	-	+
LQM 303	-	-	+
LQM 304	-	-	+
LQM 305	-	-	+
MORFO 2-1	-	-	+
Igna 1-clorhidrato	+	♣	♣
Igna 1-oxalato	+	♣	♣
Captopril	+	♣	♣
Losartán	+	♣	♣
Omapatrilat	-	+	♣

♣ No se evaluó la solubilidad en el medio ya que el medio neutro (SSF) es el ideal para administrar el compuesto o fármaco.

En el caso de los compuestos solubles en medio básico o ácido, éstos se disolvían en 0.1 ml del medio, empleando SSF para obtener el volumen final, 1 ml, en el cual el

compuesto no recristalizaba, es decir se mantenía solubilizado. Es importante mencionar que se realizaron las pruebas necesarias para demostrar que los medios empleados no afectaron la presión arterial, en el modelo empleado.

10.2.- DETERMINACIÓN DEL EFECTO HIPOTENSOR A LA DOSIS

DE 1 mg/Kg

En la determinación de la actividad hipotensora se observó que los compuestos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-oxalato e Igna 1-clorhidrato presentaron efecto hipotensor a dosis de 1 mg/Kg en una n=1. Esto se expresa como la reducción de la presión arterial sistólica, diastólica y media.

Estos resultados pueden apreciarse en las figuras 16 a 23 (págs. 59 - 62). La actividad hipotensora así como el efecto que ejerció cada compuesto sobre la frecuencia cardíaca se expresan por diferencia con respecto a los valores basales correspondientes.

Esta prueba de efecto todo o nada reveló que los compuestos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-oxalato e Igna 1-clorhidrato poseen efecto hipotensor a una dosis de 1 mg/Kg por lo cual se procedió a determinar la Curva Dosis – Efecto a todos los compuestos.

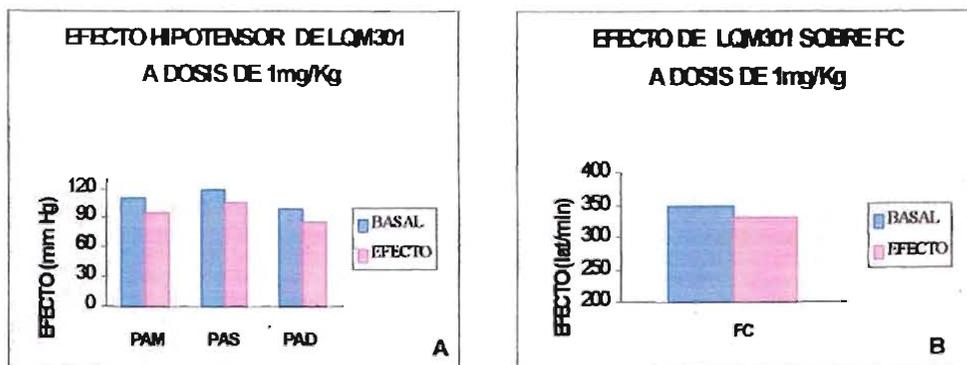


Figura 16. A. Efecto de compuesto LQM301 sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto LQM301 sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

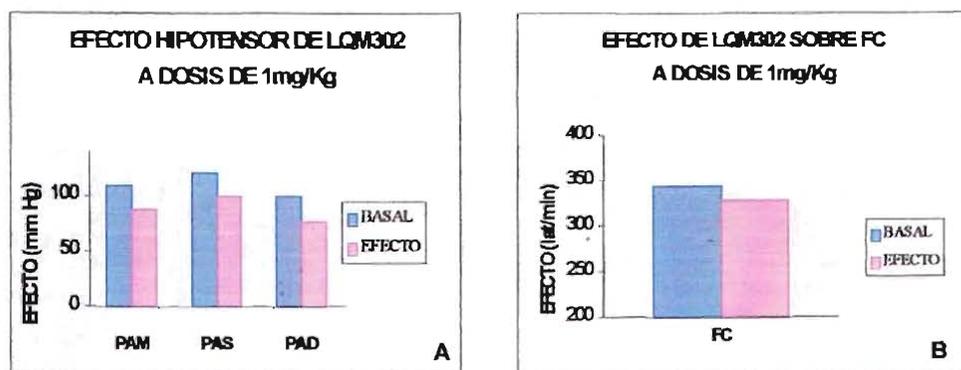


Figura 17. A. Efecto del compuesto LQM302 sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto LQM302 sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

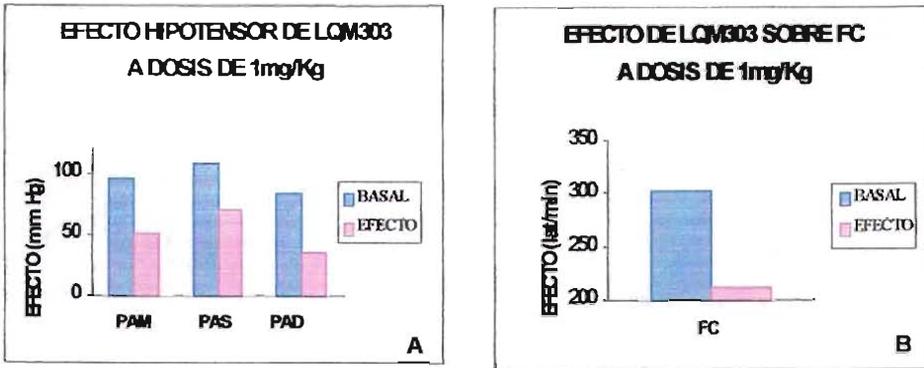


Figura 18. A. Efecto del compuesto LQM303 sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto LQM303 sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

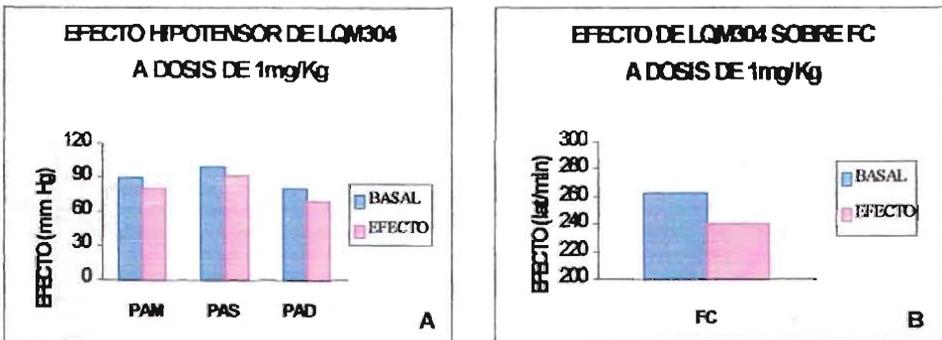


Figura 19. A. Efecto del compuesto LQM304 sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto LQM304 sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

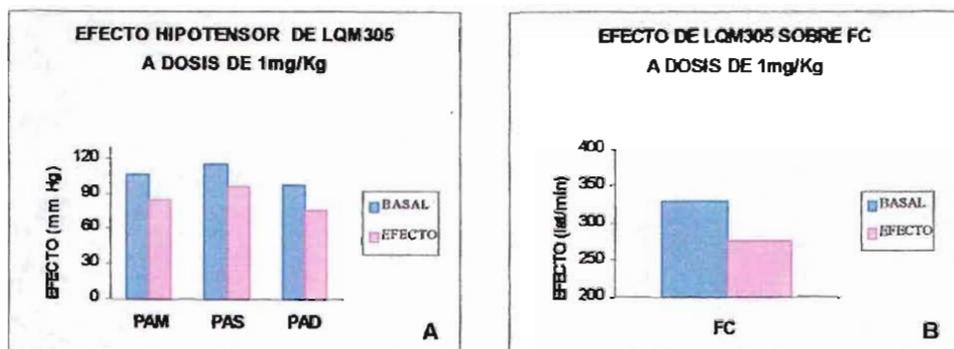


Figura 20. A. Efecto del compuesto LQM305 sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto LQM305 sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

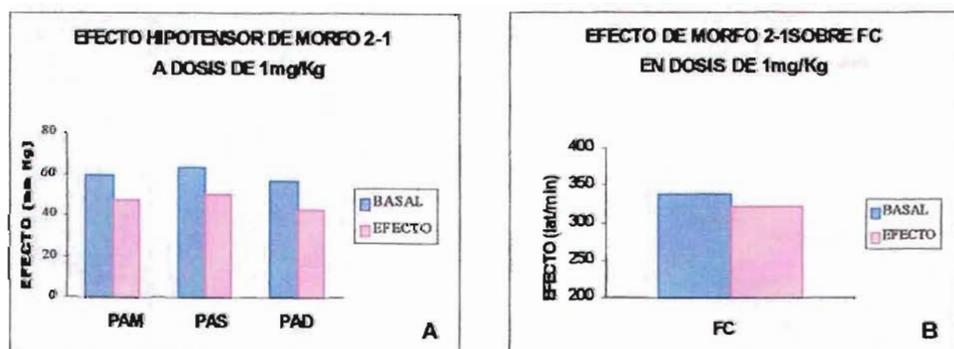


Figura 21. A. Efecto del compuesto Morfo 2-1 sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto Morfo 2-1 sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

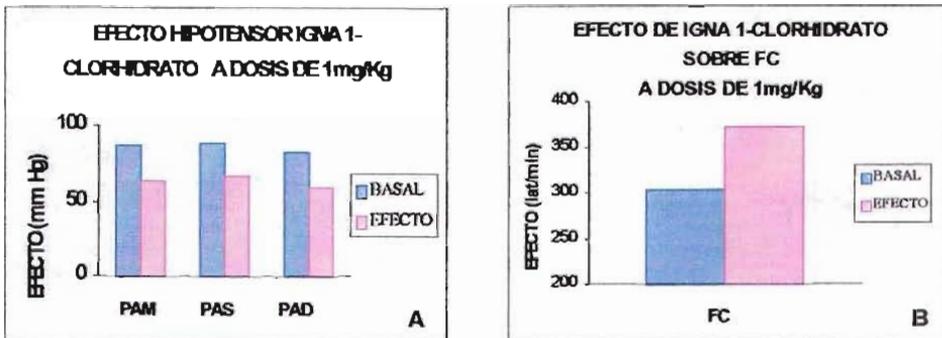


Figura 22. A. Efecto del compuesto Igna 1-clorhidrato sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto Igna 1-clorhidrato sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

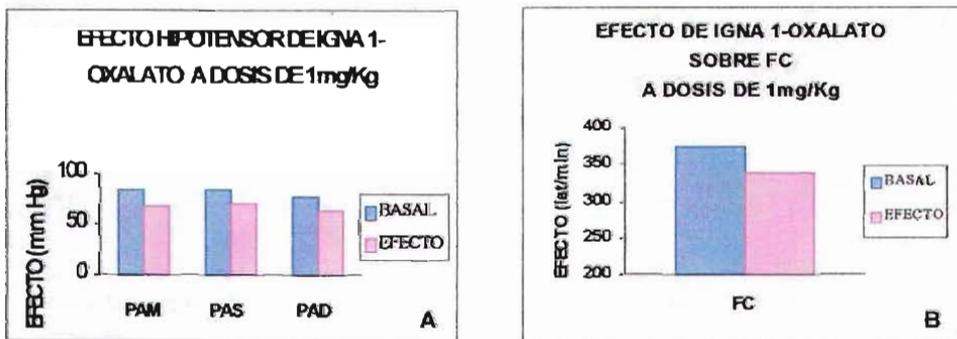


Figura 23. A. Efecto del compuesto Igna 1-oxalato sobre la PAM, PAS y PAD. B. Efecto del compuesto Igna 1-oxalato sobre FC. Los parámetros basales se muestran con las barras de color azul, el efecto se indica con las barras color rosa.

10.3.- DETERMINACIÓN DE LA CURVA DOSIS – EFECTO

Las curvas dosis-efecto se realizaron con la finalidad de determinar la DE_{50} de los compuestos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1, Igna 1-clorhidrato e Igna 1-oxalato, así como de los fármacos antihipertensivos Captopril, Losartán y Omapatrilat.

Los compuestos LQM301, LQM302, LQM304, LQM305 y Morfo 2-1, (Fig. 24, 25, 27-29) presentan un ligero efecto hipotensor ($\approx 5 - 15$ mm Hg), que se mantiene constante a las dosis de 0.0001, 0.001, 0.01 y 0.1 mg/Kg, sin embargo dicho efecto se incrementa, a partir de la dosis de 1.0 mg/Kg, en forma proporcional a la dosis administrada, tanto en la presión arterial media, sistólica y diastólica; generando, con la dosis de 10 mg/Kg, un descenso en la presión arterial media de 55 mm Hg para LQM301, 50 mm Hg para LQM302, 30 mm Hg para LQM304, 47 mm Hg para LQM305 y 70 mm Hg para Morfo 2-1; comparando con su respectiva presión basal.

El efecto generado sobre la frecuencia cardiaca por los compuestos LQM301 (Fig. 24D) y LQM302 (Fig. 25D) es mínimo; el compuesto Morfo 2-1 (Fig. 29D) genera una disminución significativa de la frecuencia cardiaca a las dosis de 0.0001, 0.1, 1.0 3.1 y 10.0 mg/Kg; el LQM304 y el LQM305 disminuyen la frecuencia cardiaca gradualmente, efecto que se incrementa a partir de la dosis de 0.1 mg/Kg, (Fig. 27D y 28D), provocando, a la dosis de 10.0 mg/Kg, un decremento de 141 y 182 lat/min, respectivamente.

El compuesto LQM303 (Fig. 26) provoca un efecto hipotensor, sobre la presión arterial media, sistólica y diastólica (≈ 20 mm Hg), desde la primera dosis (0.0001 mg/Kg), el

cual se mantiene constante hasta la administración de la dosis de 1.0 mg/Kg, en la que el efecto hipotensor se incrementa en forma proporcional a la dosis administrada; promoviendo que a la dosis de 10 mg/Kg se presente un descenso de 45 mm Hg en la presión arterial media en comparación con su basal. El compuesto LQM303 disminuyó la frecuencia cardiaca significativamente a las dosis de 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg (Fig. 26D).

La figura 30 muestra el efecto hipotensor súbito, por el compuesto Igna 1-clorhidrato, desde la primera dosis (0.0001 mg/Kg), efecto que se mantiene en las dosis 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg. Los datos de frecuencia cardiaca señalan que este compuesto la disminuye en ≈ 100 lat/min a las dosis de 0.001, 0.01 y 0.1 mg/Kg (Fig. 30D).

El compuesto Igna 1-oxalato (Fig. 31) presenta efecto hipotensor menor; sin embargo a la dosis de 10.0 mg/Kg produce un efecto hipotensor súbito de ≈ 140 mm Hg. Por lo que es recomendable evaluar la actividad hipotensora de este compuesto en un rango más amplio, con dosis menores a las evaluadas.

Los fármacos de referencia Captopril, Losartán y Omapatrilat, (Fig. 32, 33 y 34) muestran un efecto hipotensor gradual y proporcional a las dosis administradas. Los datos obtenidos reflejan que tanto el Captopril como el Losartán y el Omapatrilat no afectan la frecuencia cardiaca significativamente (Fig. 32D, 33D y 34D).

