



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**EFFECTO DE LOS COMPUESTOS MORFOLÍNICOS Y
TIOMORFOLÍNICOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA Y EL
INTERVALO P-R EN RATA ANESTESIADA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

RAÚL ALVAREZ PÉREZ

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



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A mis padres

GRACIAS por apoyarme y estar siempre a mi lado, los quiero mucho.

A mis Hermanos

Paty, Kari y Jorge que me alentaron con su cariño, los quiero.

A Lupita

Por animarme con amor y cariño,
Gracias Mi amor.

A mi Madrina[†]

Un ejemplo a seguir de lucha y esfuerzo, te quiero mucho.

A mi futura familia

A quienes algún día mostraré este trabajo, que fue hecho para ustedes con mucho cariño.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

Por entregar una vida de esfuerzos y sacrificios, brindándome amor y cariño siempre que lo necesité, este triunfo también es de ustedes. GRACIAS.

Dra. Luisa

GRACIAS por darme la oportunidad de alcanzar mi objetivo, colaborando con usted y de quien he aprendido mucho, siendo un ejemplo a seguir de entrega y esfuerzo.

A Jazmín

A mi compañera por su gran colaboración y asesoría de este trabajo, GRACIAS amiga.

A mis compañeros y amigos

Por su gran compañerismo y amistad mostrada en nuestra convivencia universitaria y por esos momentos inolvidables que vivimos juntos. GRACIAS AMIGOS.

Este trabajo se realizó gracias al apoyo por DGAPA-UNAM mediante los proyectos **PAPIIT IN207705**, **PAPIME EN201004** y Cátedra **IN1-17**.

CONTENIDO	PÁGINA
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE GRÁFICAS	VI
ABREVIATURAS	VII
1.0 INTRODUCCIÓN	1
2.0 OBJETIVO GENERAL	3
2.1 Objetivos Particulares	3
3.0 HIPÓTESIS	4
4.0 ANTECEDENTES	5
4.1 Desarrollo de nuevos fármacos	5
4.1.1 Modificación de la estructura química	7
4.1.2 Etapas del desarrollo de un fármaco	7
4.2 Anatomía del corazón	9
4.3 Fisiología del Corazón	10
4.4 Sistema de conducción eléctrica del corazón	10
4.4.1 Potencial de Acción	13
4.5 Electrocardiograma	16
4.5.1 Derivaciones del ECG	17
4.5.2 Ondas del ECG	19
4.5.3 Segmentos del ECG	21
4.5.4 Análisis del ECG	22
4.5.5 Escalas del electrocardiograma	22
4.6 Arritmias	23
4.6.1 Mecanismos de las arritmias	26
4.6.2 Tratamiento de las arritmias	28
4.7 Clasificación de Vaughan Williams de los fármacos antiarrítmicos	28
4.8 Incidencias de arritmias cardiacas	32

4.9 Propanolol	33
5.0 MATERIAL Y MÉTODOS	35
5.1 Preparación de soluciones	36
5.2 Metodología	37
5.2.1 Determinación del ECG basal en rata anestesiada	37
5.2.2 Determinación de la curva Dosis-Efecto a los compuestos LQM y el propanolol.	37
5.3 Análisis Estadístico	38
6.0 RESULTADOS	39
6.1 Determinación de las curvas Dosis-Efecto a los compuestos morfolínicos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-322, y los compuestos tiomorfolínicos LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 sobre la frecuencia cardiaca	39
6.2 Determinación de las curvas Dosis-Efecto a los compuestos morfolínicos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-322, y los compuestos tiomorfolínicos LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 sobre el intervalo P-R	45
7.0 ANALISIS DE RESULTADOS	52
8.0 CONCLUSIONES	64
9.0 COMENTARIO	65
10.0 REFERENCIAS	66
ANEXO 1	70
ANEXO 2	72

ÍNDICE DE FIGURAS	PÁGINA
1. Etapas de desarrollo de un fármaco	8
2. El corazón consta de cuatro cámaras y esta localizado en la cavidad torácica	9
3. Sistema de conducción cardíaco	11
4. Potencial de acción de respuesta rápida	16
5. Electrocardiograma normal.	17
6. Triángulo de Eindhoven	18
7. Derivaciones en el plano horizontal	19
8. Electrocardiograma que muestra el ciclo cardíaco	20
9. Ondas y segmentos representados en un ECG	22
10. Escalas convencionales para el registro en el papel milimétrico	23
11. Electrocardiogramas	25
12. Estructura Química del Propanolol	33
13. Medición del intervalo P-R en cm	38
14. Actividad sobre Frecuencia Cardíaca de los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-305 y LQM- 308	40
15. Actividad sobre Frecuencia Cardíaca de los compuestos LQM-309, LQM-310, LQM-318 y LQM- 319	41
16. Actividad sobre Frecuencia Cardíaca de los compuestos LQM-320, LQM-321, LQM-322 y LQM- 323	42
17. Actividad sobre Frecuencia Cardíaca de los compuestos LQM-324, LQM-328, LQM-329 y LQM- 337	43
18. Actividad sobre Intervalo P-R de los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-305 y LQM 308	47
19. Actividad sobre intervalo P-R de los compuestos	48

LQM-309, LQM-310, LQM-318 y LQM-319	
20. Actividad sobre el intervalo P-R de los compuestos LQM-320, LQM-321, LQM-322 y LQM-323	49
21. Actividad sobre el Intervalo P-R de los compuestos LQM-324, LQM-328, LQM-329 y LQM-337	50
22. Estructura química de la changrolina	57

ÍNDICE DE TABLAS	PÁGINA
1. Clasificación de Vaughan Williams de los fármacos antiarrítmicos	29
2. Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre el intervalo P-R del ECG	53
3. Efecto de los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-322, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 sobre el intervalo P-R del ECG	54
4. Datos de Dosis-% Efecto sobre Intervalo P-R de cada compuesto a dosis de 3.1mg/Kg	55
5. Datos de Dosis-% Efecto en Frecuencia Cardíaca de cada compuesto a dosis de 1.0mg/Kg	56
6. Estructuras Químicas y clasificación de los compuestos morfolínicos y tiomorflínicos	59

ÍNDICE DE GRÁFICAS	PÁGINA
1. Determinación de la eficacia de los compuestos LQM comparados con el propanolol sobre la frecuencia cardiaca.	44
2. Determinación de la eficacia de los diferentes compuestos LQM comparados con el propanolol sobre el intervalo P-R.	51

ABREVIATURAS

IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
QSARs	Quantitative Structure Activity Relationships
NA	Nudo Sinoauricular
AV	Nudo Auriculoventricular
RI	Rama Izquierda Del Haz de His
RD	Rama Derecha Del Haz de His
mV	Milivolts
LEC	Líquido Extracelular
LIC	Líquido Intracelular
Cl⁻	Ión Cloro
Na⁺	Ión Sodio
K⁺	Ión Potasio
PO⁴⁻	Ión Fosfato
PU	Potencial umbral
Ca²⁺	Ión Calcio
PA	Potencial de Acción
PARL	Potencial de Acción de respuesta lenta
PARR	Potencial de acción de respuesta rápida
ATP	Adenosin Trifosfato
DDE	Despolarización diastólica espontánea
ECG	Electrocardiograma
VR	Brazo derecho
VL	Brazo izquierdo
VF	Pierna izquierda
FC	Frecuencia Cardiaca
AMPc	Adenosina Monofosfato cíclico
ESV	Extrasístoles Ventriculares
PDP	Posdespolarizaciones precoces
PDT	Posdespolarizaciones tardías

1.0 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiacas son un problema de salud pública y están ubicadas dentro de las primeras causas de muerte en el mundo.¹ La comprensión de la fisiología y fisiopatología es fundamental para la prevención y el tratamiento de los pacientes con estas afecciones.²

El tratamiento de las arritmias ha dado un giro crucial en los últimos 15 años con el desarrollo de: a) la ablación con catéter, capaz de eliminar el sustrato de taquicardias nodales, vías accesorias, arritmias auriculares focales y macrorrentantes y algunas taquicardias ventriculares, y b) la implantación de desfibriladores que reducen el riesgo de muerte arrítmica en pacientes con cardiopatía estructural grave.³

Sin embargo, en la actualidad los fármacos antiarrítmicos continúan siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias.⁴

Las enfermedades cardiovasculares han aumentado considerablemente en nuestro país, por ejemplo la tasa de enfermedad isquémica del corazón es de 83.1 por 100 000 hombres, y en la mujer es de 58.1. Como es de esperar las enfermedades cardiovasculares en los derecho habientes del IMSS también se han incrementado, por ejemplo, se han efectuado 6.7 millones de detecciones de hipertensión arterial lo que representa el 37.8 % de la población blanco⁴.

Lo anterior indica lo importante que es detectar y tratar en sus fases primarias las alteraciones cardiovasculares y para ello es necesario evaluar los nuevos procedimientos, equipos y medicamentos que constantemente se ofrecen a los servicios de salud.⁵

Es por ello, que en la actualidad se buscan nuevos principios activos utilizando pruebas farmacológicas que avalen la actividad terapéutica, así como también muestren que los efectos adversos son mínimos para mejorar la calidad de vida de las personas.

En el presente trabajo se evalúa la actividad antiarrítmica de los compuestos sintéticos morfolínicos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-322, y los compuestos tiomorfolínicos LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Para comparar la eficacia de estos compuestos se utilizó como control positivo al propranolol (β -bloqueador antiarrítmico clase II), se utilizó un modelo en rata anestesiada y con la ayuda de un Fisiógrafo (Desk Model DMP-4B. Narco Biosystems INC.), se logró obtener el electrocardiograma, con datos de frecuencia cardíaca e intervalo P-R tanto para el propranolol como para cada uno de los compuestos antes mencionados.

Los efectos se compararon mediante Curvas Dosis-Efecto a los diferentes compuestos con el propranolol. Se obtuvieron las Curvas Dosis-Efecto sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo P-R, así como también las Curvas Dosis -% de Efecto al Propranolol y a los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos para determinar su eficacia y potencia.

2.0 OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos sobre el ritmo cardíaco utilizando rata Wistar macho y un fisiógrafo para poder registrar el electrocardiograma y obtener la frecuencia cardíaca y el intervalo P-R.

2.1 Objetivos Particulares

- ✓ Realizar la Curvas Dosis-Efecto al propranolol y a los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo P-R para evaluar su efecto sobre ritmo cardíaco.
- ✓ Realizar las Curvas Dosis -% de Efecto al propranolol y a los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos para determinar su eficacia y potencia.
- ✓ Comparar el efecto sobre el ritmo cardíaco de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos con respecto a la eficacia del propranolol.

3.0 HIPÓTESIS

Investigadores chinos determinaron que la changrolina presentaba actividad antiarrítmica. Por lo que se espera que una serie de compuestos derivados de la changrolina con claves LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-322, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 poseen una actividad sobre la disminución de la frecuencia cardíaca y aumento en el intervalo P-R.

4.0 ANTECEDENTES

4.1 Desarrollo de nuevos fármacos⁶

Los fármacos pueden ser considerados como el descubrimiento más importante del siglo XX, ya que la vida del hombre se encuentra, en mayor o menor medida, relacionada con estos productos desde su nacimiento hasta su muerte. El arsenal terapéutico del que actualmente dispone la humanidad se ha desarrollado a partir de un pequeño número de prototipos, también llamados cabezas de serie.

Aunque la utilización de plantas y minerales para restablecer la salud perdida, se conoce desde la antigüedad, los medicamentos con el sentido y forma en que los conocemos actualmente son relativamente recientes, y más, concretamente de los últimos 50 años.

La historia del descubrimiento de los fármacos se encuentra íntimamente relacionada con el desarrollo de las ciencias experimentales, en general, y de la Química Orgánica, en particular, al menos hasta los últimos 20 años, en que se produce la explosión de los métodos biológicos. Con el desarrollo de métodos de síntesis, la aparición de técnicas instrumentales que han originado métodos de análisis poderosos, la aplicación de la informática, así como el desarrollo de la biología molecular, se ha podido conocer la estructura de los receptores o se tiene una idea aproximada de los mismos y, en muchos casos, se ha establecido la relación entre la estructura química de un fármaco y su acción biológica.

La utilización de bases de datos en el diseño de fármacos, el establecimiento de relaciones cuantitativas entre la estructura química y la actividad biológica de los fármacos, el aislamiento y caracterización de receptores, así como la obtención de fármacos mediante biotecnología han sido áreas de gran desarrollo en los últimos años.

La introducción en el mercado de un nuevo fármaco y su conversión en una forma farmacéutica o medicamento precisa cubrir una serie de etapas que, de forma esquemática, podrían resumirse en:

- a) Búsqueda de modelo
- b) Manipulación del modelo
- c) Determinación de formas farmacéuticas y dosificación

La búsqueda del modelo supone encontrar una actividad biológica nueva en un compuesto químico. Se trata, en consecuencia, de encontrar nuevas estructuras que puedan servir como punto de partida para su modificación estructural, ante el hecho de que el nuevo compuesto no tiene por qué ser el mejor de los posibles que se puedan preparar (manipulación del modelo).

Históricamente el descubrimiento de un nuevo prototipo puede realizarse de distintas forma. Los modelos más interesantes se han encontrado como consecuencia del estudio de la actividad biológica de productos del metabolismo secundario en organismos vivos, del descubrimiento accidental de una actividad en compuestos de síntesis, del descubrimiento de efectos inesperados en la aplicación terapéutica de fármacos conocidos y de estrategias basadas en planteamientos bioquímicos.

En estos años también empiezan a plantearse los estudios de relación estructura química-actividad biológica, conocidos por sus iniciales inglesas QSARs (Quantitative Structure Activity Relationships).

Las correlaciones que se encuentren entre las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y su actividad, en los últimos años se han desarrollado diversas metodologías del modelado molecular capaces de representar las moléculas en tres dimensiones, suspenderlas y formar mapas que indiquen las diferentes regiones del espacio, con sus características favorables y desfavorables desde el punto de vista estérico y de carga, fundamentalmente.⁶

4.1.1 Modificación de la estructura química⁷

La manipulación molecular se emplea ampliamente para obtener nuevos fármacos. A menudo, la intención es conseguir un producto patentable que compita con otro ya existente en el mercado. Sin embargo, puede haber otras razones importantes para la búsqueda de nuevas sustancias, como:

1. Modificaciones para mejorar la acción deseada.
2. Modificaciones para alterar la absorción, distribución o eliminación.
3. Modificaciones para mejorar la selectividad de acción.

Los cambios en la molécula de un fármaco pueden influir de manera notable su distribución y por ende su actividad farmacológica. Las modificaciones estructurales también pueden influir en el tiempo que un fármaco permanece activo mediante alteraciones de su biotransformación.

En años recientes casi todas las compañías farmacéuticas han desarrollado programas sistemáticos, usando modelos animales con valor predictivo conocido, a fin de evaluar sustancias químicas para actividades farmacológicas específicas.

El patrón más común en el desarrollo de nuevos fármacos no es la invención de novo, sino más bien el aprovechamiento de los efectos colaterales de fármacos ya existentes.⁷

4.1.2 Etapas del desarrollo de un fármaco⁶

Una vez que se ha descubierto un nuevo fármaco, porque se ha demostrado una actividad útil en un compuesto y se ha optimizado este prototipo, comienza su desarrollo y finaliza la investigación básica. Este desarrollo tiene una etapa preclínica, en la que se estudia su producción a mayor escala, su formulación farmacéutica, su farmacología y su toxicología, y otra etapa clínica, en la que se distinguen las fases I-IV (Fig. 1).

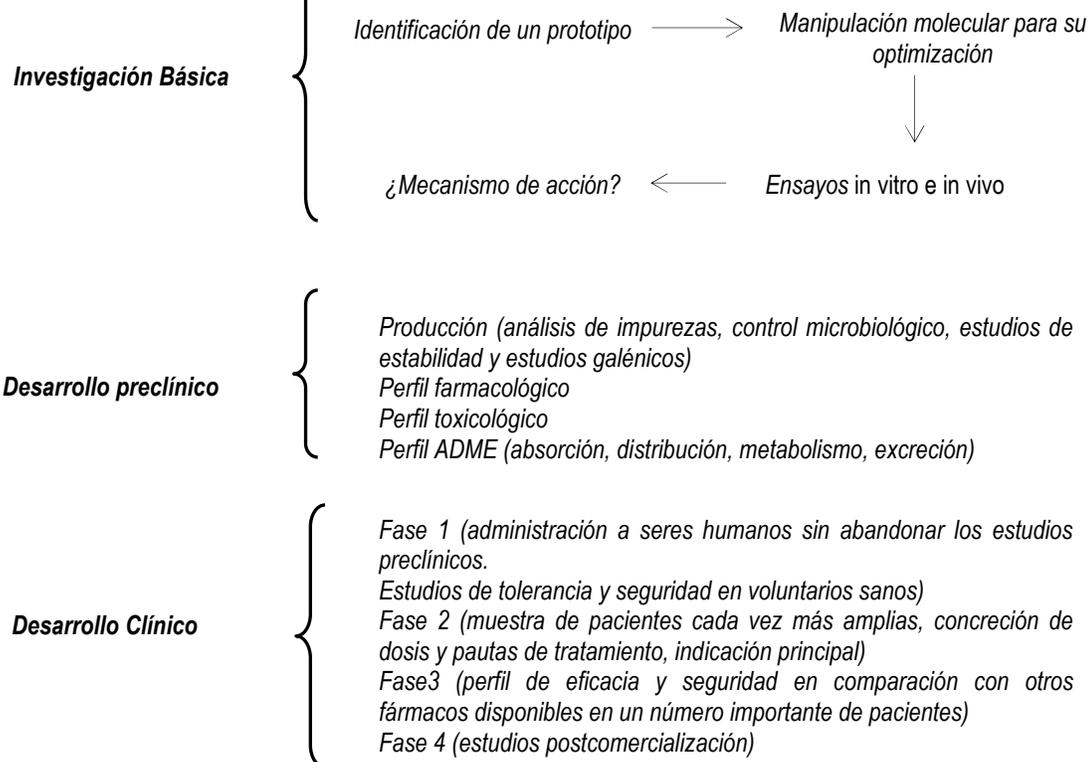


Fig. 1 Etapas de desarrollo de un fármaco

En el descubrimiento de nuevos fármacos todos los enfoques son válidos si cumplen el fin propuesto de encontrar el producto que la sociedad precisa. No obstante, todo tiene un precio y, si bien el valor de los medicamentos sólo se puede apreciar cuando se necesitan⁶.

El descubrimiento de nuevos fármacos supone un elevado costo, que ha motivado al replanteamiento, no sólo de los enfoques en la investigación, sino también de las estrategias empresariales⁶.

La sociedad espera tener compuestos cada vez más seguros y eficaces, lo que está haciendo que el tiempo necesario para encontrar estos nuevos compuestos vaya aumentando igualmente, calculándose en 15 años el tiempo necesario para que un compuesto pase del laboratorio de síntesis al mercado farmacéutico.⁶

4.2 Anatomía del corazón

El corazón humano es un órgano muscular de cuatro cavidades cuya forma y tamaño son parecidos al puño cerrado de un hombre, se encuentra en el mediastino, justamente por detrás del cuerpo del esternón, entre los puntos de inserción de la segunda a sexta costillas⁸.