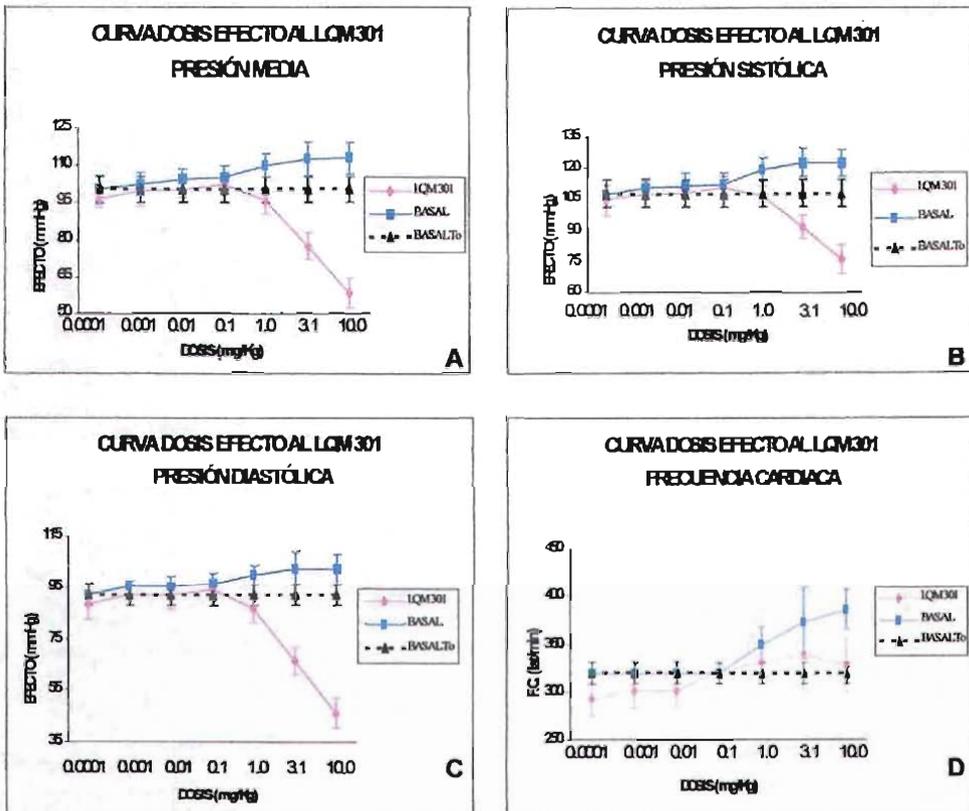


Figura 24. Curva Dosis – Efecto al LQM301, en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardiaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=5, excepto 1.0 mg/Kg n=10), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, $*P < 0.05$. El efecto hipotensor del compuesto LQM301 resultó significativo a las dosis de 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg. El efecto del LQM301 sobre la frecuencia cardiaca fue no significativo.

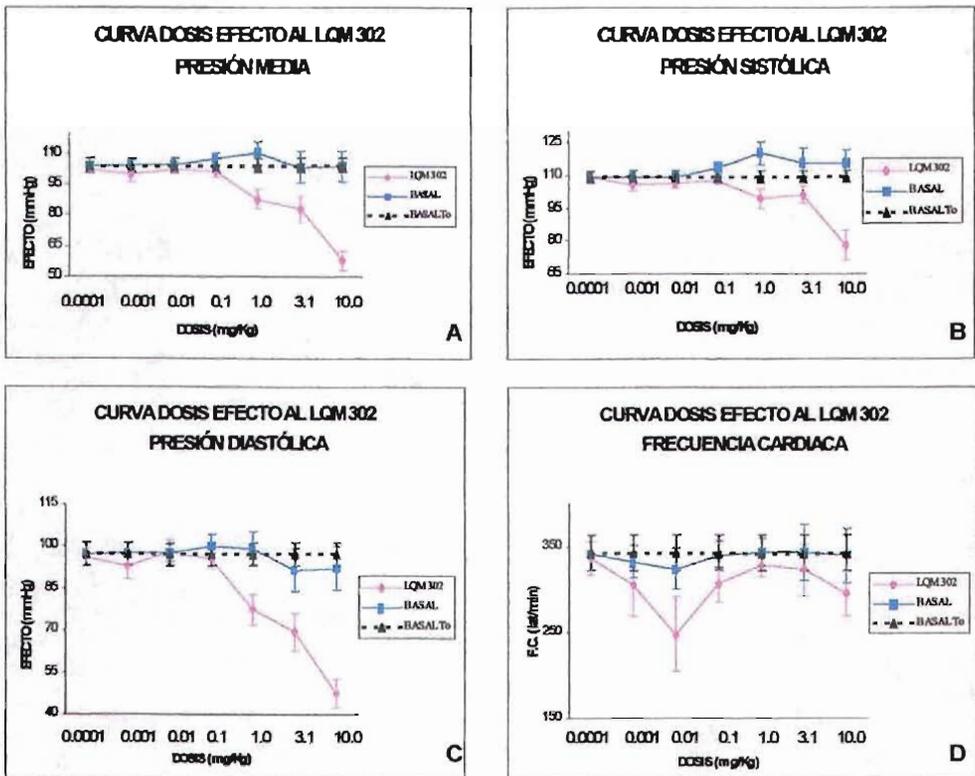


Figura 25. Curva Dosis – Efecto al LQM302, en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=5, excepto 1.0 mg/Kg n=10), ± Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, *P<0.05. El efecto hipotensor del compuesto LQM302 resultó significativo a las dosis de 0.001, 0.1, 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg. El efecto del LQM302 sobre la frecuencia cardíaca fue no significativo.

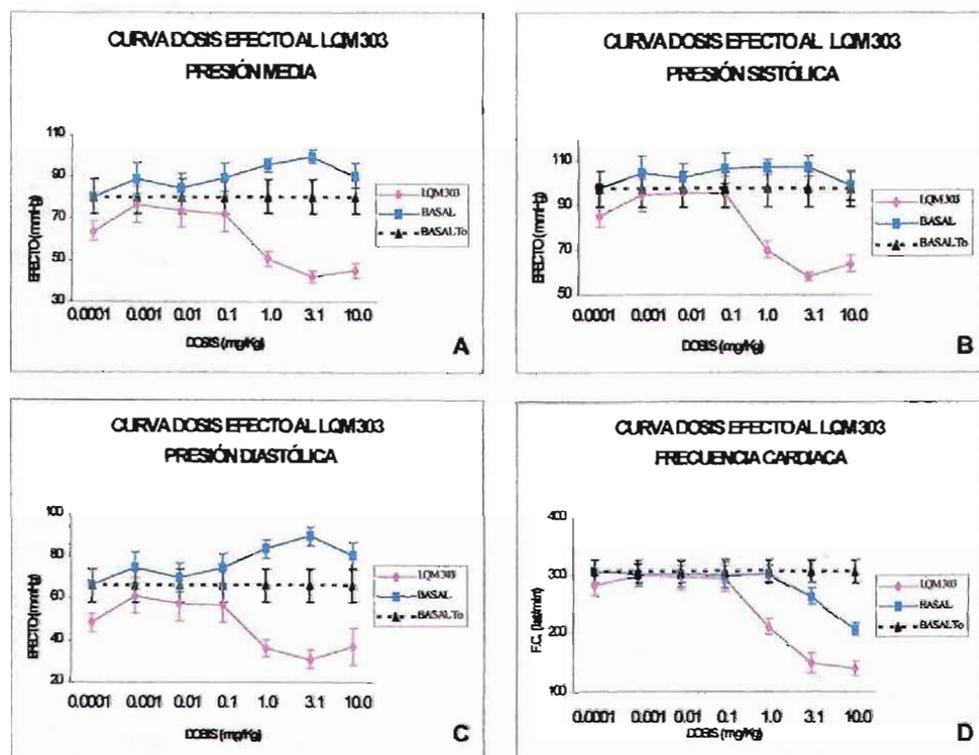


Figura 26. Curva Dosis – Efecto al LQM303, en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=5, excepto 1.0 mg/Kg n=10), ± Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, *P<0.05. El efecto hipotensor del compuesto LQM303 resultó significativo en todas las dosis. El compuesto disminuyó la frecuencia cardíaca significativamente a las dosis de 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg.

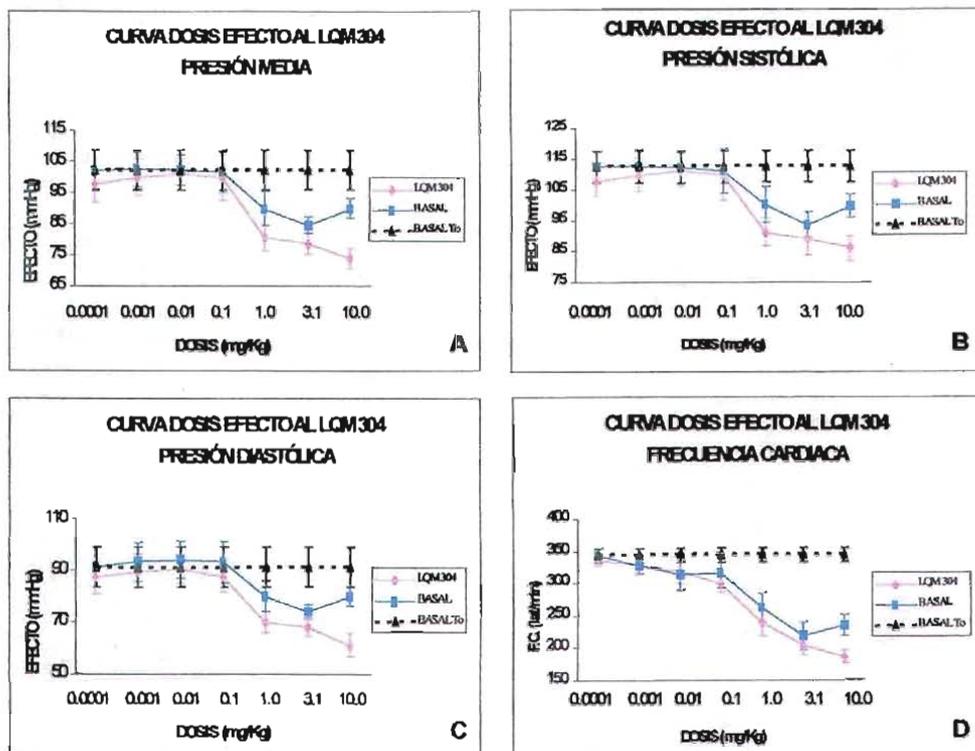


Figura 27. Curva Dosis – Efecto al LQM304, en rata Wistar macho anestesiada. **A.** Presión Arterial Media, **B.** Presión Arterial Sistólica, **C.** Presión Arterial Diastólica, **D.** Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio ($n=5$, excepto 1.0 mg/Kg $n=10$), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANCOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, $*P<0.05$. El efecto hipotensor del compuesto LQM304 resultó significativo a las dosis de 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg. El compuesto disminuyó la frecuencia cardíaca significativamente a las dosis de 0.01, 0.1, 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg.

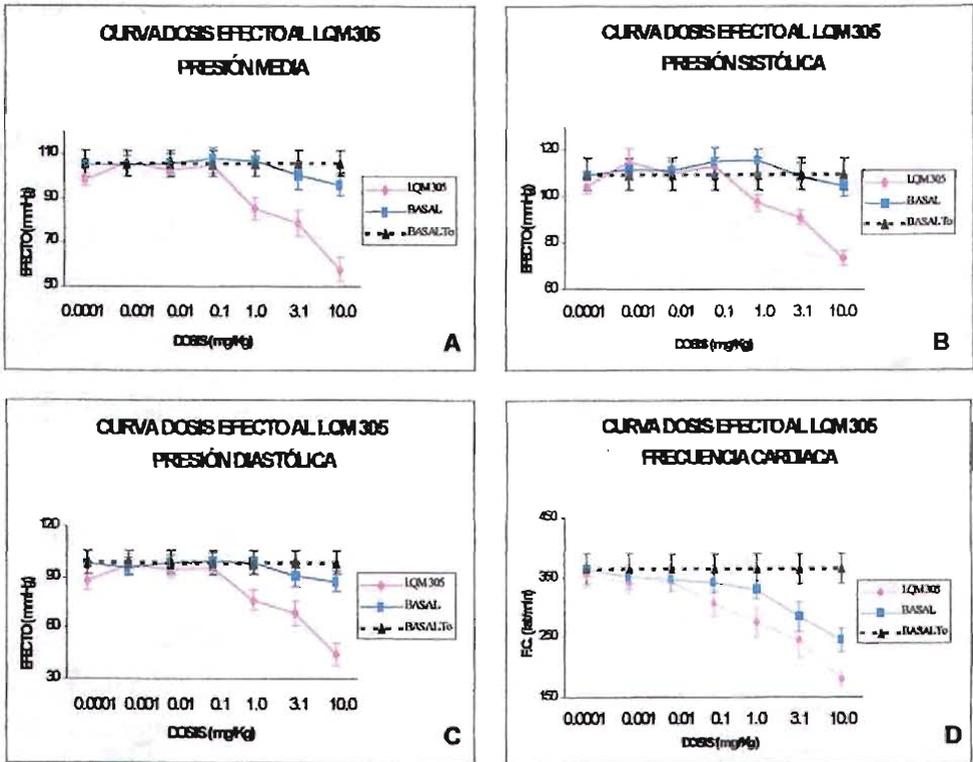


Figura 2B. Curva Dosis – Efecto al LQM305, en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio ($n=5$, excepto 1.0 mg/Kg $n=10$), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, $*P<0.05$. El efecto hipotensor del compuesto LQM305 resultó significativo a las dosis de 0.0001, 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg. El compuesto disminuyó la frecuencia cardíaca significativamente a las dosis de 0.01, 0.1, 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg.