El interior del corazón está dividido en cuatro cavidades dos superiores y dos inferiores. Las cavidades superiores se llaman aurículas y las inferiores ventrículos. Los ventrículos son bastante mayores y de pared más gruesa que las aurículas por que la acción de bombeo que desempeñan es también mayor. La pared del corazón está constituida por tres capas: el epicardio (la capa externa), el miocardio (la capa media) y el endocardio (la capa interna). (Fig. 2)

El corazón vivo está animado por contracciones energicas. Su tejido muscular varía del rosado al rojo oscuro. Su consistencia es variable: en las aurículas, que son delgadas, el corazón aparece blando. Los ventrículos son más resistentes, más elásticos, sobre todo el izquierdo. El corazón es duro durante su período de contracción (sístole). Está más blando y distendido durante la relajación ventricular (diástole).⁸

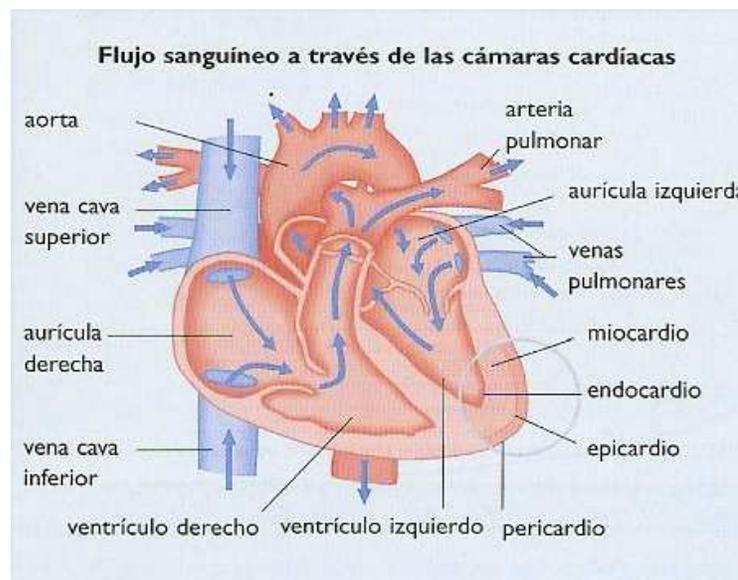


Fig. 2 El corazón consta de cuatro cámaras y esta localizado en la cavidad torácica. Se muestra la dirección del flujo sanguíneo a través del corazón⁸.

4.3 Fisiología del Corazón

El corazón es una bomba que irriga el cuerpo con sangre, la cual se distribuye por todo el cuerpo mediante los vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos se conocen en conjunto como sistema cardiovascular. Junto con los vasos sanguíneos, el corazón proporciona una irrigación sanguínea que mantiene un entorno óptimo para los tejidos corporales suministrando oxígeno y nutrientes y eliminando productos de desecho. El corazón se contrae un promedio de 70 veces por minuto y bombea aproximadamente 7,000 litros de sangre diarios. Cuando se relaja (diástole), atrae hacia sí la sangre que circula en las venas. Cuando se contrae (sístole) expulsa la sangre hacia las arterias: aorta o tronco pulmonar⁹.

Las válvulas cardíacas son aditamentos mecánicos que permiten que fluya la sangre únicamente en una dirección. Para la función normal del corazón hay cuatro conjuntos de válvulas importantes; dos de ellas, las válvulas auriculoventriculares están situadas en el corazón y protegen los orificios de las aurículas y los ventrículos. Las otras dos, las válvulas semilunares, están dentro de la arteria pulmonar y de la aorta en el sitio en donde se originan los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente⁹.

La aurícula y el ventrículo derecho reciben sangre desoxigenada, utilizada por el cuerpo, y la bombean fuera del corazón a través de la arteria pulmonar hacia los pulmones. La aurícula y el ventrículo izquierdos reciben la sangre reoxigenada por medio de las venas pulmonares y la bombean a través de la aorta hacia el resto del cuerpo.⁹

4.4 Sistema de conducción eléctrica del corazón

El sistema de conducción del corazón está formado por cuatro estructuras a saber: nodo sinoauricular (NA), nodo auriculoventricular (AV), fascículo auriculoventricular o haz de His y fibras de Purkinje. (Fig. 3)

Cada una de estas formaciones consiste en músculo cardíaco cuya estructura se ha modificado lo suficiente para que su función difiera del miocardio corriente. La especialización principal del músculo cardíaco corriente es la contracción, en la cual guarda semejanza con todos los tejidos musculares y, al igual que todos los músculos, el miocardio corriente también puede conducir impulsos. Sin embargo, la conducción exclusiva es carácter especializado del músculo cardíaco modificado que forman las estructuras del sistema de conducción².

Nodo sinoauricular. Es una pequeña masa de fibras modificadas de músculo cardíaco, situada en la pared auricular derecha cerca de la vena cava superior.

Nodo auriculoventricular. Es una pequeña masa de tejido muscular cardíaco especial situada en la porción inferior del tabique interauricular.

Haz de His y fibras de Purkinje. El haz auriculoventricular o haz de His está constituido por fibras musculares cardíacas especializadas que se originan en el nodo AV y se extienden en dos ramas hacia ambos lados del tabique interventricular. Desde aquí se llaman fibras de Purkinje, que se extienden hasta los músculos capilares y las paredes laterales de los ventrículos.^{2, 21}

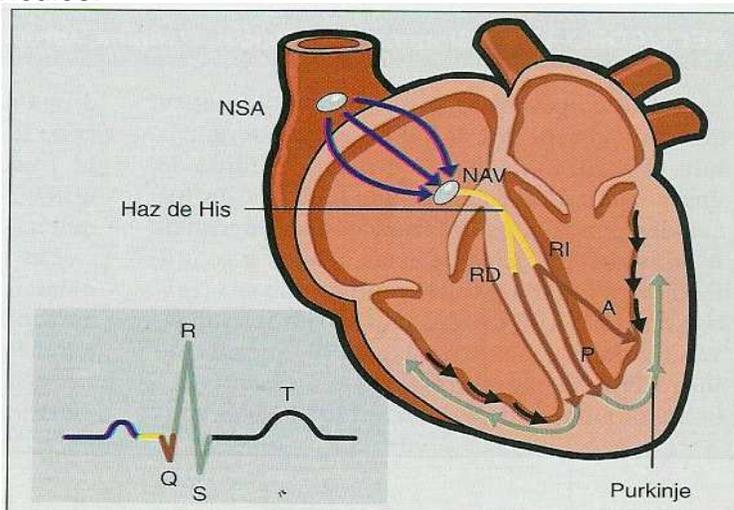


Fig. 3 Sistema de conducción cardíaco. NSA nódulo sinoauricular; NAV nódulo auriculoventricular; RI rama izquierda del haz de His; RD rama derecha del haz de His, A: hemirrama anterior izq.; P: hemirrama posterior izq.; P: fibras de Purkinje.

Las propiedades dependientes del sarcolema son la excitabilidad y la conductividad.

Excitabilidad

Si colocamos un microelectrodo a un lado y a otro lado de la membrana de una célula cardiaca, en reposo obtendremos una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de ella; el interior es más negativo que el exterior (con valor promedio de unos -90mV). Este fenómeno que presentan todas las células del organismo se denomina potencial de membrana en reposo y se genera por el movimiento de iones a través de la membrana celular debido a:

- a) la desigualdad de concentración de iones entre ambos lados de la membrana (lo que genera los gradientes para su movimiento) y
- b) la permeabilidad selectiva de la membrana por la existencia de canales iónicos.

Hay diferencias bien conocidas en las concentraciones de aniones y cationes entre los compartimentos intracelular y extracelular. En el líquido extracelular (LEC) el Cl^- y el Na^+ constituyen los principales aniones y cationes respectivamente mientras que en el líquido intracelular (LIC) el K^+ es el catión principal y la carga aniónica es aportada por Cl^- , PO_4^- , ácidos orgánicos y proteínas. Esta diferencia de concentración establece un gradiente que impulsa a los iones de un lado al otro de la membrana denominado gradiente químico.

Como los iones son partículas cargadas eléctricamente, además del gradiente químico pueden recibir influencia de un gradiente eléctrico. El potencial de equilibrio representa el campo eléctrico necesario para equilibrar el gradiente químico para un ión determinado.

En reposo, el K^+ tiene un gradiente químico a favor para dejar la célula y un gradiente eléctrico en contra debido a que el exterior está cargado en forma positiva (por su propia salida). El gradiente químico es más fuerte, por lo que en reposo el K^+ tiende aun a salir, pero a medida que lo hace carga de manera más positiva el lado

extracelular de la membrana plasmática y vuelve significativo el gradiente eléctrico, lo que disminuye la tendencia a salir hasta que el movimiento neto de iones es cero (entran y salen igual número de iones). Ese estado se denomina potencial de equilibrio para este ión.

El Na^+ posee en reposo un gradiente químico y eléctrico que favorece su ingreso en la célula, pero la escasa cantidad de canales abiertos de Na^+ , determina una baja permeabilidad al catión en reposo y sólo permite su ingreso en pequeñas cantidades.

Si uno deja que el K^+ y el Na^+ se muevan con libertad, las concentraciones de ambos se igualarían entre los dos lados de la membrana, disipando el gradiente químico, y por lo tanto, cesando el flujo de iones. Para que esto no suceda existe la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ que se localiza en la membrana de las células. Su función es expulsar Na^+ del interior en contra de su gradiente electroquímico, con gasto de energía, mientras lo intercambia con K^+ en relación de 3Na^+ por 2K^+ .

4.4.1 Potencial de Acción

Las células excitables, como las neuronas y las células musculares tienen la propiedad de variar su potencial de membrana en respuesta a un estímulo, lo que les permite procesar y transmitir información. El potencial de acción es una respuesta de las células excitables a los estímulos despolarizantes que llegan a un valor denominado Potencial umbral (PU). Dos elementos clave en su estudio son:

Canales activos dependientes de voltaje: las neuronas y células musculares son células excitables merced a la presencia de canales activos en su membrana. En los miocitos los canales activos son dependientes del voltaje y permiten el flujo de Na^+ , Ca^{2+} , y K^+ específicos.