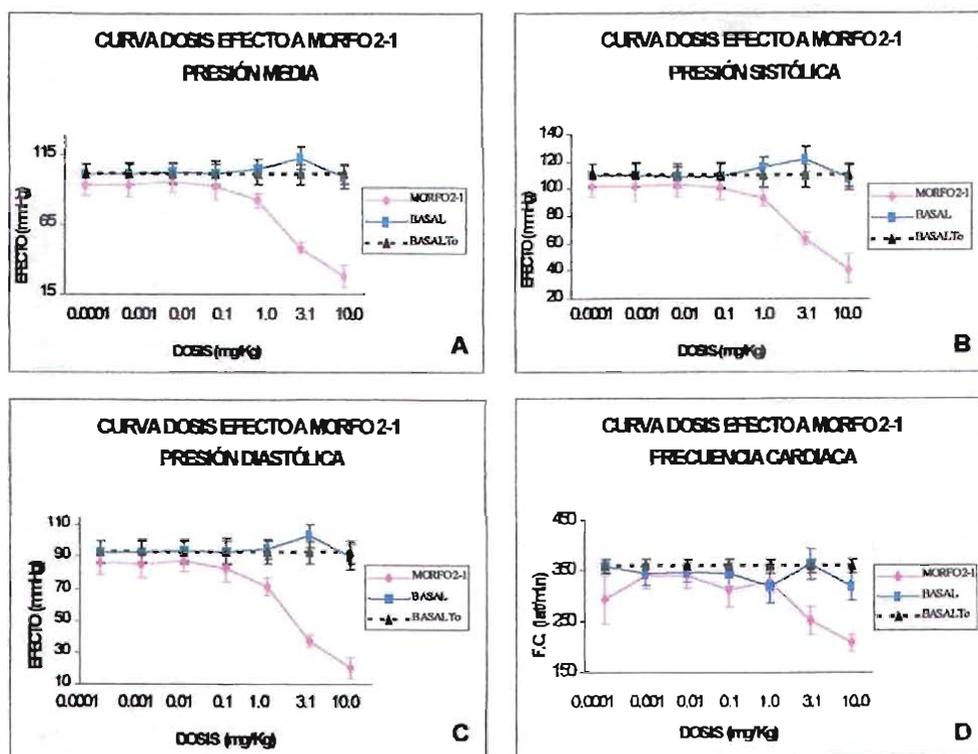


Figura 29. Curva Dosis – Efecto a Morfo 2-1, en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=5, excepto 1.0 mg/Kg n=10), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, *P<0.05. El efecto hipotensor del compuesto Morfo 2-1 resultó significativo a las dosis de 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg. El compuesto disminuyó la frecuencia cardíaca significativamente a las dosis de 0.0001, 0.1, 1.0, 3.1 y 10.0 mg/Kg.

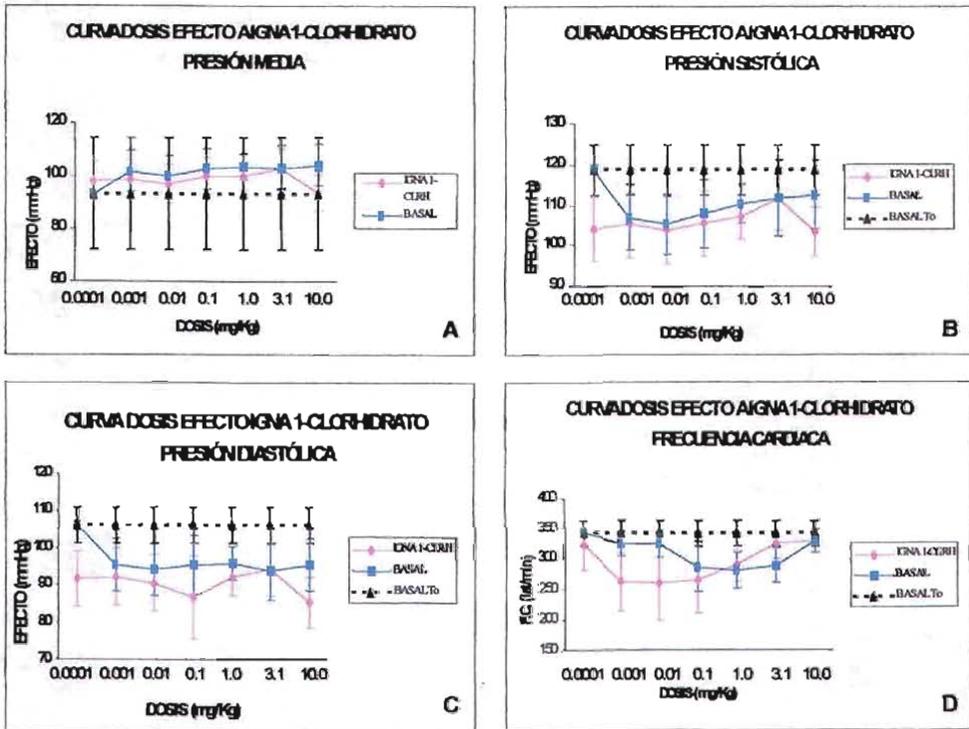


Figura 30. Curva Dosis – Efecto a Igna 1-clorhidrato, en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=5, excepto 1.0 mg/Kg n=10), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, *P<0.05. El efecto hipotensor del compuesto Igna 1-clorhidrato resultó no significativo para la PAM, sin embargo el efecto fue significativo para la PAM y PAS en todas las dosis. El compuesto disminuyó la frecuencia cardíaca significativamente a las dosis de 0.001, 0.01, 0.1, 1.0 mg/Kg.

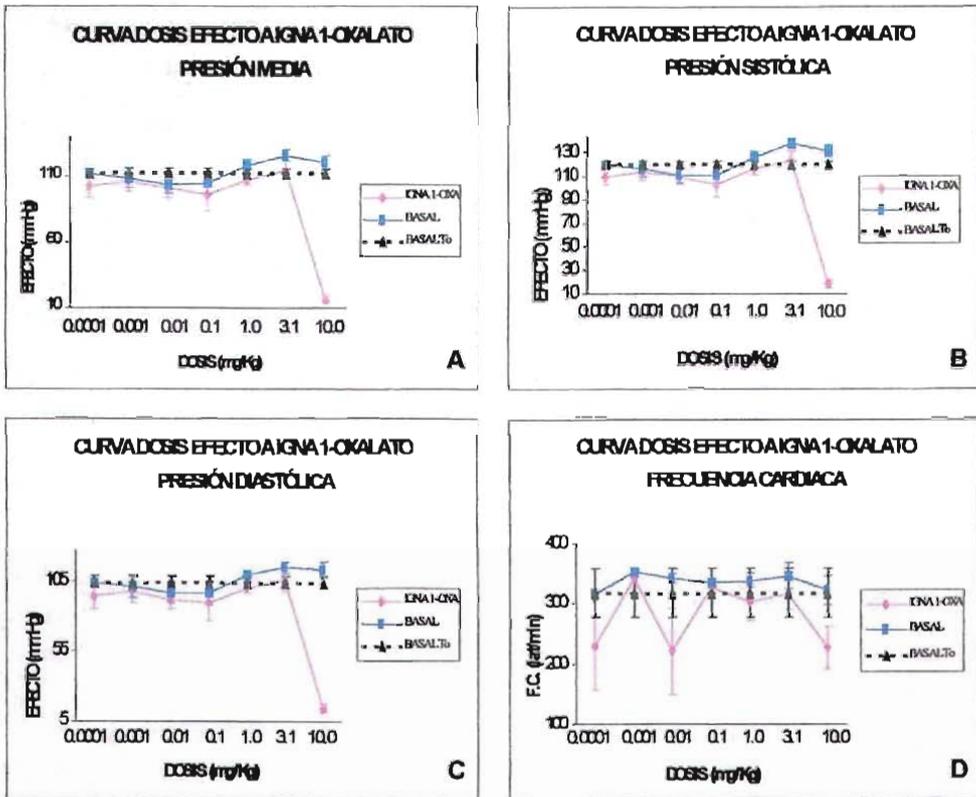


Figura 31. Curva Dosis–Efecto a Igna 1-oxalato, en rata Wistar macho anestesiada. **A.** Presión Arterial Media, **B.** Presión Arterial Sistólica, **C.** Presión Arterial Diastólica, **D.** Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=5, excepto 1.0 mg/kg n=10), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, *P<0.05. El efecto hipotensor del compuesto Igna 1-oxalato resultó no significativo. Efecto del compuesto sobre la frecuencia cardíaca fue no significativo.

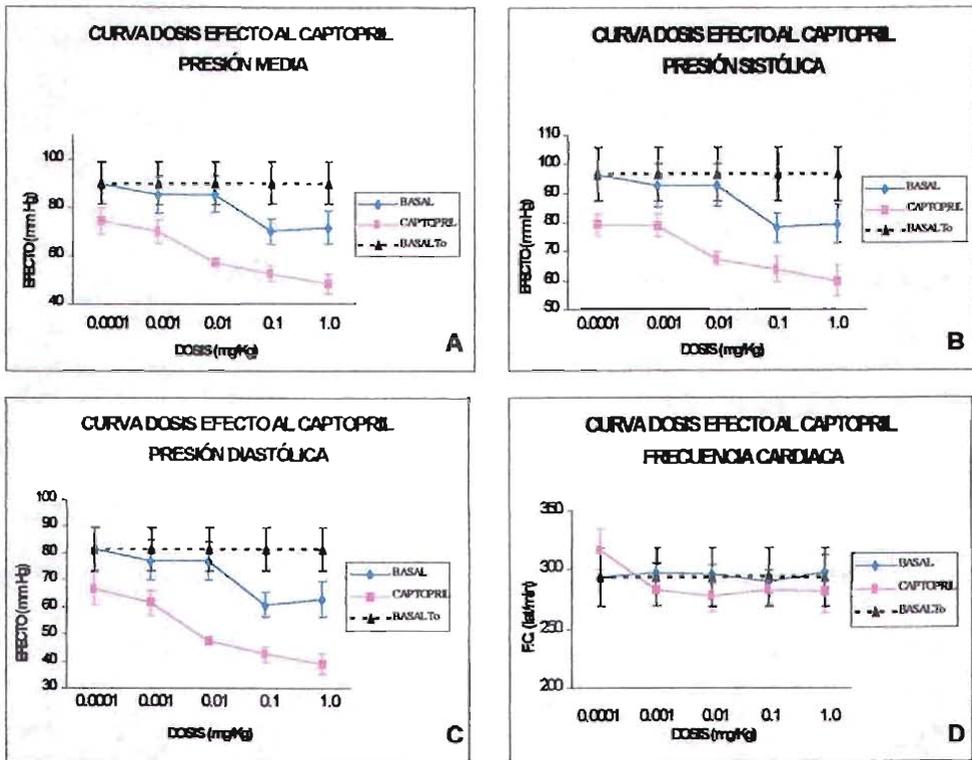


Figura 32. Curva Dosis – Efecto al Captopril (Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina), en rata Wistar macho anestesiada. **A.** Presión Arterial Media, **B.** Presión Arterial Sistólica, **C.** Presión Arterial Diastólica, **D.** Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=5), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, * $P < 0.05$. El efecto hipotensor del Captopril fue significativo en todas las dosis. El efecto del Captopril sobre la frecuencia cardíaca fue no significativo.

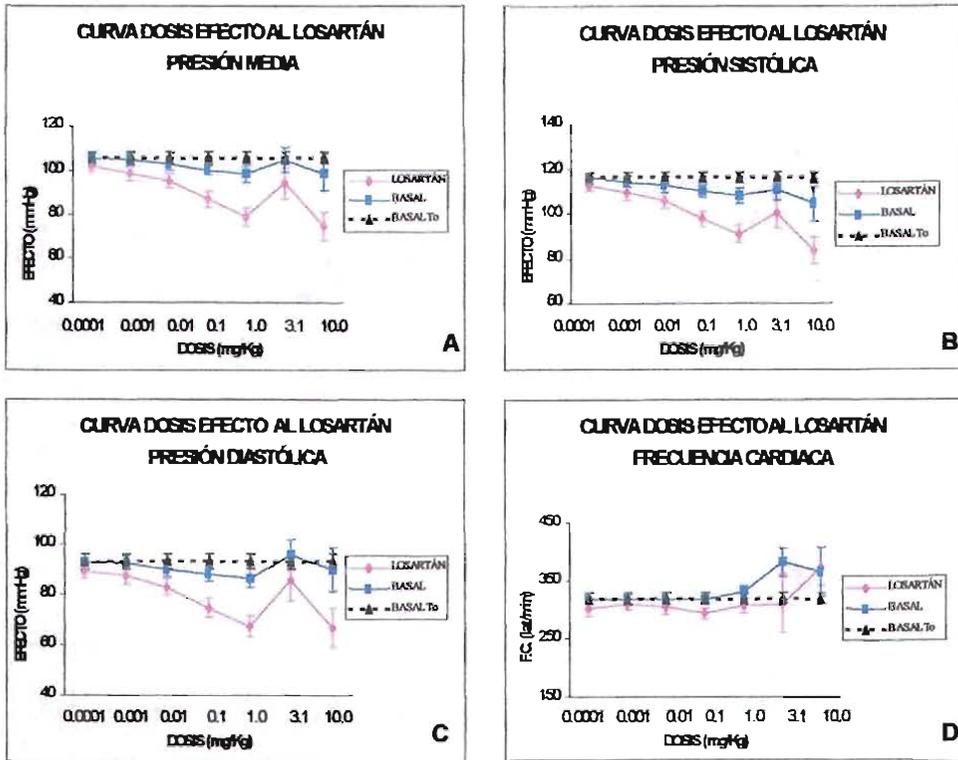


Figura 33. Curva Dosis – Efecto al Losartán (Antagonista de los receptores AT₁), en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=24 para 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1; n= 29 para 1.0 mg/Kg y n=5 para 3.1 y 10.0 mg/Kg), ± Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, *P<0.05. El efecto hipotensor Losartán fue significativo en todas las dosis. El efecto del Losartán sobre la frecuencia cardíaca fue no significativo.

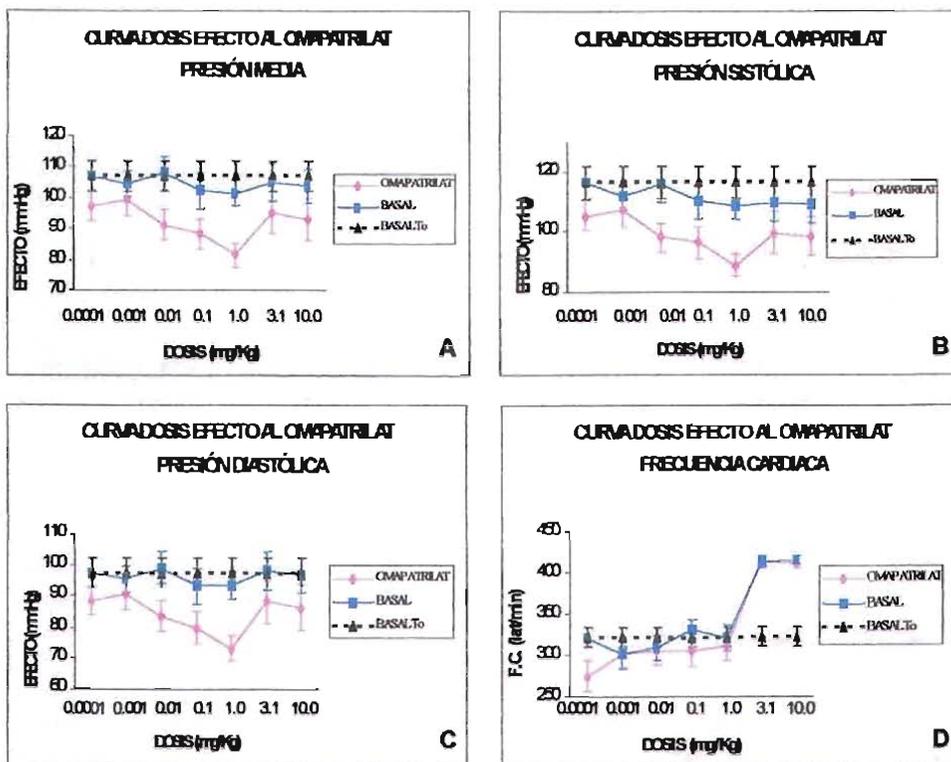


Figura 34. Curva Dosis – Efecto al Omapatrilat (Inhibidor de la endopeptidasa neutra), en rata Wistar macho anestesiada. A. Presión Arterial Media, B. Presión Arterial Sistólica, C. Presión Arterial Diastólica, D. Frecuencia Cardíaca. La línea azul indica los valores del parámetro antes de administrar cada dosis (basal), la línea rosa señala los valores después de administrar el compuesto (efecto); la línea negra punteada es la prolongación del valor inicial (Basal To), en cada parámetro. Los valores se muestran como valores promedio (n=18, para 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1; n=23 para 1.0 y n=5 para 3.1 y 10.0 mg/Kg), \pm Error Estándar. La comparación de los resultados de ambas curvas se realizó mediante ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo, * $P < 0.05$. El efecto hipotensor del Omapatrilat fue significativo en todas las dosis. El efecto del Omapatrilat sobre la frecuencia cardíaca fue no significativo.

10.4.- DETERMINACIÓN DE LA DOSIS EFECTIVA 50 (DE₅₀)

Se determinó la DE₅₀ a los compuestos (LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305 y Morfo 2-1) que presentaron un efecto hipotensor significativo en las curvas Dosis Efecto (Secc. 10.3).

Las DE₅₀ obtenidas para los fármacos antihipertensivos Captopril, Losartán y Omapatrilat son un punto de referencia que permite comparar la potencia de la actividad hipotensora de los compuestos en estudio.

Las DE₅₀ calculadas para cada compuesto y para los fármacos antihipertensivos (Gráficas 1-9), se muestra en la siguiente tabla:

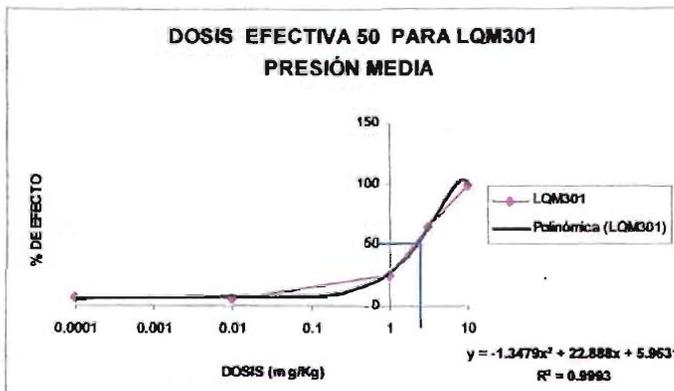
Tabla 5. Dosis Efectiva 50 obtenida para los compuestos y fármacos antihipertensivos de referencia.

COMPUESTO	DE ₅₀ (mg/Kg)	FÁRMACO	DE ₅₀ (mg/Kg)
LQM301	2.2122	Captopril	0.00062
LQM302	1.0410		
LQM303	0.4111	Losartán	0.02815
LQM304	0.3631		
LQM305	1.4091	Omapatrilat	0.00580
Morfo 2-1	1.0409		

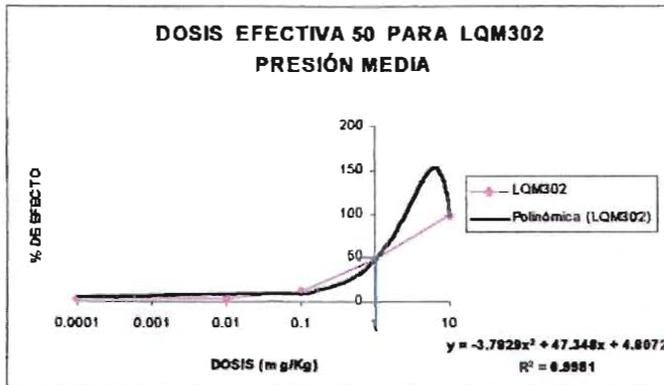
Las DE₅₀ obtenidas para los compuestos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305 y Morfo 2-1 resultaron mayores que las obtenidas para Captopril, Losartán y Omapatrilat (Tabla 5).

Las curvas dosis efecto correspondientes al Captopril, Losartán y Omapatrilat (Fig. 32-34), muestran que el efecto máximo se observó a la dosis de 1.0 mg/Kg.

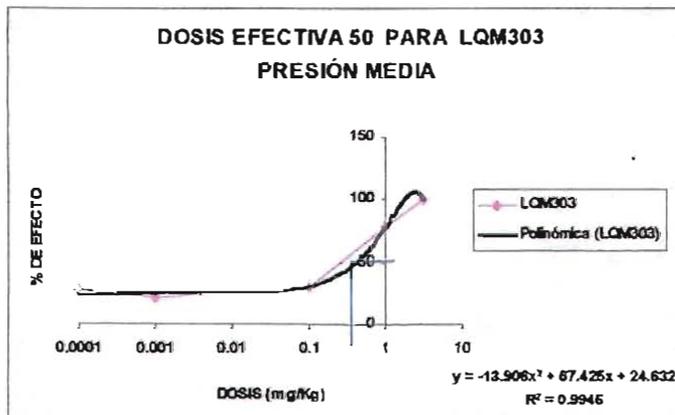
Para calcular la DE₅₀ de los compuestos (Gráficas 1-6), se consideró como punto inicial la dosis a la que se presentó el efecto mínimo, así como la dosis a la que se presentó el efecto máximo para el punto final, de sus respectivas Curvas Dosis-Efecto (Fig. 24-29).



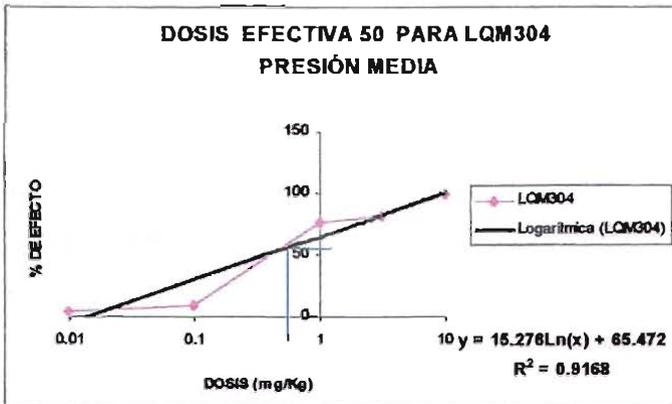
Gráfica 1. Curva Dosis – Efectiva 50 para LQM301, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determinó la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este compuesto la DE50 obtenida resultó de 2.212 mg/Kg.



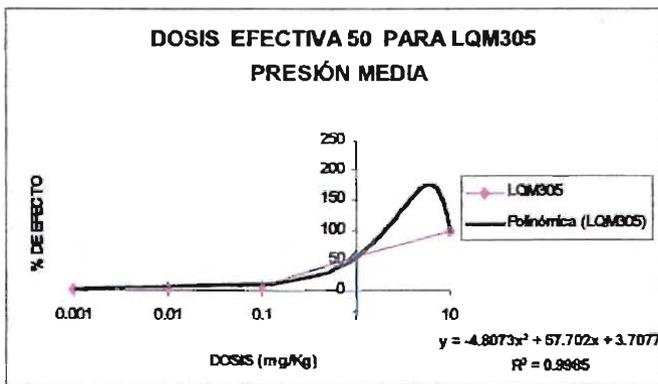
Gráfica 2. Curva Dosis – Efectiva 50 para LQM302, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determino la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este compuesto la DE50 obtenida resultó de 1.0410 mg/Kg.



Gráfica 3. Curva Dosis – Efectiva 50 para LQM303, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determino la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este compuesto la DE50 resultó de 0.4111 mg/Kg.

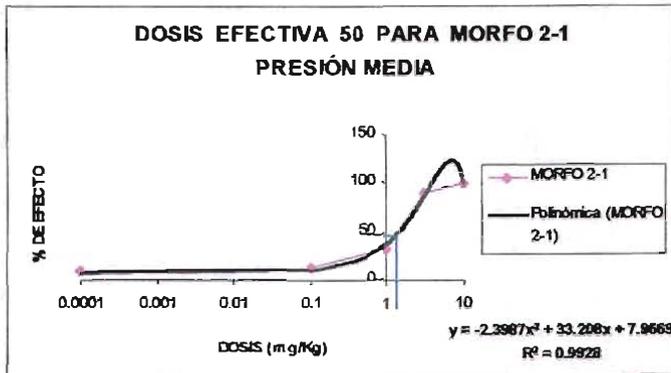


Gráfica 4. Curva Dosis – Efectiva 50 para LQM304, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determino la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este compuesto la DE50 resultó de 0.3631 mg/Kg.

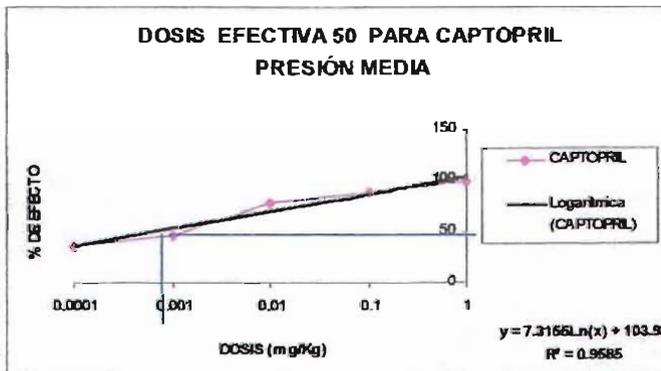


Gráfica 5. Curva Dosis – Efectiva 50 para LQM305, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determino la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este compuesto la DE50 resultó de 1.4091 mg/Kg.

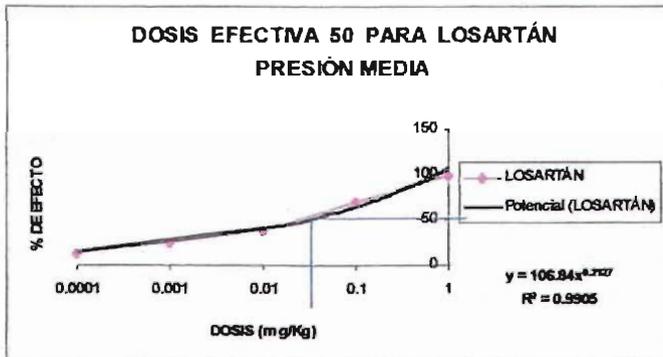
ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA



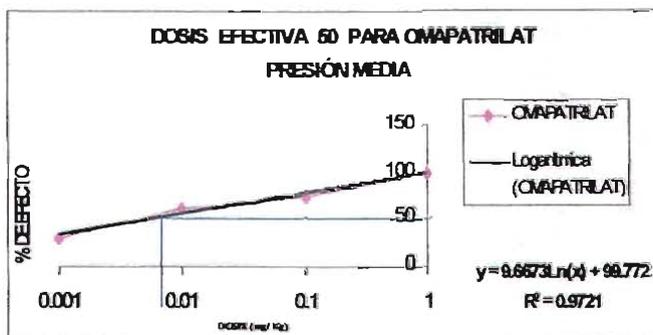
Gráfica 6. Curva Dosis – Efectiva 50 para Morfo 2-1, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determino la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este compuesto la DE50 resultó de 1.04091 mg/Kg.



Gráfica 7. Curva Dosis – Efectiva 50 para Captopril, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determino la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este fármaco la DE50 resultó de 0.00062 mg/Kg.



Gráfica 8. Curva Dosis – Efectiva 50 para Losartán, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis – Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determinó la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este fármaco la DE50 resultó de 0.0281 mg/Kg.



Gráfica 9. Curva Dosis – Efectiva 50 para Omapatrilat, sobre la presión arterial media, en rata Wistar macho anestesiada. La curva de color rosa representa el % de efecto del compuesto a las dosis señaladas; la curva de color negro indica la línea de tendencia correspondiente al comportamiento de la curva Dosis - Efecto, expresado en la ecuación señalada en el gráfico, por medio de la cual se determinó la DE50. La línea de color azul señala la extrapolación sobre la línea de tendencia, intersección que correspondiente a la DE50. Para este fármaco la DE50 resultó de 0.005808 mg/Kg.

11. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La hipertensión arterial es una enfermedad cardiovascular que representa uno de los problemas de salud pública más importante en los países desarrollados y subdesarrollados, como México. Informes de la OMS indican que una de las principales causas de muerte en el mundo se atribuye a enfermedades cardiovasculares.^{12, 16, 20}

Esta patología se asocia con el incremento del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, disfunción renal y mortalidad cardiovascular. Además se debe considerar que la edad es un factor que promueve la hipertensión arterial en las personas.

En nuestro país existen más de trece millones de personas con este padecimiento, de las cuales más de ocho millones no han sido diagnosticadas ni atendidas.³⁵

En la actualidad, la hipertensión resulta una enfermedad tratable pero incurable, la reducción de la PAD de 5 a 6 mm Hg durante 5 años se asocia con una reducción de 42% en el riesgo de accidente cerebro vascular y una reducción de 14% en enfermedad coronaria. Sin embargo la mayoría de las personas con HTA son controladas de manera inadecuada o incluso no reciben tratamiento, lo cual disminuye la esperanza de vida en 10 a 20 años.²⁰

Hoy en día se cuenta con diversos grupos de fármacos para tratar la hipertensión, no obstante el problema de salud que representa no se ha podido controlar, en parte por

la diversidad etiológica de la hipertensión y la idiosincrasia de los diversos grupos étnicos. Además en México como en el resto del Tercer Mundo el uso de fármacos muy costosos es un lujo y por ello las decisiones sobre los tratamientos se basan en criterios económicos, sin considerar las necesidades de la población y menos las características individuales del paciente.

Es por ello que el desarrollo de nuevos antihipertensivos es necesario; el tratamiento farmacológico de la hipertensión plantea un reto a los profesionales de la salud, ya que es necesario proporcionar fármacos antihipertensivos que disminuyan en forma efectiva la presión arterial, mejoren las enfermedades coexistentes, reduzcan el daño a órganos blanco así como los efectos adversos más comunes como hipotensión e hipertensión de rebote.

México es un país de manufactura y de escasa investigación en el ámbito farmacológico, por lo que el diseño y desarrollo de nuevos fármacos como los antihipertensivos es prácticamente nulo, debido al alto costo que implica la investigación y desarrollo, desde el diseño teórico hasta la venta del medicamento; aproximadamente 500 millones de dólares.⁹

Por ello y debido a la alta morbilidad y mortalidad que causan las enfermedades cardiovasculares que en la Unidad de Posgrado de la FES Cuautitlán se lleva a cabo el desarrollo, síntesis y evaluación de diversos compuestos con actividad hipotensora.

En la determinación de la actividad biológica de los diversos compuestos a la dosis de 1mg/Kg todos presentaron un efecto hipotensor notable, promoviendo un decremento en la presión arterial media de 14 mm Hg para Igna 1- oxalato y hasta 44 mm Hg para LQM303.

El efecto hipotensor de los compuestos fue comparado con el efecto del Captopril (inhibidor de la ECA), del Losartán (antagonista de los receptores AT₁) y del Omapatrilat (inhibidor de la endopeptidasa neutra y ECA) mediante las DE₅₀.