Umbral: los canales dependientes del voltaje tienen una compuerta de activación que está ajustada para abrirse a determinado valor del potencial eléctrico, este se denomina potencial umbral.

Ley del todo o nada: los estímulos que no llegan al umbral no abren ningún canal por lo que no se obtiene ningún PA. ; por el contrario, si llegan al umbral se abren los canales al mismo tiempo y se genera un potencial de acción.

Se observan dos tipos principales de potencial de acción (PA): los de respuesta rápida (PARR), que se producen en los miocitos auriculares y ventriculares, y en algunas células especializadas en la conducción, como las fibras de Purkinje, y los PA de respuesta lenta (PARL), que se hayan en ambos nodos (sinusal y auriculoventricular) y en zonas especializadas en la conducción en las aurículas y los ventrículos.

Potencial de acción de respuesta rápida (PARR)

Cualquier cambio abrupto que lleve al potencial de membrana en reposo (V_m) despolarizándolo hacia el potencial umbral (PU) generará un PA propagado. Este posee una fase ascendente rápida, llamada despolarización, una meseta y una fase más lenta, la repolarización¹⁰.

FASES

Fase 0 o despolarización. La despolarización rápida se llama fase 0 y es consecuencia de un cambio abrupto en la permeabilidad (y en la conductancia) al Na^+ ocasionada por la apertura de canales de pendientes del voltaje para ese ión ante la llegada al Potencial Umbral (PU)¹⁰.

Fase 1 o repolarización temprana. El cierre de los canales Na^+ marca el inicio de esta fase que existe en algunas células cardíacas que exhiben PARR. Implica una pequeña repolarización temprana antes de la meseta, generada por una corriente de K^+ hacia fuera favorecida por un gradiente electroquímico, a través de canales dependientes del voltaje (activados por la despolarización y con una cinética más lenta que los del Na^+). También el ingreso de Cl^- podría cumplir algún papel en esa fase. Esta fase llamada fase 1 del PA es en particular prominente en las células de Purkinje¹⁰.

Fase 2, meseta. Es la fase que prolonga el PA del músculo cardíaco y contrasta con la menor duración del PA del músculo esquelético. Durante esta fase la célula se encuentra aún refractaria a cualquier estímulo. El fenómeno central en esta fase es el ingreso de calcio a través de canales que se activan con más lentitud que los del sodio y cuyo umbral de activación es de alrededor de -35mV . Además se produce un ingreso de Na^+ por canales lentos¹⁰.

Este influjo de Ca^{2+} es contraequilibrado por un reflujo de K^+ (por canales dependientes del voltaje diferentes a los de la fase 1), favorecido por un gradiente electroquímico y permitiendo la génesis y el mantenimiento de la meseta. Los canales lentos dependientes del voltaje que gobierna la entrada de Ca^{2+} son bloqueados por un grupo de fármacos conocidos como antagonistas del calcio. Debido a que la concentración del Ca^{2+} intracelular es significativamente menor que la extracelular, cuando los canales para el catión se abren, como en esta fase, el calcio ingresa en el miocito e inicia el acoplamiento excitocontráctil, lo que desencadena la contracción del músculo cardíaco¹⁰.

Fase 3 o repolarización. Se inicia cuando el flujo de K^+ que comenzó en la fase anterior supera el influjo de Ca^+ y de Na^+ . En esta fase aumenta aún más la permeabilidad al K^+ respecto de la fase 2, lo que genera un movimiento rápido del catión hacia el exterior, y determina la repolarización del potencial de acción¹⁰.

Fase 4 o reposo. En esta fase de reposo las bombas deben restaurar los gradientes iónicos. El Na^+ que entró durante la fase 0 es removido por la bomba de Na^+/K^+ ATPasa que lo intercambia por K^+ , y el Ca^{2+} que ingresa en la fase 2 es removido por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Una pequeña fracción de calcio también es eliminada por una bomba de Ca^{2+} ATPasa que lo expulsa fuera de la célula con gasto de energía. Las células de Purkinje que forman parte del sistema de conducción y presentan PARR, tienen una fase 4 inestable, con automatismo y llamada presentan despolarización diastólica espontánea (DDE).¹⁰ (Fig. 4)

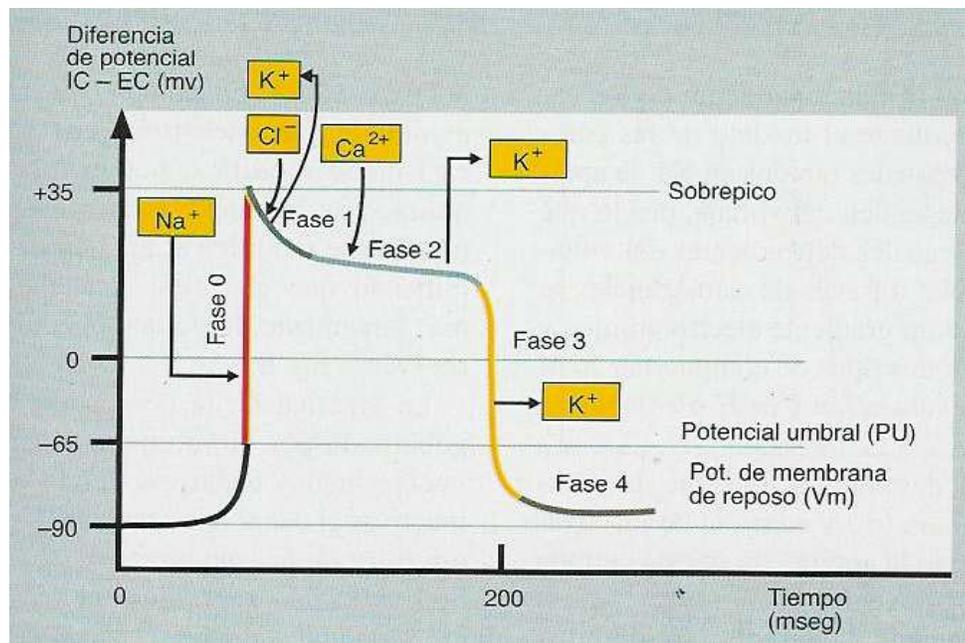


Fig. 4 Potencial de acción de respuesta rápida. Fases y sus corrientes iónicas correspondientes¹⁰.

4.5 Electrocardiograma¹¹

El registro del electrocardiograma (ECG) es uno de los métodos de diagnóstico a la vanguardia para valorar al paciente con trastornos cardiovasculares, representados por trastornos del ritmo, de la conducción y alteraciones electrolíticas.

Es un método de utilidad diagnóstica basado en el registro de la actividad eléctrica del corazón. Los objetivos de este registro son:

- Proporcionar las bases para el diagnóstico de: arritmias cardíacas, cardiopatía aterosclerótica, trastornos eléctricos en el infarto agudo del miocardio.
- Obtener un registro gráfico del ritmo cardíaco.¹¹ (Fig. 5)

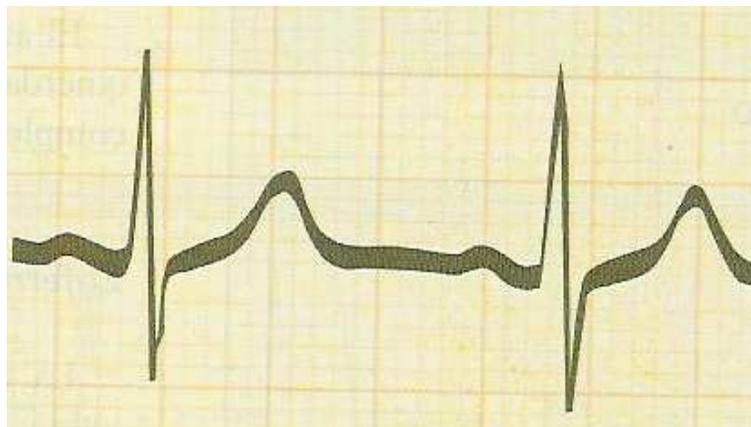


Fig. 5 Electrocardiograma normal.

La actividad eléctrica del corazón que da origen al ECG son los potenciales de acción que se producen en las distintas regiones del músculo cardíaco. Estas señales se propagan por los líquidos y tejidos circundantes, llegan hasta la piel, sitio en el cual los electrodos de registro detectan estos cambios.²²

Las disposiciones convencionales de los electrodos de registro sobre la superficie del cuerpo se les conoce como **derivaciones**, las cuales permiten observar el fenómeno de diferentes ángulos, en la actualidad se utilizan de manera típica 12 derivaciones, aunque es posible el empleo de un mayor número en casos especiales¹¹.

La mayor parte de los problemas de la función cardiaca se pueden evaluar por medio de la interpretación correcta del ECG, por esto, es una importante herramienta para diagnosticar alteraciones como: hipertrofia de las paredes de las cámaras cardiacas, anomalías de la conducción (como bloqueo entre aurículas y ventrículos), procesos isquémicos agudos o crónicos, efectos de fármacos, alteraciones electrolíticas, así como otros problemas menos frecuentes¹¹.

4.5.1 Derivaciones del ECG

La actividad eléctrica del corazón se propaga por los líquidos corporales debido a que estos contiene iones que les permiten funcionar como conductores eléctricos, por esta razón los electrodos de registro del ECG se colocan en los extremos distales de los miembros. Como ya se comentó se utilizan 12 derivaciones las cuales comprenden tres

grupos. El primer grupo contiene a las derivaciones estándar, el segundo a las derivaciones aumentadas y el tercero a las derivaciones precordiales²⁶.