Los datos obtenidos reflejan que tanto el Captopril como el Losartán y el Omapatrilat no afectaron la frecuencia cardiaca significativamente; mientras que los compuestos LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1 e Igna 1-clorhidrato además de disminuir la presión arterial disminuyeron la frecuencia cardiaca significativamente, esto se explica porque estos compuestos ejercen un efecto depresor sobre el nodo sinoauricular, el cual regula el ritmo cardiaco, por tanto se observa la disminución de la frecuencia cardiaca. Por lo que se asume que estos compuestos probablemente posean actividad antiarrítmica, ya que son derivados de la changrolina, que presenta actividad sobre las arritmias cardiacas.

Como se sabe, la DE₅₀ es la dosis que produce el cincuenta por ciento del efecto farmacológico en una población. Una manera de comparar el efecto del Captopril, Losartán y Omapatrilat *versus* LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305 y Morfo 2-1 fue mediante la determinación de la DE₅₀ la cual demuestra que la mayor potencia hipotensora esta dada por el Captopril > Losartán > Omapatrilat = LQM303 > LQM304 > Morfo 2-1 > LQM302 = LQM305 > LQM301.

Las DE_{50} obtenidas para los compuestos evaluados resultaron mayores, incluso en tres ordenes de magnitud, que las obtenidas para Captopril, Losartán y Omapatrilat; por lo que se infiere que los compuestos son menos potentes que los fármacos antihipertensivos, ya que los fármacos generaron una hipotensión promedio de 20 mm Hg, como efecto máximo a una dosis de 1.0 mg/Kg de peso, mientras que los compuestos evaluados descendieron la presión arterial en forma gradual y proporcional a la dosis administrada, promoviendo a la dosis de 10 mg/Kg una hipotensión de 30 a 70 mm Hg. Por lo tanto es posible afirmar que los compuestos evaluados son efectivos, pues provocan hipotensión; sin embargo son menos potentes que los fármacos de referencia ya que las DE_{50} de éstos son menores que las de los compuestos. Sin embargo una DE_{50} "grande", como las obtenidas para los compuestos, implica que éstos son menos potentes y que por tanto se requiere una dosis mayor para obtener el efecto terapéutico. Sin embargo el costo de producción de estos compuestos es mucho menor que la inversión requerida para producir fármacos como el Captopril, Losartán y Omapatrilat. Además las DE_{50} obtenidas para los compuestos no significan únicamente desventajas, sino que al ser dosis relativamente grandes se tendrían ventajas tales como un margen de seguridad mayor por lo que se disminuirían los efectos tóxicos que podrían generarse con un fármaco más potente que requiera dosis muy pequeñas para lograr el efecto farmacológico. Así mismo se evitaría el riesgo de generar efectos tóxicos por una dosificación inadecuada.

Los estudios toxicológicos, llevados a cabo en la Cátedra de Genética y Citogenética Básica y Aplicada, a cargo de la Dra. Sandra Díaz Barriga, han demostrado una baja toxicidad de los compuestos, obteniéndose Dosis Letales 50 de alrededor de 400

mg/Kg, lo cual incrementa las posibilidades de que algunos de los compuestos evaluados se conviertan en nuevos fármacos antihipertensivos, los cuales serán netamente mexicanos.

El efecto hipotensor que registro el compuesto Igna 1-clorhidrato para presión arterial media resultó no significativo, sin embargo tanto para la presión arterial sistólica como diastólica, el efecto hipotensor fue altamente significativo (Fig. 30, pág. 71); no obstante en la curva Dosis – Efecto de la presión arterial sistólica el efecto producido por todas las dosis supera el 50 % del efecto, por tanto la DE_{50} se calculó sobre la presión arterial diastólica, obteniendo una DE_{50} de 0.000005718 mg/Kg de peso; sin embargo no pudo ser comparada con las DE_{50} de los otros compuestos, ya que no fue calculada con el mismo criterio, recordando que $\text{Presión Media} = (P. \text{Sistólica} + 2/3 P. \text{Diastólica})$.¹⁵ Por tanto se sugiere que este compuesto sea evaluado a dosis menores, del orden de 10^{-8} mg/Kg en adelante.

Con esto es posible decir que los compuestos LQM tienen como característica que a dosis muy pequeñas no descienden la presión arterial súbitamente como es el caso de los vasodilatadores y bloqueadores adrenérgicos β . De tal manera que los compuestos LQM301, LQM302, LQM304, LQM305 y Morfo 2-1 presentaron un efecto hipotensor moderado por lo que se asume que no generaran fácilmente un efecto de rebote, no así los compuestos LQM303 e Igna 1-clorhidrato que bien podrían actuar como los bloqueadores adrenérgicos β (pág. 35) y vasodilatadores (pág. 38),^{10,18} respectivamente.

Estos compuestos son resultado de la investigación farmacológica que se realiza en la FES Cuautitlán, la cual tiene gran mérito ya que la investigación y desarrollo en el ámbito farmacológico es escaso en nuestro país, como en otros países en desarrollo, que se caracterizan por una innovación muy limitada debido a la falta de recursos adecuados y de un contexto académico e industrial apropiados.¹⁸

Aproximadamente el 12% de los farmacéuticos están dedicados a la investigación y desarrollo. El desarrollo de nuevas entidades químicas fortalece e impulsa la industria farmacéutica, sin embargo este desarrollo se da principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica y Europa por lo que los fármacos no son diseñados para satisfacer las necesidades de nuestra población.¹¹

La innovación farmacológica no sólo produce nuevos medicamentos que prolongan, mejoran y salvan la vida de miles de personas, sino que también ahorran dinero, ya que el uso óptimo de la mayoría de los productos farmacéuticos permite reducir otros costos de atención sanitaria, tal como podría ocurrir con alguno de los compuestos evaluados si llegase a convertirse en un fármaco antihipertensivo.¹¹

En el exterior, el futuro de la industria farmacéutica es brillante; continúa descubriendo, desarrollando, produciendo y comercializando nuevos o innovadores medicamentos. Sin embargo en nuestro país existen desafíos y obstáculos que se deben reconocer y vencer para dar paso a la investigación y desarrollo, dejando de ser únicamente un país de maquila.

La investigación que comienza en el laboratorio puede proporcionar sus beneficios a la práctica médica solamente si la industria y el gobierno brindan las facilidades al proceso de desarrollo e investigación para proporcionar a los pacientes nuevos productos inocuos y efectivos.¹¹

Las compañías farmacéuticas financian toda su investigación y desarrollo. El costo total para desarrollar y aprobar un nuevo fármaco es de alrededor de 500 millones de dólares, el costo cubre la inversión durante los años de investigación antes de que el nuevo producto pueda ser comercializado.¹¹ Para continuar con la investigación, que implica altos costos y riesgos, la industria farmacéutica debe reducir los costos de producción a través de nuevas tecnologías,¹¹ pero además el costo del fármaco debe compensar y sufragar todos los gastos que implico la investigación, desarrollo y producción.

El desarrollo e investigación de nuevos compuestos, no es sencillo. La tasa de desaparición de presuntas nuevas entidades químicas, como resultado de las diferentes pruebas preclínicas y clínicas es muy alta; aproximadamente sólo una de 500 moléculas o compuestos, supera todas las fases de investigación.¹¹

Antes de que se pueda comercializar un nuevo fármaco deben realizarse extensas investigaciones y la instancia correspondiente debe aprobar el producto como inocuo y efectivo para el uso propuesto. Se requieren alrededor de diez años desde la primera síntesis de un nuevo fármaco hasta su aparición en el mercado. Después del diseño se realizan evaluaciones farmacológicas completas en animales, tanto cualitativas como cuantitativas y evaluaciones toxicológicas preliminares;⁹ estas pruebas preclínicas están orientadas a detectar la eficacia, la toxicidad directa en órganos, y definir los efectos

de cada dosis. Si se determina que el compuesto es inocuo para desarrollar ensayos clínicos controlados y limitados en humanos se iniciarán estudios de eficacia e inocuidad en el hombre. Los estudios clínicos de un nuevo fármaco en humanos se dividen en tres fases. La fase I se efectúa en personas sanas, la fase II se realiza en individuos que padecen la enfermedad para la cual el fármaco es efectivo y la fase III consiste en pruebas más extensas y prolongadas, en sujetos con el padecimiento, para determinar si el nuevo fármaco es eficaz para la enfermedad que se desea tratar.¹¹

La farmacología y la medicina dependen parcialmente del éxito de las innovaciones de la industria, la que depende de la visión, el trabajo y el uso inteligente de sus recursos. Así mismo en nuestro país se debe impulsar la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que permitan ofrecer medicamentos apropiados y adecuados a las características y necesidades de la población mexicana.

12. CONCLUSIONES

- Los compuestos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305 y Morfo 2-1 fueron solubles en medio ácido (ácido clorhídrico 0.00145 M), mientras que los compuestos Igna 1-clorhidrato e Igna 1-oxalato resultaron solubles en medio neutro (SSF).
- Los compuestos LQM301, LQM302, LQM304, LQM303, LQM305 y Morfo 2-1 produjeron una hipotensión constante de 5 a 20 mm Hg con la administración de las dosis de 0.0001, 0.001, 0.01 y 0.1mg/Kg, efecto que se tornó gradual con la administración de la dosis de 1.0 mg/Kg, generando un descenso de la presión arterial media de 30 a 70 mm Hg.
- El compuesto Igna 1-clorhidrato generó un efecto hipotensor menor (\approx 20 mm Hg), que se mantuvo en todas las dosis evaluadas.
- El compuesto Igna 1-oxalato no presentó efecto hipotensor significativo.
- Las DE_{50} obtenidas para los compuestos LQM301, LQM302, LQM304, LQM303, LQM305 y Morfo 2-1 resultaron mayores que las DE_{50} obtenidas para Captopril, Losartán y Omapatrilat.
- El efecto farmacológico de los fármacos antihipertensivos y los compuestos evaluados basándose en su DE_{50} es: Captopril > Losartán > Omapatrilat = LQM303 > LQM304 > Morfo 2-1 > LQM302 = LQM305 > LQM301.

PERSPECTIVAS

Para continuar con la evaluación farmacológica de estos compuestos es necesario realizar pruebas de la actividad hipotensora en el modelo de presión arterial en rata consciente, en aorta de rata para definir sobre que sistema están actuando los compuestos. Así como determinar los efectos adversos y tóxicos de los mismos, pruebas que corresponden a la etapa de investigación preclínica.

Se sugiere realizar un análisis de QSAR para los compuestos LQM301, LQM302, LQM303, LQM304, LQM305 y Morfo 2-1, para determinar cuales son los grupos funcionales implicados en el efecto hipotensor y en base a ello diseñar estructuras más funcionales, con mayor efecto hipotensor y menos efectos tóxicos.

Debido al efecto que presentaron los compuestos LQM303, LQM304, LQM305, Morfo 2-1e Iгна 1-clorhidrato, sobre disminución de la frecuencia cardiaca, es recomendable evaluar la actividad antiarrítmica de éstos.

Si alguno de los compuestos resultara candidato a fármaco antihipertensivo su costo de producción y venta resultaría mucho menor que cualquier fármaco que se importa o maquila en el país. Además de que los compuestos diseñados en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES Cuautitlán, que son diseñados y evaluados en el país, así como en su momento serían evaluados en mexicanos; por lo que serían fármacos adecuados a las necesidades de la población mexicana. De ahí la importancia del desarrollo de nuevas moléculas; ya que la investigación farmacéutica en México es muy escasa, por lo cual investigaciones como esta son un puntero para el desarrollo de la investigación nacional. Sin embargo en nuestro país existen desafíos y obstáculos que se deben reconocer y vencer para dar paso a la investigación y desarrollo.

13. REFERENCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrero C, Gimero G, Liniado G & Mauro V., 2000, Bertolasi, Cardiología 2000, Vol. I y III, Editorial Medica Panamericana, Argentina, pág. 241-246, 2685-2733.
2. Braunwald, Fauci, Kasper, *et al.*, 2002, Harrison, Principios de medicina interna, Vol. I, 15ª ed., McGraw-Hill, México, pág. 1660-1678.
3. Blood & Studdert, 1994, Diccionario de veterinaria, Vol. I, II. Interamericana McGraw-Hill, México, pág. 182, 183, 239, 318, 319, 332.
4. Calderón Vargas M., 2000, Manejo terapéutico en pacientes con hipertensión arterial, UNAM, FESC, México, pág. 7, 15-19, 30-69.
5. Cotran, Kumar, Collins, Robbins, 2000, Patología estructural y funcional, 6ª ed., McGraw-Hill Interamericana, México, pág. 536-540.
6. Crawford & DiMarco, 2002, Cardiología, Vol. I., Elsevier Science Harcourt, España, pág. 3.1- 3.2.9.
7. Enciclopedia Microsoft® Encarta® 2000. © 1993-1999 Microsoft Corporation.
8. Esteller A. & Cordero M., 2002, Fundamentos de Fisiopatología, McGraw-Hill Interamericana, España, pág. 127-142.

9. Foster R. W., 1991, Farmacología Básica, Acriba, España, pág. 406-409.
10. Ganong F. William, 2000, Fisiología médica, 17ª ed., El Manual Moderno, México, pág. 573-712.
11. Gennaro R. Alfonso. 1995, Remington, Farmacia Vol. 1, 19ª ed. Médica Panamericana, Argentina, pág. 41-51.
12. Hardman, Limbird & Gilman, 2002, Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Vol. I, 10ª ed., McGraw-Hill, México, pág. 235-270, 764, 779-792, 881-906.
13. Hernández Matilde S., 1999, Estudio genotóxico de un derivado de la 1-4, dihidropiridina (DHP-4) en cultivo de linfocitos humanos, UNAM, FESC, México, pág. 5 -10.
14. Hickman J & Walker R., 1976, Atlas de cirugía veterinaria, Continental, México, pág. 65-67.
15. Kalant H. & Roschlau W., 2002, Principios de farmacología médica, 6ª ed., Oxford University Press, México, pág. 184-200, 392-398, 433-448, 478-486, 512-524, 932,933.
16. Lara Olguín M., 2003, Determinación de la actividad antihipertensiva de los compuestos dimorfilínicos en el modelo de rata anestesiada, UNAM, FESC, México, pág. 3-5, 30.
17. Lépori Raúl Luis, 2001, Miniatlas, Cardiología, Base de Datos, México, pág. 12, 21.

18. Litter Manuel, 1984, Compendio de Farmacología, 3ª ed., Ateneo, Argentina, pág. 678-715.
19. Márquez Castillo M. C., 1998, Elaboración de un folleto para informar y orientar al paciente con hipertensión arterial, UNAM, FESC, México, pág. 4- 15.
20. Mc Phee S, Lingappa & Ganong, 2003, Fisiopatología médica. Una introducción a la medicina clínica, 48ª ed., El Manual Moderno, México, pág. 324-344.
21. Milera M., 1997, Enciclopedia Autodidacta Siglo XXI, Matemáticas, Euroméxico, España, pág. 126-128.
22. Milera M., 1997, Enciclopedia Autodidacta Siglo XXI, Anatomía Humana, Euroméxico, España, pág. 67-76, 190-200.
23. Opie L. & Gersh B., 2001, Fármacos en cardiología, 5ª ed., McGraw-Hill Interamericana, México, pág. 1-24, 65-76, 106-123, 133-142, 157-60, 166-168, 173-184, 231-269.
24. Parakrama C. & Clive Taylor, 1999, Patología general, 3ª ed., El Manual Moderno, México, pág. 337-341.
25. Pedraza Delgado A., 1995, Determinación del efecto hipotensor de 12 compuestos 1,4 -Dihidropiridínicos, utilizando el modelo de rata anestesiada, UNAM, FESC, México, pág. 7, 12-19.

-
26. Pecina R. Adrián, 2004, Síntesis, caracterización y modelaje molecular de derivados morfólinicos con potencial actividad cardiovascular, UNAM, FESC, México, pág. 8-11, 20-22.
27. Prestado Vázquez G., 1995, Determinación del efecto vasodilatador de derivados 1,4, dihidropiridínicos sobre músculo vascular, UNAM, FESC, México, pág. 1-21.
28. Taylor Robert, 2002, Medicina de la familia, Principios y práctica, 5ª ed., MASSON, España, pág. 664-672.
29. Thema Equipo Editorial, 1997, Enciclopedia Autodidacta Siglo XXI, Anatomía Humana, Ediciones Euroméxico, España, pág. 68-79, 181-200.
30. Tierney, McPhee & Papadakis, 2003, Diagnóstico Clínico y Tratamiento 2003, 38ª ed., El Manual Moderno, México, pág. 450-468.
31. Vera Paredes A., 1998, Estudio comparativo entre inhibidores de la ECA versus antagonistas de los receptores de la angiotensina II, para el tratamiento de la HA, UNAM, FESC, México, pág. 5-12.
32. Wayne W., 2002, Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud, 4ª ed., Limusa Wiley, México, pág. 228-235, 243-245, 295-308, A-39.
33. Wyngaarden, Smith & Bennett. 1994, Cecil, Tratado de medicina interna, Vol. I, 19ª ed., Interamericana McGraw-Hill, México, pág. 178-186.

34. Zamora J., 2004, Determinación del efecto adverso hipotensor de los compuestos antineoplásicos (LQM501, LQM502, LQM503, LQM504, Y LQM505) en rata Wistar, UNAM, FESC, México, pág. 49-116.
35. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM – 030 – SSA2 – 1999, Para la prevención tratamiento y control de la hipertensión arterial.

HEMEROGRÁFICAS

36. Bäcklund T, Palojoki E, Saraste A, Grönholm T, *et al.* Effect of vasopeptidase inhibitor Omapatrilat on cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling in rat myocardial infarction. *Cardiovascular Reseach* 2003; 57 (3): 727-737.
37. Cotas A J. Omapatrilat the story of Overture and Octave. *International Journal of Cardiology* 2002; 86 (1): 1-4.
38. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, Beevers G, De Faire U *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359: 995-1003.
39. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. Las relaciones entre las dosis y los efectos antihipertensivos de cuatro bloqueadores de los receptores AT₁. Diferencias en la potencia y la eficacia. *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301.

40. Ferrario C, Smith R, Brosnihan B, *et al.* Effects of Omapatrilat on the renin-angiotensin system in SALT-sensitive hypertension. *American Journal of Hypertension* 2002; 15 (6): 557-564.
41. Kotis J, Packer M, Black H, Schmieder R, *et al.* Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *American Journal of Hypertension* 2004; 17 (2): 103-11.
42. Lefrandt J, Heitmann J, Sevre K, Castellano M, *et al.* Los efectos de los antagonistas del calcio de las clases dihidropiridinas y fenilalquilaminas sobre la función autónoma en la hipertensión: El estudio VAMPHYRE. *American Journal of Hypertension* 2001; 14: 1083-1089.
43. McClean D, Ikram H, Mehta S, Heywood T, *et al.* Vasopeptidase inhibition with omapatrilat in chronic heart failure: acute and long-term hemodynamic and neurohumoral effects. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39 (12): 2034-2041.
44. Morazo P, Fortepiani L, Ortiz C. Omapatrilat normalizes renal function curve in spontaneously hypertensive rats. *BMC Pharmacology* 2001; 1: 5.
45. Pholtz M, *et al.* Effetti dell'Omapatrilat sull'emodinamica nei pazienti con insufficienza cardiaca. *American Journal Cardiology* 2001; 88: 657-661.

46. Pu Q, Larouche I, Schiffrin E. Effect of dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase inhibition, angiotensin converting enzyme inhibition, or AT₁ antagonism on coronary microvasculature in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension* 2003; 16 (11): 931-937.
47. Volpe M, Junren Z, Maxwell T, Rodríguez A, *et al* . Comparación de los efectos reductores en la Presión Arterial y de la Tolerabilidad de los esquemas basados en Losartán y Amlodipina en Pacientes con Hipertensión Sistólica Aislada. *Clinical Therapeutics* 2003; 25 (3): 1469-1489.
48. Weber M. Vasopeptidase inhibitors. *Lancet* 2001; 358: 1525-1532.
49. Weber M. Emerging treatments for hypertension: potential role for vasopeptidase inhibition. *American Journal of hypertension* 1999; 12 (11): 139-147.
50. Wellington K, Fauduls DM. Valsatan/Hydrochlorotiazide. A review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs* 2002; 62 (13): 1983-2005.

ELECTRÓNICAS

51. <http://www.seattle-pi.com/national/high09.shtml>
52. <http://www.mednet.calindex.htm/card-prev-pulse.htm>
53. <http://www.albmolecular.com/features/tekreps/vol05/n°07.htm>

ANEXO I**BALANCEO y CALIBRACIÓN DEL DIGI-MED**

1. Prender el Digi-med y esperar 15 minutos.
2. Aparece en menú principal
 - run
 - bal
 - cal
 - int
3. Cerrar la válvula delantera a la atmósfera con el catéter.
4. Para comenzar a calibrar apretar botón 2 y aparecerá:
 - ret
 - bal
5. Nuevamente apretar botón 2, la luz se prende y esperar hasta que se apague (si la luz permanece mas de 1 minuto prendida apagar el aparato y comenzar todo el procedimiento) cuando se apague apretar botón 1 y aparece el menú principal.
6. Apretar botón 1 y va a aparecer una cantidad (aceptándose un margen de error de ± 0.2), una vez que aparece, presionar botón 1 y regresar al menú principal.
7. Presione el botón 3 y aparece:
 - ret
 - cal
 - 350
 - 100

8. Conectar la manguera del manómetro y llevar al manómetro a 100 mm Hg en el Digi Med ajustar la cantidad marcada en el manómetro.
9. Presionar el botón 2 y esperar hasta que la luz se apague.
10. Regresar al menú principal oprimiendo el botón 1.
11. Nuevamente apretar botón 1 debe aparecer la cantidad seleccionada en el manómetro (100 mm Hg).
12. Regresar a menú principal oprimiendo botón 1.
13. Conecte el catéter.
14. Comenzar lectura oprimiendo botón 1 Digi-Med.
15. Una vez que aparezca la lectura en el Digi-Med, entrar al programa en la computadora e iniciar .

ANEXO II

ANÁLISIS DE VARIANZA

Para comprobar la significancia de los resultados obtenidos se realizó un análisis estadístico, Análisis de Varianza de dos factores con una sola muestra por grupo.

En este apartado se muestran los datos empleados para la determinación del análisis estadístico, así como los resultados obtenidos del Análisis de Varianza (ANOVA), para los compuestos Morfo 2-1, Igna 1-clorhidrato, Igna 1-oxalato, LQM301, LQM302, LQM303, LQM304 y LQM305, del mismo modo que para los fármacos de referencia Captopril, Losartán y Omapatrilat.

Análisis de varianza

Planteamiento de la hipótesis:

H_0 = Las medias de la Curva Basal son iguales a las medias de la Curva Dosis – Efecto.

H_a = Por lo menos una de las medias de la Curva Basal es diferente a una de las medias de la curva Dosis – Efecto.

Regla de decisión:

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

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

III.1.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al Morfo 2-1

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	101.80	102.60	103.00	101.80	105.70	113.20	101.80
P. EFECTO (mm Hg)	94.40	94.40	96.40	92.80	82.60	49.00	28.60

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	729.900	104.271	17.416
P. EFECTO (mm Hg)	7	538.200	76.886	731.558
0.0001	2	196.200	98.100	27.380
0.001	2	197.000	98.500	33.620
0.01	2	199.400	99.700	21.780
0.1	2	194.600	97.300	40.500
1.0	2	188.300	94.150	266.805
3.1	2	162.200	81.100	2060.820
10	2	130.400	65.200	2679.120

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2624.920714	1	2624.920714	6.28697351	0.04606588	5.987374152
Columnas	1988.738571	6	331.4564286	0.79387456	0.60677914	4.283862154
Error	2505.104286	6	417.517381			
Total	7118.763571	13				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	110.40	110.60	109.00	109.80	115.70	122.00	110.40
P. EFECTO (mm Hg)	103.20	102.20	104.20	102.00	93.90	64.20	42.00

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>
P. BASAL (mm Hg)	7	787.900	112.557	22.073
P. EFECTO (mm Hg)	7	611.700	87.386	600.955
0.0001	2	213.600	106.800	25.920
0.001	2	212.800	106.400	35.280
0.01	2	213.200	106.600	11.520
0.1	2	211.800	105.900	30.420
1.0	2	209.600	104.800	237.620
3.1	2	186.200	93.100	1670.420
10	2	152.400	76.200	2339.280

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	2217.602857	1	2217.602857	6.23840054	0.04667457	5.987374152
Columnas	1605.308571	6	267.5514286	0.7526564	0.63055849	4.283862154
Error	2132.857143	6	355.4761905			
Total	5955.768571	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	92.80	93.60	94.20	93.20	95.00	103.40	92.80
P. EFECTO (mm Hg)	86.20	85.40	87.20	83.00	71.60	37.20	20.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	665.000	95.000	14.347
P. EFECTO (mm Hg)	7	471.000	67.286	741.905
0.0001	2	179.000	89.500	21.780
0.001	2	179.000	89.500	33.620
0.01	2	181.400	90.700	24.500
0.1	2	176.200	88.100	52.020
1.0	2	166.600	83.300	273.780
3.1	2	140.600	70.300	2191.220
10	2	113.200	56.600	2620.880

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2688.285714	1	2688.285714	6.37660533	0.04497052	5.987374152
Columnas	2007.994286	6	334.6657143	0.79382603	0.60680668	4.283862154
Error	2529.514286	6	421.5857143			
Total	7225.794286	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	357.60	357.60	357.60	357.60	357.60	357.60	357.60
P. EFECTO (mm Hg)	294.40	340.60	340.00	313.40	327.40	253.00	209.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2503.200	357.600	1.94026E-11
P. EFECTO (mm Hg)	7	2078.600	296.943	2414.943
0.0001	2	652.000	326.000	1997.120
0.001	2	698.200	349.100	144.500
0.01	2	697.600	348.800	154.880
0.1	2	671.000	335.500	976.820
1.0	2	685.000	342.500	456.020
3.1	2	610.600	305.300	5470.580
10	2	567.400	283.700	10922.420

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	12877.51143	1	12877.51143	10.66485809	0.01712593	5.987374152
Columnas	7244.828571	6	1207.471429	1	0.5	4.283862154
Error	7244.828571	6	1207.471429			
Total	27367.16857	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

III.2.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al

Ibuprofeno 1-clorhidrato

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	93.00	102.00	100.20	102.60	103.60	103.00	104.20
P. EFECTO (mm Hg)	98.40	98.80	97.20	99.80	100.00	103.00	93.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	708.600	101.229	14.806
P. EFECTO (mm Hg)	7	691.000	98.714	7.958
0.0001	2	191.400	95.700	14.580
0.001	2	200.800	100.400	5.120
0.01	2	197.400	98.700	4.500
0.1	2	202.400	101.200	3.920
1.0	2	203.600	101.800	6.480
3.1	2	206.000	103.000	0.000
10	2	198.000	99.000	54.080

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	22.12571429	1	22.12571429	1.99467674	0.20755856	5.987374152
Columnas	70.02857143	6	11.67142857	1.05220228	0.47616291	4.283862154
Error	66.55428571	6	11.09238095			
Total	158.7085714	13				

Como $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	118.60	118.60	118.60	118.60	118.60	118.60	118.60
P. EFECTO (mm Hg)	104.20	105.20	103.80	105.60	107.10	111.60	103.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	830.200	118.600	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	740.900	105.843	8.006
0.0001	2	222.800	111.400	103.680
0.001	2	223.800	111.900	89.780
0.01	2	222.400	111.200	109.520
0.1	2	224.200	112.100	84.500
1.0	2	225.700	112.850	66.125
3.1	2	230.200	115.100	24.500
10	2	222.000	111.000	115.520

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	569.6064286	1	569.6064286	142.291501	2.1021E-05	5.987374152
Columnas	24.01857143	6	4.003095238	1	0.5	4.283862154
Error	24.01857143	6	4.003095238			
Total	617.6435714	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	106.20	106.20	106.20	106.20	106.20	106.20	106.20
P. EFECTO (mm Hg)	91.80	92.20	90.60	86.80	92.20	94.00	85.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	743.400	106.200	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	633.000	90.429	9.899
0.0001	2	198.000	99.000	103.680
0.001	2	198.400	99.200	98.000
0.01	2	196.800	98.400	121.680
0.1	2	193.000	96.500	188.180
1.0	2	198.400	99.200	98.000
3.1	2	200.200	100.100	74.420
10	2	191.600	95.800	216.320

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	870.5828571	1	870.5828571	175.892246	1.1358E-05	5.987374152
Columnas	29.69714286	6	4.94952381	1	0.5	4.283862154
Error	29.69714286	6	4.94952381			
Total	929.9771429	13				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	342.00	342.00	342.00	342.00	342.00	342.00	342.00
P. EFECTO (mm Hg)	322.20	263.40	262.00	266.80	290.80	324.60	330.00

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2394.000	342.000	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	2059.800	294.257	956.263
0.0001	2	664.200	332.100	196.020
0.001	2	605.400	302.700	3088.980
0.01	2	604.000	302.000	3200.000
0.1	2	608.800	304.400	2827.520
1.0	2	632.800	316.400	1310.720
3.1	2	666.600	333.300	151.380
10	2	672.000	336.000	72.000

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	7977.831429	1	7977.831429	16.6854362	0.00646716	5.987374152
Columnas	2868.788571	6	478.1314286	1	0.5	4.283862154
Error	2868.788571	6	478.1314286			
Total	13715.40857	13				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

III.3.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al Igna 1-oxalato

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	112.00	112.00	112.00	112.00	118.38	126.00	120.00
P. EFECTO (mm Hg)	102.00	106.40	100.60	96.00	107.75	114.00	16.33

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	812.375	116.054	30.937
P. EFECTO (mm Hg)	7	643.083	91.869	1142.451
0.0001	2	214.000	107.000	50.000
0.001	2	218.400	109.200	15.680
0.01	2	212.600	106.300	64.980
0.1	2	208.000	104.000	128.000
1.0	2	226.125	113.063	56.445
3.1	2	240.000	120.000	72.000
10	2	136.333	68.167	5373.389