Derivaciones estándar o bipolares: Estas derivaciones se utilizan como las propuso originalmente Wilhelm Einthoven a principios del siglo XX, se forman al conectar las terminales positiva y negativa del galvanómetro a dos extremidades del cuerpo por lo que también se les llama bipolares. Son tres y se designan como: DI, DII, DIII. En DI se conecta la terminal negativa del galvanómetro al brazo derecho y la positiva al brazo izquierdo, el voltaje registrado será el resultado de un cambio en uno de los brazos o en ambos. La derivación DII, se forma al conectar el brazo derecho a la terminal negativa y la pierna izquierda a la terminal positiva y se registra el voltaje entre estas dos extremidades. La derivación DIII, lee el potencial entre la terminal negativa del brazo izquierdo y la terminal positiva de la pierna izquierda. Debe recordarse que las extremidades son conductores lineales del tronco²⁶. (Fig. 6)

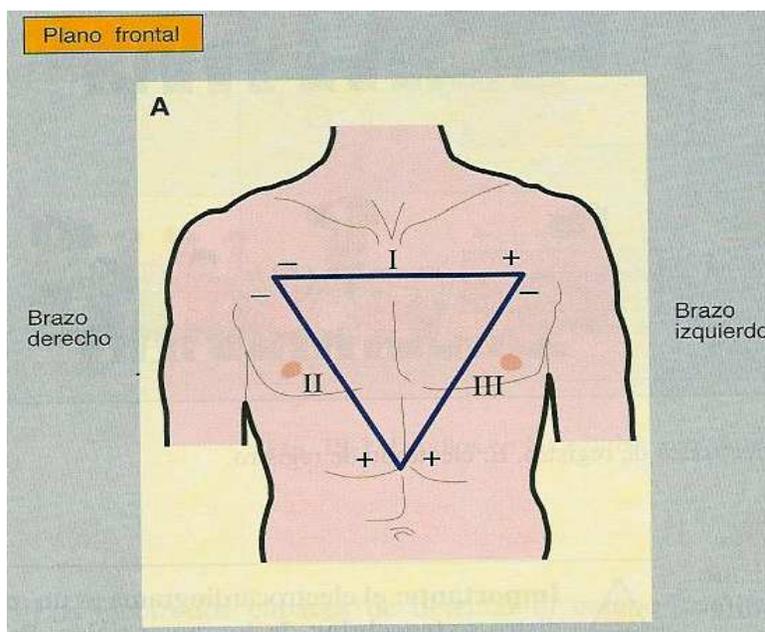


Fig. 6 Triángulo de Einthoven. Proyección de los ejes de las derivaciones estándar de los miembros.

Derivaciones monoplares o unipolares: Se denominan unipolares porque comparan el desplazamiento del dipolo con un cero de referencia, en lugar de medirlo en dos sitios.

El polo positivo de estas derivaciones se encuentra en el nivel del brazo derecho (aVR), del brazo izquierdo (aVL) y de la pierna izquierda (aVF).

Derivaciones Precordiales: Estas derivaciones permiten registrar la actividad eléctrica del corazón en el plano horizontal. Al igual que en las derivaciones aumentadas, estos electrodos son unipolares y están ubicados sobre la proyección del VD (V1 y V2), sobre el septum (V3, y V4) y sobre la proyección del VI (V5 y V6)^{27,28} (Fig. 7)

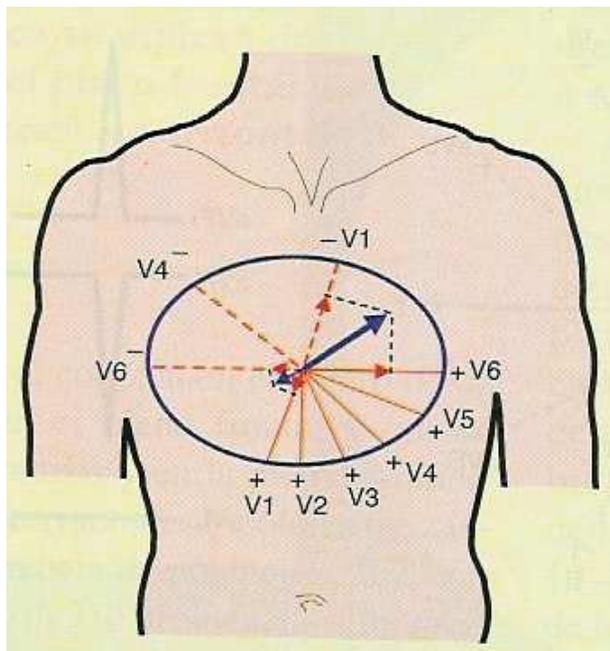


Fig. 7 Derivaciones en el plano horizontal.

4.5.2 Ondas del ECG

Onda P: Corresponde a la despolarización auricular, es positiva en todas las derivaciones excepto en aVR. Su altura debe ser menor a 2.5mm. Su duración menor a 0.12seg. Las alteraciones en su morfología, en su amplitud o en ambas, reflejan patologías como hipertrofia auricular, fibrilación auricular, etc²⁹.

Complejo QRS: Representa la despolarización de los ventrículos. Su duración normal en las derivaciones frontales es 0.06 a 0.10seg. Si presenta una duración entre 0.1 a 0.12, puede ser un bloqueo incompleto de una de las ramas del has de His. Una duración mayor, indica un problema de conducción en los ventrículos o un bloqueo completo de rama. Si la amplitud del complejo es baja sugiere cardiomiopatía,

mixedema, amiloidosis o una pared de la caja torácica muy gruesa, si es alta, sugiere hipertrofia ventricular²⁹.

Onda T: Representa la repolarización de los ventrículos y de modo normal es positiva en las derivaciones DI, DII, y V3 a V6. Por lo general es negativa en aVR y variable en las otras derivaciones. Ondas T invertidas, aplanadas o pequeñas pueden representar diversas situaciones: isquemia, infarto, trastornos electrolíticos, conducción intraventricular retardada, pericarditis, ansiedad e hiperventilación. Las ondas T alargadas pueden representar isquemia, infarto agudo del miocardio o hiperpotasemia grave. (Fig. 8)²⁹

Onda U: Se cree debida a la repolarización del sistema de Purkinje. En algunos casos aparece como una segunda deflexión siguiente a T²⁹.

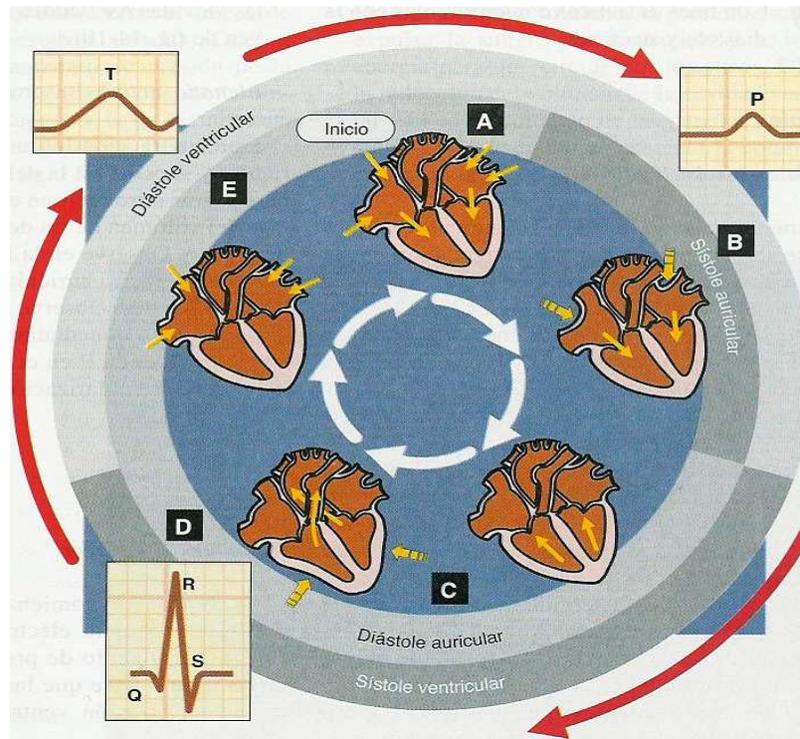


Fig. 8 Electrocardiograma que muestra el ciclo cardíaco.

4.5.3 Segmentos del ECG

Segmento PQ: Este segmento se mide al final de P hasta antes del inicio de Q o de R, debe ser isoeléctrico. Refleja el paso de la activación eléctrica por el nodo AV. Su rango de duración es de 0.04 a 0.09seg. Si la duración es menor refleja síndromes de preexcitación y si es mayor, muestra bloqueos auriculoventriculares²⁹.

Segmento ST: Su variación no debe ser mayor de 0.1mV. Una elevación de 0.2mV o más por encima del nivel de referencia puede indicar lesión miocárdica aguda. Las causas de elevación del segmento ST incluyen: infarto agudo del miocardio, formación de aneurisma miocárdico, angina variante debida a espasmo coronario y pericarditis. En el caso de depresión del segmento ST es un signo específico de isquemia o infarto subendocárdico²⁹.

Intervalo PR: En la práctica se utiliza para señalar las alteraciones en la conducción por el nodo AV. Se mide desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS es decir, antes de Q o de R. Representa el tiempo que toma para un impulso viajar desde el nodo SA hasta el tejido ventricular e incluye la conducción por el nodo AV. Por lo general este intervalo mide de 0.12 a 0.20seg. Intervalos PR cortos se observa en frecuencias cardiacas altas y en caso de existencia de vías de conducción rápida, como en los Síndromes de Wolf-Parkinson-White o de Lown-Ganong-Levine. En el caso de intervalos PR largos puede tratarse de enfermedad del sistema de conducción y con mucha frecuencia, bloqueos AV²⁹.

Intervalo QT: Este intervalo refleja la duración total de la sístole ventricular e incluye la despolarización así como la repolarización ventricular. Se mide desde el inicio de la onda Q hasta la terminación de la onda T. Su duración varía con la edad, el sexo y la frecuencia cardiaca, entre mayor es la frecuencia cardiaca menor es la duración de este intervalo. En general, no debe ser mayor a 0.44seg.²⁹ (Fig. 9)

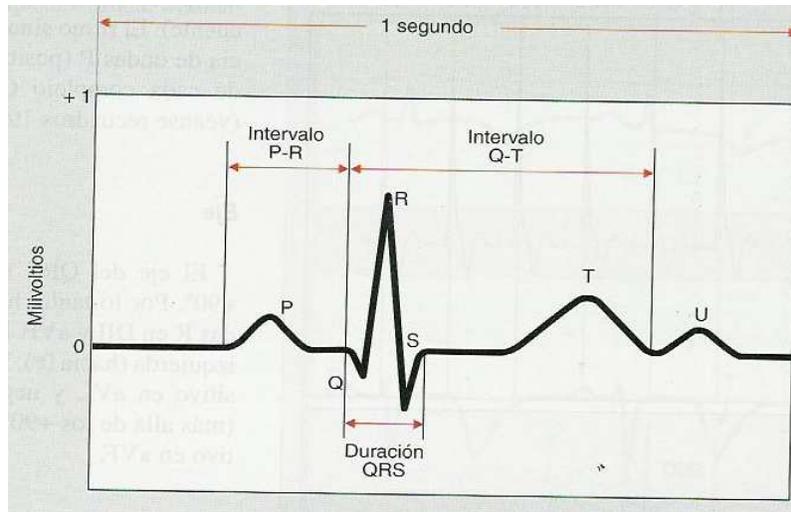


Fig. 9 Ondas y segmentos representados en un ECG.

4.5.4 Análisis del ECG

Frecuencia Cardíaca: La FC se determina contando los complejos QRS trazados en un minuto. Debido a que el ECG se registra en un papel milimetrado, midiendo la distancia en mm entre dos ondas R y conociendo la velocidad a la que se mueve el papel, se puede calcular con rapidez la frecuencia¹².

Ritmo: El ritmo regular implica una distancia R-R uniforme, de lo contrario se establece un ritmo irregular (por ejemplo, fibrilación auricular o extrasistolia frecuente). El ritmo sinusal está definido por la presencia de ondas P antes de cada complejo QRS con intervalos regulares¹².

4.5.5 Escalas del electrocardiograma

La magnitud de la señal que se registra el electrocardiógrafo se encuentra en el orden de milivolios (mV). El tiempo se mide en las abscisas y el voltaje en las ordenadas. (Fig. 10)¹².

En el papel de registro por cada 5mm hay una línea más gruesa la cual forma cuadros de 5mm de lado. La velocidad del papel es de 25mm/seg, con lo que cada milímetro corresponde a 0.04seg y cada 5mm representa a 0.20seg. En el eje vertical cada mV corresponde a un desplazamiento de la aguja de 1cm. Los movimientos de la aguja

hacia arriba se consideran potenciales positivos y en correspondencia, los movimientos hacia abajo, son negativos.¹²

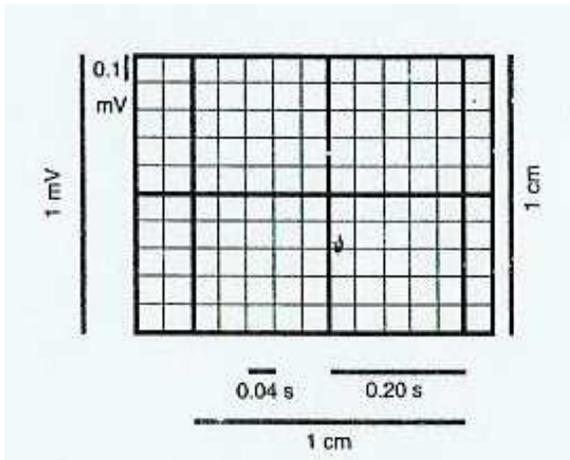


Fig. 10 Escalas convencionales para el registro en el papel milimétrico. Un centímetro de altura corresponde a 1mV de amplitud. Una pulgada horizontal corresponde a 1seg. de manera que cada milímetro corresponde a 0.04 seg.

4.6 Arritmias

Arritmia (a-ritmo) significa ausencia de ritmo, mientras que disritmia (dis-ritmo) significa ritmo cardíaco anormal. En la práctica, ambos términos son intercambiables y se usan para indicar un latido cardíaco anormal o irregular²⁵.

Las arritmias pueden originarse:

- En las aurículas o en el nodo AV, en donde se conocen como arritmias supraventriculares.
- En los ventrículos.

Hay muchas causas de arritmia, por ejemplo en la arteriosclerosis, el espasmo arterial coronario y el bloqueo cardíaco. El bloqueo cardíaco suele producirse en el nodo AV, dando al bloqueo AV²⁴.

Una de las causas más importantes de arritmia ventricular clínicamente grave es la isquemia del miocardio. Isquemia significa «retener la sangre» y se produce clínicamente cuando, por ejemplo, una arteria coronaria resulta obstruida como consecuencia de arteriosclerosis. El resultado es que no llega sangre suficiente al miocardio para satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes de los tejidos y para la eliminación de desechos metabólicos. Las causas moleculares y celulares de una arritmia inducida por isquemia no están claras, pero existen varias posibilidades. Éstas incluyen la acumulación de K^+ extracelular y la activación de la producción de

adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y pueden producirse en respuesta a diversos mediadores²⁴.

La reperfusión, que significa una reanudación del flujo coronario hacia la región isquémica, es esencial si el tejido va a recobrase y se evita la muerte celular (infarto). En seres humanos, las arritmias clínicamente graves inducidas por la reperfusión pueden evitarse:

- Si la reperfusión se logra intencionadamente (por ejemplo, utilizando fármacos trombolíticos o fibrinolíticos).
- Sí la velocidad de reperfusión se controla y se monitoriza cuidadosamente (por ejemplo, después de cirugía de la arteria coronaria).

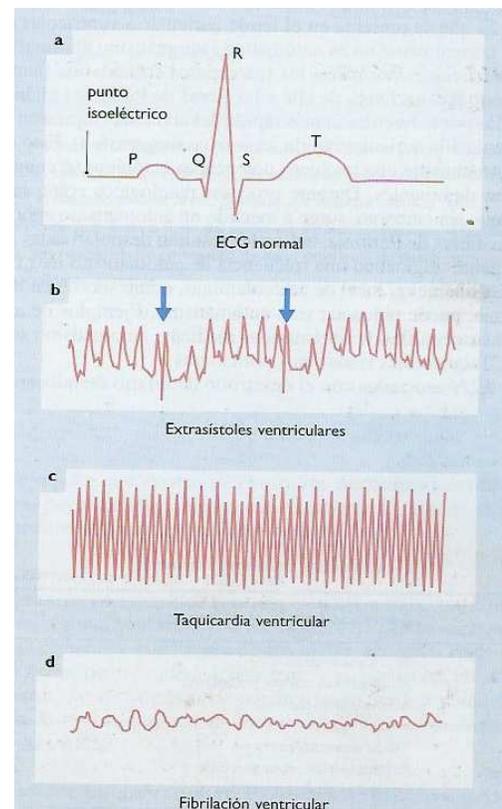
Las arritmias se definen sobre la base de su configuración en el ECG utilizando las directrices conocidas como Convenciones de Lambeth, redactadas por investigadores en ese campo:

- Los latidos prematuros ventriculares o extrasístoles ventriculares (ESV) se denominan a veces latidos ectópicos ventriculares y se definen como complejos QRS prematuros definidos e identificables.
- La taquicardia ventricular se define como una serie de cuatro o más ESV consecutivos.^{24, 25}
- La fibrilación ventricular es una arritmia mortal si dura más de unos pocos minutos y se define como una señal a partir de la cual las deflexiones individuales varían en tamaño y frecuencia de un ciclo a otro. (Fig. 11)
- . Torsade de pointes, un término francés que significa «torsión de los puntos», es un síndrome caracterizado por una arritmia ventricular clínicamente grave similar a la fibrilación, con complejos asincrónicos rápidos y una línea base ondulante en el ECG, que es siempre reversible espontáneamente (a diferencia de la fibrilación ventricular, que no suele serlo). Se asocia usualmente con un intervalo QT prolongado en el ECG que suele ser congénito (en el síndrome del QT largo congénito) o inducido por fármacos (por ejemplo, antiarrítmicos de clase Ia y clase III).²³

- En la parasistolia, una parte cualquiera del corazón puede competir con el nodo SA por el papel de marcapasos, creando con ello un foco de arritmias. Es reconocible en el ECG como un complejo anormal, el cual está acoplado a intervalos variados con el complejo de iniciación sinusal. Los latidos prematuros auriculares o extrasístoles auriculares aparecen en el ECG como ondas P anormales y suelen ser asintomáticos.
- El flutter auricular es un trastorno en el cual las aurículas laten con rapidez (> 300 latidos/min.) y está complicado a menudo con bloqueo AV, por lo que no son conducidos todos los latidos auriculares a los ventrículos.
- En la fibrilación auricular, las aurículas laten en forma asincrónica, por lo cual está reducida la función de bomba activa de las aurículas. Es una arritmia relativamente común en ancianos.
- El síndrome de Wolff-Parkinson-White es un trastorno congénito en el cual existe una conexión anormal entre la aurícula y el ventrículo conocida como haz de Kent. Esta conexión hace posible que los impulsos sean conducidos rápidamente desde las aurículas a los ventrículos eludiendo el nodo SA. Es identificable en el ECG por un intervalo PR corto seguido de un complejo QRS ancho, y se asocia frecuentemente con fibrilación auricular.^{30, 31}

Fig. 11 Electrocardiogramas.

a) ECG normal, b) Extrasístoles ventriculares, c) Fibrilación ventricular. Las arritmias se manifiestan en forma de anomalías en la configuración del ECG. Las arritmias se definen según las Convenciones de Lambeth



4.6.1 Mecanismos de las arritmias

Los dos principales mecanismos de producción de arritmias son la generación anormal del impulso y la conducción anormal del impulso. La generación anormal del impulso puede ser automática o desencadenada¹³.