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2047.119172	1	2047.119172	3.30769581	0.11883297	5.987374152
Columnas	3326.952411	6	554.4920685	0.89593763	0.55135333	4.283862154
Error	3713.37503	6	618.8958383			
Total	9087.446612	13				

Como $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	119.80	119.80	119.80	119.80	126.86	138.33	131.67
P. EFECTO (mm Hg)	110.60	114.60	110.60	103.40	116.37	124.00	19.00

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>
P. BASAL (mm Hg)	7	876.060	125.151	55.814
P. EFECTO (mm Hg)	7	698.570	99.796	1309.021
0.0001	2	230.400	115.200	42.320
0.001	2	234.400	117.200	13.520
0.01	2	230.400	115.200	42.320
0.1	2	223.200	111.600	134.480
1.0	2	243.230	121.615	55.020
3.1	2	262.333	131.167	102.722
10	2	150.667	75.333	6346.889

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	2250.192864	1	2250.192864	3.00889717	0.13350014	5.987374152
Columnas	3700.727783	6	616.7879638	0.82475222	0.58948466	4.283862154
Error	4487.078297	6	747.8463828			
Total	10437.99894	13				

Como $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	104.20	104.20	104.20	104.20	109.00	115.00	113.33
P. EFECTO (mm Hg)	94.40	98.20	92.00	89.40	100.62	105.67	14.67

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>
P. BASAL (mm Hg)	7	754.133	107.733	22.618
P. EFECTO (mm Hg)	7	594.953	84.993	991.472
0.0001	2	198.600	99.300	48.020
0.001	2	202.400	101.200	18.000
0.01	2	196.200	98.100	74.420
0.1	2	193.600	96.800	109.520
1.0	2	209.620	104.810	35.112
3.1	2	220.667	110.333	43.556
10	2	128.000	64.000	4867.556

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1809.8766	1	1809.8766	3.20681513	0.12352313	5.987374152
Columnas	2698.232933	6	449.7054889	0.79680701	0.60511735	4.283862154
Error	3386.306711	6	564.3844519			
Total	7894.416244	13				

Como $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	317.80	352.80	341.60	334.00	338.25	346.33	321.67
P. EFECTO (mm Hg)	231.20	342.40	221.40	327.00	302.87	315.33	227.00

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2352.450	336.064	161.016
P. EFECTO (mm Hg)	7	1967.203	281.029	2748.538
0.0001	2	549.000	274.500	3749.780
0.001	2	695.200	347.600	54.080
0.01	2	563.000	281.500	7224.020
0.1	2	661.000	330.500	24.500
1.0	2	641.120	320.560	625.872
3.1	2	661.667	330.833	480.500
10	2	548.667	274.333	4480.889

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	10601.07101	1	10601.07101	5.5333589	0.01756491	5.987374152
Columnas	11418.75449	6	1903.125748	1.89096994	0.2288452	4.283862154
Error	6038.570076	6	1006.428346			
Total	28058.39558	13				

Como $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Frecuencia Cardiaca

III.4.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al LQM301

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	100.40	103.00	104.40	105.40	110.20	113.00	113.20
P. EFECTO (mm Hg)	96.60	100.00	101.00	103.00	96.20	77.80	58.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	749.600	107.086	25.585
P. EFECTO (mm Hg)	7	633.400	90.486	265.438
0.0001	2	197.000	98.500	7.220
0.001	2	203.000	101.500	4.500
0.01	2	205.400	102.700	5.780
0.1	2	208.400	104.200	2.880
1.0	2	206.400	103.200	98.000
3.1	2	190.800	95.400	619.520
10	2	172.000	86.000	1479.680

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	964.46	1	964.46	6.61788177	0.07521773	5.987374152
Columnas	493.0171429	6	82.16952381	0.39343171	0.85947551	4.283862154
Error	1253.12	6	208.8533333			
Total	2710.597143	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	108.00	110.40	111.40	112.60	119.40	122.80	122.40
P. EFECTO (mm Hg)	105.20	107.80	108.80	110.40	107.00	91.80	76.60

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	807.000	115.286	37.211
P. EFECTO (mm Hg)	7	707.600	101.086	154.838
0.0001	2	213.200	106.600	3.920
0.001	2	218.200	109.100	3.380
0.01	2	220.200	110.100	3.380
0.1	2	223.000	111.500	2.420
1.0	2	226.400	113.200	76.880
3.1	2	214.600	107.300	480.500
10	2	199.000	99.500	1048.820

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	705.74	1	705.74	6.63509786	0.07480338	5.987374152
Columnas	238.7371429	6	39.78952381	0.26132618	0.9364142	4.283862154
Error	913.56	6	152.26			
Total	1858.037143	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	91.80	95.20	95.20	96.60	100.10	102.40	102.60
P. EFECTO (mm Hg)	88.20	91.60	92.00	94.20	86.60	66.40	46.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	683.900	97.700	16.730
P. EFECTO (mm Hg)	7	565.200	80.743	319.090
0.0001	2	180.000	90.000	6.480
0.001	2	186.800	93.400	6.480
0.01	2	187.200	93.600	5.120
0.1	2	190.800	95.400	2.880
1.0	2	186.700	93.350	91.125
3.1	2	168.800	84.400	648.000
10	2	148.800	74.400	1590.480

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1006.406429	1	1006.406429	7.49235581	0.07833561	5.987374152
Columnas	670.7585714	6	111.7930952	0.49901744	0.79077041	4.283862154
Error	1344.158571	6	224.0264286			
Total	3021.323571	13				

Como $F_{em} > F_{tab}$: Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	319.80	319.80	319.80	319.80	348.70	372.00	386.20
P. EFECTO (mm Hg)	292.80	301.20	300.60	320.80	331.80	340.00	327.00

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2386.100	340.871	810.162
P. EFECTO (mm Hg)	7	2214.200	316.314	327.238
0.0001	2	612.600	306.300	364.500
0.001	2	621.000	310.500	172.980
0.01	2	620.400	310.200	184.320
0.1	2	640.600	320.300	0.500
1.0	2	680.500	340.250	142.805
3.1	2	712.000	356.000	512.000
10	2	713.200	356.600	1752.320

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2110.686429	1	2110.686429	5.4311761	0.01243102	5.987374152
Columnas	5805.664286	6	967.6107143	5.6988755	0.02626154	4.283862154
Error	1018.738571	6	169.7897619			
Total	8935.089286	13				

Como $F_{sup} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

III.5.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al LQM302

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	104.00	104.20	104.20	107.60	110.10	103.40	104.00
P. EFECTO (mm Hg)	102.40	99.80	102.40	101.80	87.90	83.00	57.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	737.500	105.357	6.286
P. EFECTO (mm Hg)	7	635.100	90.729	271.556
0.0001	2	206.400	103.200	1.280
0.001	2	204.000	102.000	9.680
0.01	2	206.600	103.300	1.620
0.1	2	209.400	104.700	16.820
1.0	2	198.000	99.000	246.420
3.1	2	186.400	93.200	208.080
10	2	161.800	80.900	1067.220

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	748.9828571	1	748.9828571	7.602405	0.05575313	5.987374152
Columnas	864.9142857	6	144.152381	1.07826236	0.46472937	4.283862154
Error	802.1371429	6	133.6895238			
Total	2416.034286	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	109.20	109.60	109.60	113.60	120.10	115.80	115.40
P. EFECTO (mm Hg)	109.40	105.60	106.20	108.20	99.40	101.20	78.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	793.300	113.329	16.862
P. EFECTO (mm Hg)	7	708.200	101.171	115.472
0.0001	2	218.600	109.300	0.020
0.001	2	215.200	107.600	8.000
0.01	2	215.800	107.900	5.780
0.1	2	221.800	110.900	14.580
1.0	2	219.500	109.750	214.245
3.1	2	217.000	108.500	106.580
10	2	193.600	96.800	691.920

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	517.2864286	1	517.2864286	6.92495234	0.05087648	5.987374152
Columnas	270.17	6	45.02833333	0.51575049	0.779755	4.283862154
Error	523.8385714	6	87.30642857			
Total	1311.295	13				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	97.00	97.00	97.00	100.20	99.40	97.00	97.00
P. EFECTO (mm Hg)	96.00	93.00	98.00	95.80	77.60	69.60	47.60

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	684.600	97.800	1.920
P. EFECTO (mm Hg)	7	577.600	82.514	353.011
0.0001	2	193.000	96.500	0.500
0.001	2	190.000	95.000	8.000
0.01	2	195.000	97.500	0.500
0.1	2	196.000	98.000	9.680
1.0	2	177.000	88.500	237.620
3.1	2	166.600	83.300	375.380
10	2	144.600	72.300	1220.180

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	817.7857143	1	817.7857143	6.74503075	0.07222952	5.987374152
Columnas	1095.514286	6	182.5857143	1.05941546	0.47296753	4.283862154
Error	1034.074286	6	172.3457143			
Total	2947.374286	13				

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	341.80	341.80	341.80	341.80	341.80	341.80	341.80
P. EFECTO (mm Hg)	336.40	305.20	248.80	306.80	327.80	322.80	295.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2392.600	341.800	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	2143.600	306.229	843.072
0.0001	2	678.200	339.100	14.580
0.001	2	647.000	323.500	669.780
0.01	2	590.600	295.300	4324.500
0.1	2	648.600	324.300	612.500
1.0	2	669.600	334.800	98.000
3.1	2	664.600	332.300	180.500
10	2	637.600	318.800	1058.000

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	4428.642857	1	4428.642857	5.5059612	0.01765827	5.987374152
Columnas	2529.217143	6	421.5361905	1	0.5	4.283862154
Error	2529.217143	6	421.5361905			
Total	9487.077143	13				

Como $F_{exp} < F_{tab}$; Se acepta H_0 para Frecuencia Cardiaca

III.6.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al LQM303

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	80.20	88.80	84.60	89.60	95.40	99.60	90.20
P. EFECTO (mm Hg)	63.80	76.40	73.40	72.40	50.60	42.40	45.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	628.400	89.771	41.299
P. EFECTO (mm Hg)	7	424.200	60.600	205.227
0.0001	2	144.000	72.000	134.480
0.001	2	165.200	82.600	76.880
0.01	2	158.000	79.000	62.720
0.1	2	162.000	81.000	147.920
1.0	2	146.000	73.000	1003.520
3.1	2	142.000	71.000	1635.920
10	2	135.400	67.700	1012.500

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2978.402857	1	2978.402857	16.3120139	0.00681187	5.987374152
Columnas	383.6171429	6	63.93619048	0.35016352	0.88637939	4.283862154
Error	1095.537143	6	182.5895238			
Total	4457.557143	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	97.60	105.00	102.80	107.00	107.70	107.80	99.20
P. EFECTO (mm Hg)	85.60	94.80	95.80	95.80	70.40	58.20	64.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	727.100	103.871	17.242
P. EFECTO (mm Hg)	7	564.800	80.686	260.571
0.0001	2	183.200	91.600	72.000
0.001	2	199.800	99.900	52.020
0.01	2	198.600	99.300	24.500
0.1	2	202.800	101.400	62.720
1.0	2	178.100	89.050	695.645
3.1	2	166.000	83.000	1230.080
10	2	163.400	81.700	612.500

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	1881.520714	1	1881.520714	13.0067384	0.01127838	5.987374152
Columnas	798.9385714	6	133.1564286	0.92049523	0.53876636	4.283862154
Error	867.9442857	6	144.657381			
Total	3548.403571	13				

Como $F_{\text{exto}} > F_{\text{lab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	66.00	74.20	69.60	74.00	83.40	89.60	80.60
P. EFECTO (mm Hg)	48.20	61.00	57.00	56.80	36.30	31.00	36.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	537.400	76.771	67.486
P. EFECTO (mm Hg)	7	327.100	46.729	144.582
0.0001	2	114.200	57.100	158.420
0.001	2	135.200	67.600	87.120
0.01	2	126.600	63.300	79.380
0.1	2	130.800	65.400	147.920
1.0	2	119.700	59.850	1109.205
3.1	2	120.600	60.300	1716.980
10	2	117.400	58.700	959.220

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	3159.006429	1	3159.006429	17.2428798	0.00599464	5.987374152
Columnas	173.17	6	28.86166667	0.15753632	0.97965793	4.283862154
Error	1099.238571	6	183.2064286			
Total	4431.415	13				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	306.60	306.60	306.60	306.60	306.60	306.60	306.60
P. EFECTO (mm Hg)	283.00	299.00	295.60	293.60	211.60	149.00	138.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2146.200	306.600	3.88051E-11
P. EFECTO (mm Hg)	7	1670.200	238.600	5115.120
0.0001	2	589.600	294.800	278.480
0.001	2	605.600	302.800	28.880
0.01	2	602.200	301.100	60.500
0.1	2	600.200	300.100	84.500
1.0	2	518.200	259.100	4512.500
3.1	2	455.600	227.800	12418.880
10	2	445.000	222.500	14145.620

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	16184	1	16184	6.327906286	0.04556124	5.987374152
Columnas	15345.36	6	2557.56	1	0.5	4.283862154
Error	15345.36	6	2557.56			
Total	46874.72	13				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

III.7.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al LQM304

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	102.20	102.20	102.20	102.20	102.20	102.20	102.20
P. EFECTO (mm Hg)	97.80	100.00	101.00	99.60	80.50	79.00	74.00

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	715.400	102.200	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	631.900	90.271	140.122
0.0001	2	200.000	100.000	9.680
0.001	2	202.200	101.100	2.420
0.01	2	203.200	101.600	0.720
0.1	2	201.800	100.900	3.380
1.0	2	182.700	91.350	235.445
3.1	2	181.200	90.600	269.120
10	2	176.200	88.100	397.620

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	498.0178571	1	498.0178571	7.10832707	0.03721753	5.987374152
Columnas	420.3671429	6	70.06119048	1	0.5	4.283862154
Error	420.3671429	6	70.06119048			
Total	1338.752143	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	112.40	112.40	112.40	112.40	112.40	112.40	112.40
P. EFECTO (mm Hg)	108.00	110.00	111.40	109.60	91.40	89.20	86.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	786.800	112.400	4.85064E-12
P. EFECTO (mm Hg)	7	705.800	100.829	127.059
0.0001	2	220.400	110.200	9.680
0.001	2	222.400	111.200	2.880
0.01	2	223.800	111.900	0.500
0.1	2	222.000	111.000	3.920
1.0	2	203.800	101.900	220.500
3.1	2	201.600	100.800	269.120
10	2	198.600	99.300	343.220

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	468.6428571	1	468.6428571	7.376772704	0.03482631	5.987374152
Columnas	381.1771429	6	63.52952381	1	0.5	4.283862154
Error	381.1771429	6	63.52952381			
Total	1230.997143	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	91.20	93.40	94.20	93.40	91.20	91.20	91.20
P. EFECTO (mm Hg)	87.40	89.60	90.80	87.80	69.80	68.00	61.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	645.800	92.257	1.810
P. EFECTO (mm Hg)	7	554.800	79.257	152.423
0.0001	2	178.600	89.300	7.220
0.001	2	183.000	91.500	7.220
0.01	2	185.000	92.500	5.780
0.1	2	181.200	90.600	15.680
1.0	2	161.000	80.500	228.980
3.1	2	159.200	79.600	269.120
10	2	152.600	76.300	444.020