Generación automática del impulso anormal¹³.

El automatismo describe la aparición de un lugar de generación de latidos prematuros y existen dos tipos:

- El que se presenta en tejidos capaces de una generación automática del impulso en condiciones normales, (automatismo normal potenciado).
- El que se presenta en el tejido auricular o ventricular que normalmente no es automático (automatismo anormal).

En condiciones normales, los marcapasos secundarios (lentos) (el nodo AV, los haces de His y las fibras de Purkinje) están inhibidos por la frecuencia más rápida del nodo SA (supresión por estimulación auricular rápida, Esto evita normalmente que los focos potenciales ectópicos se conviertan en dominantes. Durante procesos patológicos como la isquemia, sin embargo, surge a menudo un automatismo anormal en las fibras de Purkinje, las cuales resultan despolarizadas parcialmente originando una frecuencia de automatismo más rápida. La liberación local de catecolaminas, como sucede en la isquemia, puede potenciar este automatismo. Ejemplos de arritmias susceptibles de ser causadas mediante automatismo son:

- Taquicardias sinusales y auriculares
- ESV asociados con el desarrollo de infarto de miocardio.

Generación provocada de impulso anormal¹³.

La actividad desencadenada es una forma de automatismo anormal y también puede ser de dos tipos:

- Posdespolarizaciones precoces (PDP).
- Posdespolarizaciones tardías (PDT).

Los estímulos son desencadenados por el impulso «normal» anterior. Las PDP se producen durante la fase de repolarización del potencial de acción (es decir, durante la fase 2 o 3), mientras que las PDT aparecen después de que el potencial de acción haya terminado (es decir, durante la fase 4)¹³.

Las PDP se asocian frecuentemente con un potencial de acción anormalmente prolongado y es por tanto más probable que sucedan durante la bradicardia o el tratamiento con compuestos que prolongan el potencial de acción. El mecanismo de las PDP no se conoce, pero puede ser consecuencia de una disminución de la corriente de K^+ (I_K) rectificadora repolarizante tardía. Clínicamente existen algunas evidencias de que las PDP causan torsades de pointes y arritmias inducidas por la reperfusión¹³.

Las PDT aparecen típicamente como consecuencia de sobrecarga de Ca^{2+} en la célula y pueden producirse durante la isquemia, la reperfusión o en la intoxicación digitálica. Se cree que esta sobrecarga de Ca^{2+} conduce a una liberación oscilante de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico. Este efecto lleva entonces a la producción de una corriente de entrada (con una PDT resultante), que puede ser debida a la corriente asociada con el intercambiador Na^+/Ca^+ (la corriente transitoria de entrada)¹³.

Conducción anormal del impulso¹³.

Las arritmias que se producen como consecuencia de una conducción anormal pueden ser causadas por un bloqueo de la conducción (bloqueo cardíaco) o por reentrada¹³.

El lugar más frecuente del bloqueo cardíaco es el nodo AV, y el bloqueo es de primero, segundo o tercer grado en la forma siguiente:

- En el bloqueo AV de primer grado, la conducción a través del nodo AV es más lenta. Esto se manifiesta en el ECG en forma de un intervalo PR prolongado.
- En el bloqueo AV de segundo grado, algunos de los impulsos generados en el nodo SA no son conducidos a los ventrículos (es decir, un latido está ausente) y en el ECG no sigue un complejo QRS a la onda P.

- En el bloqueo AV de tercer grado, que es el tipo clínicamente más grave; existe un bloqueo completo de la conducción a través del nodo AV y ningún impulso es conducido a los ventrículos. Una conducción anormal de este tipo puede llevar a latidos prematuros (ESV) por mecanismos automáticos o de reentrada¹³.

Un segundo tipo de reentrada se conoce como reflexión. Se presenta en fascículos no ramificados en los cuales el impulso puede volver a lo largo del mismo fascículo a causa de disociación eléctrica en el interior del propio fascículo.

Se cree que la reentrada está implicada en la taquicardia auricular, la fibrilación auricular, la taquicardia de reentrada en el nodo AV, el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular¹³.

4.6.2 Tratamiento de las arritmias

El objetivo de tratar una arritmia es proporcionar un fármaco efectivo a una concentración adecuada, que pueda ser tolerado por el paciente y esté exento de efectos adversos. La concentración necesaria dependerá del paciente y, en particular, de su perfil particular de arritmia.¹³

4.7 Clasificación de Vaughan Williams de los fármacos antiarrítmicos.^{14, 15}

Los fármacos antiarrítmicos pueden clasificarse según su mecanismo de acción en los niveles molecular, celular o tisular. Desde que el primer fármaco antiarrítmico, la quinidina, fue descubierto en 1914 por Wenckebach de forma casual, la lista de fármacos antiarrítmicos se ha multiplicado. Dadas sus diversas propiedades farmacológicas y su elevado número, se hizo necesario un sistema de clasificación. Vaughan Williams ideó la primera clasificación de los antiarrítmicos en 1970 y ésta fue posteriormente modificada por Harrison¹⁵.

Tabla 1. Clasificación de Vaughan Williams de los fármacos antiarrítmicos

(PRE periodo refractario eficaz).

Clasificación de Vaughan Williams de los fármacos antiarrítmicos			
Clase	Tipo de fármaco	Acciones electrofisiológicas	Ejemplos
Ia	Bloqueante del canal de Na ⁺	Bloquea la conducción, aumenta el ERP	Quinidina Disopiramida
Ib	Bloqueante del canal de Na ⁺	Bloquea la conducción, disminuye el ERP	Lidocaina Mexiletina
Ic	Bloqueante del canal de Na ⁺	Bloquea la conducción, ningún efecto sobre el ERP o bien un aumento	Flecainida Encainida
II	Antagonista de receptor β-adrenérgico	Reduce el automatismo del nodo sinusal, actividad simpaticolítica	Propranolol Sotalol
III	Fármaco que prolonga la duración del potencial de acción	No tiene efectos sobre la conducción, retrasa la repolarización	Bretilio Amiodarona Sotalol
IV	Antagonista de Ca ²⁺	Enlentece la conducción en el nodo auriculoventricular	Verapamilo Diltiacem

Fármacos de la clase I

Estos fármacos bloquean los canales de Na⁺, lo que disminuyen la entrada de Na⁺ durante la fase 0, la amplitud y rapidez de los potenciales de acción generados. Los antiarrítmicos de este grupo deprimen la excitabilidad y la velocidad de conducción del impulso en el circuito de reentrada¹⁴.

Los antiarrítmicos de esta clase son útiles para el tratamiento de las arritmias producidas por un aumento del automatismo normal en las células del tejido de conducción His-Purkinje (actividad automática dependiente de Na^+)¹⁴.

La afinidad de los antiarrítmicos del grupo I por el canal en estado cerrado es muy baja, pero es alta en estado abierto y/o inactivo. Todos los antiarrítmicos de este grupo prolongan el tiempo de reactivación del canal de Na^+ . También bloquean en mayor o menor medida algunos canales de K^+ , Ca^{2+} , y son antagonistas de receptores adrenérgicos y muscarínicos. Utilizando como criterio el tiempo que prolongan la reactivación del canal de Na^+ , se han subclasificado en tres grupos: Ia, Ib, y Ic¹⁴.

Fármacos de la clase II

Los antiarrítmicos de esta clase activan por medio de la reducción de la actividad simpática. La estimulación β -adrenérgica aumenta la entrada de Ca^{2+} en la célula, la corriente marcapasos activada con la hiperpolarización y la amplitud de algunas corrientes de salida de K^+ . Los bloqueantes β disminuyen la inclinación de la fase 4, deprimiendo o suprimiendo los marcapasos normales y anormales. También suprimen el automatismo anormal que aparece en el miocardio despolarizado y la actividad desencadenada pospotenciales precoces y tardíos. La reducción de la frecuencia es mayor cuanto mayor es el tono simpático, por lo que su efecto principal es impedir la taquicardización producida por el ejercicio o el estrés¹⁴.

El prototipo de esta clase de fármacos es el Propranolol, que es un antagonista β_1 y β_2 no selectivo; sin embargo, las acciones antiarrítmicas convencionales de la clase II se atribuyen al antagonismo β_1 .

Se ha demostrado que varios antagonistas de receptores β -adrenérgicos reducen la mortalidad de pacientes con infarto de miocardio, un beneficio que no se ha demostrado en forma reproducible para ninguna otra clase de fármacos antiarrítmicos¹⁴.

Fármacos de la clase III

La prolongación del potencial de acción mediante los antiarrítmicos de la clase III se manifiesta en el ECG por un incremento del intervalo QT. Esta tercera clase de fármacos antiarrítmicos prolongan el periodo refractario en concentraciones en las que no modifican la velocidad de conducción, suprimiendo la reentrada por prolongación de la longitud de onda y desaparición del hiato excitable¹⁴.

Los fármacos de la clase III empleados en la clínica han sido hasta hace poco tiempo los bloqueantes de canales de K^+ , a pesar de que algunos son escasamente selectivos. No obstante, otras acciones moleculares pueden conducir a la respuesta tisular característica de los fármacos de la clase III (es decir, la prolongación del potencial de acción). Entre esas respuestas están el agonismo de receptor α_1 -adrenérgico y la inhibición de la inactivación del canal de Na^+ . Se cree que esta última contribuye al mecanismo de acción de la ibutilida, un agente de la clase III recientemente introducido que ha sido aprobado para el tratamiento de la taquicardia ventricular¹⁴.