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	591.5	1	591.5	9.18193108	0.02309286	5.987374152
Columnas	538.8742857	6	89.81238095	1.39416922	0.34841908	4.283862154
Error	386.52	6	64.42			
Total	1516.894286	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	344.00	344.00	344.00	344.00	344.00	344.00	344.00
P. EFECTO (mm Hg)	338.00	327.60	320.00	300.60	239.90	205.20	188.00

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2408.000	344.000	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	1919.300	274.186	3847.421
0.0001	2	682.000	341.000	18.000
0.001	2	671.600	335.800	134.480
0.01	2	664.000	332.000	288.000
0.1	2	644.600	322.300	941.780
1.0	2	583.900	291.950	5418.405
3.1	2	549.200	274.600	9632.720
10	2	532.000	266.000	12168.000

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	17059.12071	1	17059.12071	8.86782019	0.02470401	5.987374152
Columnas	11542.26429	6	1923.710714	1	0.5	4.283862154
Error	11542.26429	6	1923.710714			
Total	40143.64929	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Frecuencia Cardiaca

III.8.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al LQM305

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	105.60	104.80	105.40	107.80	107.30	105.60	105.60
P. EFECTO (mm Hg)	98.40	106.00	102.80	105.00	85.60	78.80	58.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	742.100	106.014	1.201
P. EFECTO (mm Hg)	7	634.800	90.686	311.358
0.0001	2	204.000	102.000	25.920
0.001	2	210.800	105.400	0.720
0.01	2	208.200	104.100	3.380
0.1	2	212.800	106.400	3.920
1.0	2	192.900	96.450	235.445
3.1	2	184.400	92.200	359.120
10	2	163.800	81.900	1123.380

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	822.3778571	1	822.3778571	6.30847684	0.06076529	5.987374152
Columnas	945.85	6	157.6416667	1.01758228	0.49183054	4.283862154
Error	929.5071429	6	154.9178571			
Total	2697.735	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	109.40	111.80	111.20	115.40	115.60	108.60	109.40
P. EFECTO (mm Hg)	105.00	114.80	110.00	113.00	97.40	91.40	73.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	781.400	111.629	8.219
P. EFECTO (mm Hg)	7	705.000	100.714	216.291
0.0001	2	214.400	107.200	9.680
0.001	2	226.600	113.300	4.500
0.01	2	221.200	110.600	0.720
0.1	2	228.400	114.200	2.880
1.0	2	213.000	106.500	165.620
3.1	2	200.000	100.000	147.920
10	2	182.800	91.400	648.000

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	416.9257143	1	416.9257143	6.44804357	0.07947836	5.987374152
Columnas	784.6685714	6	130.7780952	1.39522856	0.34809128	4.283862154
Error	562.3942857	6	93.73238095			
Total	1763.988571	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	98.40	98.40	98.40	98.40	98.40	98.40	98.40
P. EFECTO (mm Hg)	87.40	97.40	94.60	95.00	76.20	68.60	44.60

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	688.800	98.400	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	563.800	80.543	365.196
0.0001	2	185.800	92.900	60.500
0.001	2	195.800	97.900	0.500
0.01	2	193.000	96.500	7.220
0.1	2	193.400	96.700	5.780
1.0	2	174.600	87.300	246.420
3.1	2	167.000	83.500	444.020
10	2	143.000	71.500	1447.220

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1116.071429	1	1116.071429	6.11217454	0.04830807	5.987374152
Columnas	1095.588571	6	182.5980952	1	0.5	4.283862154
Error	1095.588571	6	182.5980952			
Total	3307.248571	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	363.20	363.20	363.20	363.20	363.20	363.20	363.20
P. EFECTO (mm Hg)	353.40	342.40	345.40	307.00	275.20	245.00	181.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2542.400	363.200	3.88051E-11
P. EFECTO (mm Hg)	7	2049.600	292.800	4025.013
0.0001	2	716.600	358.300	48.020
0.001	2	705.600	352.800	216.320
0.01	2	708.600	354.300	158.420
0.1	2	670.200	335.100	1579.220
1.0	2	638.400	319.200	3872.000
3.1	2	608.200	304.100	6985.620
10	2	544.400	272.200	16562.000

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	17346.56	1	17346.56	8.619380143	0.02608698	5.987374152
Columnas	12075.04	6	2012.506667	1	0.5	4.283862154
Error	12075.04	6	2012.506667			
Total	41496.64	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Frecuencia Cardíaca

III.9.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al Captopril

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
P. BASAL (mm Hg)	89.60	85.20	85.40	70.00	71.40
P. EFECTO (mm Hg)	74.40	70.20	57.40	52.80	48.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	5	401.600	80.320	80.452
P. EFECTO (mm Hg)	5	303.200	60.640	125.628
0.0001	2	164.000	82.000	115.520
0.001	2	155.400	77.700	112.500
0.01	2	142.800	71.400	392.000
0.1	2	122.800	61.400	147.920
1.0	2	119.800	59.900	264.500

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	968.256	1	968.256	60.3425153	0.00148042	7.708649719
Columnas	760.136	4	190.034	11.8430762	0.01724381	6.388233942
Error	64.184	4	16.046			
Total	1792.576	9				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
P. BASAL (mm Hg)	96.60	92.80	92.80	78.20	79.60
P. EFECTO (mm Hg)	79.40	79.20	67.80	64.20	60.00

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>
P. BASAL (mm Hg)	5	440.000	88.000	71.660
P. EFECTO (mm Hg)	5	350.600	70.120	77.852
0.0001	2	176.000	88.000	147.920
0.001	2	172.000	86.000	92.480
0.01	2	160.600	80.300	312.500
0.1	2	142.400	71.200	98.000
1.0	2	139.600	69.800	192.080

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	799.236	1	799.236	73.0830285	0.00102779	7.708649719
Columnas	554.304	4	138.576	12.6715435	0.01526774	6.388233942
Error	43.744	4	10.936			
Total	1397.284	9				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
P. BASAL (mm Hg)	81.60	77.40	77.20	61.20	63.00
P. EFECTO (mm Hg)	66.80	61.80	48.00	43.00	39.00

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>
P. BASAL (mm Hg)	5	360.400	72.080	86.492
P. EFECTO (mm Hg)	5	258.600	51.720	145.172
0.0001	2	148.400	74.200	109.520
0.001	2	139.200	69.600	121.680
0.01	2	125.200	62.600	426.320
0.1	2	104.200	52.100	165.620
1.0	2	102.000	51.000	288.000

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1036.324	1	1036.324	55.40654405	0.0017398	7.708649719
Columnas	851.84	4	212.96	11.38579983	0.0185031	6.388233942
Error	74.816	4	18.704			
Total	1962.98	9				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA					
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
P. BASAL (mm Hg)	293.60	298.40	296.20	290.00	298.40
P. EFECTO (mm Hg)	317.60	283.60	278.60	283.40	281.60

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	5	1476.600	295.320	12.752
P. EFECTO (mm Hg)	5	1444.800	288.960	260.348
0.0001	2	611.200	305.600	288.000
0.001	2	582.000	291.000	109.520
0.01	2	574.800	287.400	154.880
0.1	2	573.400	286.700	21.780
1.0	2	580.000	290.000	141.120

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	101.124	1	101.124	0.65859949	0.46258408	7.708649719
Columnas	478.224	4	119.556	0.77864326	0.59285754	6.388233942
Error	614.176	4	153.544			
Total	1193.524	9				

Como $F_{\text{exo}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Frecuencia cardiaca

III.10.- análisis estadístico para la determinación de ANOVA al Losartán

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	105.29	104.54	102.46	99.79	98.17	104.60	98.80
P. EFECTO (mm Hg)	101.63	98.33	95.13	86.83	79.24	94.40	74.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	713.653	101.950	9.006
P. EFECTO (mm Hg)	7	630.357	90.051	101.173
0.0001	2	206.917	103.458	6.722
0.001	2	202.875	101.438	19.272
0.01	2	197.583	98.792	26.889
0.1	2	186.625	93.313	83.959
1.0	2	177.410	88.705	179.172
3.1	2	199.000	99.500	52.020
10	2	173.600	86.800	288.000

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	495.5953341	1	495.5953341	18.5339575	0.00506442	5.987374152
Columnas	500.6324456	6	83.43874094	3.12038869	0.09596224	4.283862154
Error	160.4391298	6	26.73985496			
Total	1156.66691	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	116.00	114.50	112.79	110.29	108.21	111.00	104.60
P. EFECTO (mm Hg)	112.67	109.21	106.21	97.83	91.17	100.80	83.60

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	777.390	111.056	14.950
P. EFECTO (mm Hg)	7	701.489	100.213	105.948
0.0001	2	228.667	114.333	5.556
0.001	2	223.708	111.854	14.001
0.01	2	219.000	109.500	21.670
0.1	2	208.125	104.063	77.605
1.0	2	199.379	99.690	145.087
3.1	2	211.800	105.900	52.020
10	2	188.200	94.100	220.500

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	411.4990787	1	411.4990787	19.7615024	0.0043506	5.987374152
Columnas	600.4473012	6	100.0745502	4.80590009	0.03880483	4.283862154
Error	124.9396137	6	20.82326895			
Total	1136.885994	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	93.17	92.63	90.25	87.96	86.59	96.00	90.20
P. EFECTO (mm Hg)	89.29	87.46	83.17	75.00	67.59	85.60	67.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	636.786	90.969	10.377
P. EFECTO (mm Hg)	7	555.303	79.329	87.190
0.0001	2	182.458	91.229	7.508
0.001	2	180.083	90.042	13.347
0.01	2	173.417	86.708	25.087
0.1	2	162.958	81.479	83.959
1.0	2	154.172	77.086	180.500
3.1	2	181.600	90.800	54.080
10	2	157.400	78.700	264.500

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	474.2524008	1	474.2524008	18.3903535	0.0051579	5.987374152
Columnas	430.6759129	6	71.77931882	2.78342723	0.11918087	4.283862154
Error	154.7286409	6	25.78810681			
Total	1059.656955	13				

Como $F_{\text{exo}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	319.08	317.38	318.83	317.71	330.65	381.60	363.80
P. EFECTO (mm Hg)	301.92	309.21	304.08	294.00	306.82	311.40	373.60

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2349.050	335.579	690.321
P. EFECTO (mm Hg)	7	2201.030	314.433	712.740
0.0001	2	621.000	310.500	147.347
0.001	2	626.583	313.292	33.347
0.01	2	622.917	311.458	108.781
0.1	2	611.708	305.854	281.043
1.0	2	637.472	318.736	283.887
3.1	2	693.000	346.500	2464.020
10	2	737.400	368.700	48.020

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1564.987266	1	1564.987266	5.21240288	0.06253585	5.987374152
Columnas	6616.90441	6	1102.817402	3.67308331	0.06923	4.283862154
Error	1801.457755	6	300.2429592			
Total	9983.349431	13				

Como $F_{\text{exo}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Frecuencia Cardiaca

III.11.- Análisis estadístico para la determinación de ANOVA al Omapatrilat

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN MEDIA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	107.22	107.22	107.89	107.89	107.89	107.89	107.89
P. EFECTO (mm Hg)	97.33	99.61	91.33	88.33	81.61	95.40	93.20

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	753.889	107.698	0.106
P. EFECTO (mm Hg)	7	646.820	92.403	36.684
0.0001	2	204.556	102.278	48.895
0.001	2	206.833	103.417	28.965
0.01	2	199.222	99.611	137.043
0.1	2	196.222	98.111	191.210
1.0	2	189.498	94.749	345.324
3.1	2	203.289	101.644	77.986
10	2	201.089	100.544	107.882

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	818.8420248	1	818.8420248	41.473372	0.00066328	5.987374152
Columnas	102.2777619	6	17.04629365	0.86337444	0.56849301	4.283862154
Error	118.462809	6	19.74380151			
Total	1039.582596	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Media

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN SISTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	116.39	116.39	116.39	116.39	116.39	116.39	116.39
P. EFECTO (mm Hg)	105.33	107.28	98.33	96.72	89.22	99.80	98.80

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	814.722	116.389	0.000
P. EFECTO (mm Hg)	7	695.484	99.355	34.961
0.0001	2	221.722	110.861	61.113
0.001	2	223.667	111.833	41.506
0.01	2	214.722	107.361	163.002
0.1	2	213.111	106.556	193.389
1.0	2	205.606	102.803	369.145
3.1	2	216.189	108.094	137.596
10	2	215.189	107.594	154.685

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	1015.552844	1	1015.552844	58.0970585	0.00026586	5.987374152
Columnas	104.8816794	6	17.48027989	1	0.5	4.283862154
Error	104.8816794	6	17.48027989			
Total	1225.316203	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Sistólica

DATOS PARA ANALIZAR LA PRESIÓN DIASTÓLICA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	97.44	97.44	99.06	97.44	97.44	98.40	97.44
P. EFECTO (mm Hg)	88.78	90.89	83.56	80.00	73.43	88.40	86.40

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
P. BASAL (mm Hg)	7	684.664	97.809	0.430
P. EFECTO (mm Hg)	7	591.457	84.494	36.920
0.0001	2	186.222	93.111	37.556
0.001	2	188.333	94.167	21.488
0.01	2	182.611	91.306	120.125
0.1	2	177.440	88.720	152.077
1.0	2	170.875	85.437	288.125
3.1	2	186.800	93.400	50.000
10	2	183.840	91.920	60.941

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	620.5447714	1	620.5447714	33.9199705	0.00112687	5.987374152
Columnas	114.3292276	6	19.05487126	1.04156977	0.48091621	4.283862154
Error	109.7662695	6	18.29437825			
Total	844.6402684	13				

Como $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$; Se rechaza H_0 para Presión Diastólica

DATOS PARA ANALIZAR LA FRECUENCIA CARDIACA							
DOSIS (mg/Kg)	0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0	3.1	10.0
P. BASAL (mm Hg)	320.94	320.94	320.94	330.11	321.17	414.00	415.40
P. EFECTO (mm Hg)	275.50	302.22	305.39	306.67	311.17	413.20	411.00

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo				
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
P. BASAL (mm Hg)	7	2443.518	349.074	2021.058
P. EFECTO (mm Hg)	7	2325.152	332.165	3116.145
0.0001	2	596.444	298.222	1032.599
0.001	2	623.167	311.583	175.261
0.01	2	626.333	313.167	120.988
0.1	2	636.778	318.389	274.821
1.0	2	632.348	316.174	50
3.1	2	827.2	413.6	0.32
10	2	826.4	413.2	9.68

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1000.761984	1	1000.761984	5.05795069	0.023711428	5.987374152
Columnas	30160.3107	6	5026.718449	45.4970998	9.62954E-05	4.283862154
Error	662.9062257	6	110.484371			
Total	31823.97891	13				

Como $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$; Se acepta H_0 para Frecuencia Cardiaca