Los fármacos de la clase III y la prolongación de QT que inducen han sido asociados con proarritmias, en especial torsades de pointes. Esto es más frecuente en presencia de factores tales como hipopotasemia, bradicardia o la administración concomitante de otros fármacos, por ejemplo agonistas α_1 , antibióticos y ciertos antihistamínicos¹⁴.

Fármacos del grupo IV

El verapamilo y el diltiacem bloquean los canales de Ca^{2+} preferentemente en estado abierto y/o inactivo y presentan mínima afinidad por el estado de reposo, lo que los diferencia de las dihidropiridinas que pueden unirse al canal cuando éste está en estado de reposo, disminuyendo la entrada de Ca^{2+} a cualquier frecuencia¹⁴.

El verapamilo (un derivado de la papavetina) es el prototipo de los antiarrítmicos de la clase IV:

- Reduce la frecuencia sinusal.
- Reduce la velocidad de conducción en el nodo AV.
- Causa inotropismo negativo.
- Causa vasodilatación coronaria y periférica.

Estos fármacos se emplean principalmente para el tratamiento de las arritmias supraventriculares¹⁵.

4.8 Incidencias de arritmias cardiacas

Es frecuente que observaciones fortuitas aclaren situaciones o condiciones para que suceda un determinado fenómeno. Esto pasa en enfermedades de los seres humanos. En los últimos años, diversas investigaciones han descrito mutaciones genéticas que causan arritmias cardíacas fatales, afortunadamente estas son excepcionales. Esas observaciones han ayudado a entender el funcionamiento celular normal del corazón y como puede alterarse poniendo en riesgo la vida¹⁶.

Mark Keating del Hospital de niños e investigadores de la Escuela de Medicina de Harvard ambos en Boston, EEUU; han publicado evidencias de una variación genética SCN5A que puede incrementar el riesgo de que se presenten arritmias cardiacas en la población en general y no solo en aquellos con arritmias hereditarias ya descritas. Dicha variación genética vuelve sensible a las personas a presentar arritmias cardiacas al ingerir algunos medicamentos de uso común como los antihistamínicos, los antihipertensivos. De hecho, se conoce desde hace mucho tiempo la gran variabilidad de respuesta a los fármacos, tanto en el lado benéfico como el lesivo. Los resultados de esos estudios permiten proponer que variaciones genéticas como SCN5A pueden explicarlo. Por esto, es importante esa descripción que abre el campo a la investigación de la correlación entre genética y efectos de medicamentos, fármaco- genética. Estos conocimientos también favorecen la búsqueda de fármacos con menos efectos indeseables. La variación SCN5A se ha estudiado, en pacientes hospitalizados por

arritmias cardiacas, en los que se ha observado un cambio en una proteína de un aminoácido de la cadena que integra parte de la membrana celular. Esta cadena forma el canal de sodio que se abre, por la apropiada estimulación, activando el mecanismo generador de la contracción. La pequeña variación descrita puede provocar la desincronización de la apertura y cierre de los canales. Se supone que esta pequeña variación se incrementa significativamente por medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, renales y de origen general como los antihipertensivos, los diuréticos y los antihistamínicos que los vuelve de peligro para algunas personas.¹⁶

4.9 Propanolol

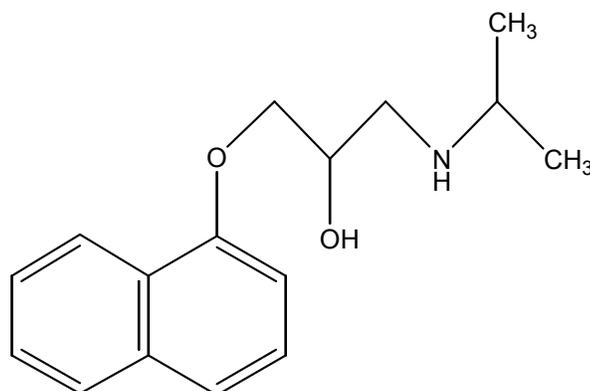


Fig. 12. Estructura Química del Propanolol.

Propiedades Físicas

Sólido cristalino estable, soluble en agua y etanol, prácticamente insoluble en éter, benceno y etil acetato. Peso molecular 295g/mol¹⁸.

Indicaciones Terapéuticas

Es utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, para el control de los pacientes con angina de pecho, para el tratamiento de arritmias cardiacas, para tratar aquellas personas que han sufrido un infarto cardíaco, y para prevenir la migraña o jaqueca.^{1, 2}

Las reacciones adversas más frecuentes son: sedación, habitualmente reversible y leve, bradicardia menor de 50 latidos por minuto, por sobredosis; disminución de la capacidad sexual, diarrea o constipación y mareos, urticaria, ansiedad o nerviosismo paradójico. En algunos casos pueden aparecer frialdad de manos y pies por circulación periférica disminuida, confusión, especialmente en ancianos junto con alucinaciones. Se debe utilizar con cuidado en caso de alergia, en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus favorece la hipoglucemia y altera la circulación periférica, disfunción hepática, depresión mental (puede exacerbarla) y psoriasis (se puede exacerbar). La suspensión brusca del propranolol puede intensificar los síntomas del hipertiroidismo.¹⁹

Acción Farmacológica

Es un antagonista competitivo tanto de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . No tiene actividad agonista en el receptor beta, pero posee actividad estabilizadora de membrana a concentraciones superiores a 1-3mg/litro, aunque tales concentraciones no se suelen alcanzar durante tratamientos orales. El bloqueo betaadrenérgico ha sido demostrado en el hombre mediante un desplazamiento paralelo hacia la derecha, en la curva de respuesta dosis-frecuencia cardiaca, con los agonistas beta como la isoprenalina. El propranolol como otros beta bloqueadores, tiene efectos inotrópicos negativos, y está por lo tanto contraindicado en insuficiencia cardiaca no controlada.²⁰

5.0 MATERIAL Y MÉTODOS

Material biológico

- ◆ 85 Ratas Wistar Macho (250-350g)

Compuestos a evaluar

- ◆ LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-322, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329 y LQM-337
- ◆ Antiarrítmico Propanolol SIGMA (Lote: 093k4129)

Soluciones y reactivos

- ◆ Solución Salina Fisiológica
- ◆ Pentobarbital Sódico de uso veterinario SEDALPHORTE (63mg/mL)
- ◆ Ácido clorhídrico 0.00147M (HCl REPROQUIFIN. Químicos Finos)

Materiales diversos

- ◆ Micropipetas de 100 y 1000 μ L PIPETMAN
- ◆ Espátula
- ◆ Jeringas BD plastipak de 1mL
- ◆ Frascos viales de 5mL
- ◆ Etiquetas
- ◆ Regla
- ◆ Lápiz

EQUIPO

- ◆ Fisiógrafo Desk Model DMP-4B. Narco Biosystems INC.
- ◆ Balanza para animales OHAUS
- ◆ Balanza Analítica SARTORIOS, BL60S
- ◆ Fuente de iluminación
- ◆ 3 electrodos de plata
- ◆ Tinta para fisiógrafo RECORDING INSTRUMENT INK.
- ◆ Papel para fisiógrafo

5.1 Preparación de soluciones

- ◆ Se prepararon soluciones de Propanolol de 3.1, 1.0, 0.1, 0.01 y 0.001 mg/Kg. Se pesó lo equivalente a una dosis de 3.1mg/Kg y a partir de ésta solución se obtuvo la de 1mg/Kg y, así sucesivamente, hasta la dosis más pequeña. Las diluciones se realizaron utilizando solución salina fisiológica. Se administró 0.5mL de cada dosis a la rata por vía i.m.

- ◆ Para la preparación de las soluciones de cada uno de los compuestos a evaluar se pesó lo equivalente a una dosis de 3.1mg/Kg, ésta dosis se diluyó con una solución de HCl a 0.00147M. De esta solución se obtuvieron las siguientes dosis de 1, 0.1, 0.001mg/Kg diluidas en solución salina fisiológica, a la rata se le administró 0.5mL de cada una de las dosis por vía i.m.

5.2 METODOLOGÍA

5.2.1 Determinación del ECG basal en rata anestesiada

- ✍ Anestesiarse a la rata con una dosis de 50mg/Kg intraperitoneal de Pentobarbital sódico
- ✍ En seguida se coloca a la rata en una tabla de disección y para que ésta tenga una mejor respiración se le saca la lengua
- ✍ Se mantuvo a la rata con las extremidades bien estiradas y fijadas para evitar cualquier movimiento de los electrodos
- ✍ Colocar el electrodo verde en la pata anterior izquierda, el rojo en el tórax y el café en la pata posterior izquierda
- ✍ Encender el botón blanco del Fisiógrafo Desk Model DMP-4B. Narco Biosystems INC.
- ✍ Para registrar el ECG se coloca el botón en la derivación de INPUT
- ✍ Utilizar la velocidad de 10cm/s
- ✍ A continuación se registra el ECG basal del electrocardiograma

5.2.2 Determinación de la curva Dosis-Efecto a los compuestos LQM y el Propanolol

- ✍ Una vez tomada la lectura del ECG basal en la rata se procede a administrar la dosis de Propanolol de 0.001mg/Kg por vía intramuscular
- ✍ Se dejan pasar 10min después de la administración y se registró el ECG

✍ Posteriormente se administró la dosis siguiente (0.01 mg/Kg) y se dejó transcurrir 10min para nuevamente tomar el ECG a esta dosis

✍ Esta metodología se llevó a cabo para las dosis restantes (0.1 1 y 3.1mg/Kg) , así como para los compuestos a evaluar con sus dosis correspondientes

✍ Se calculó la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R

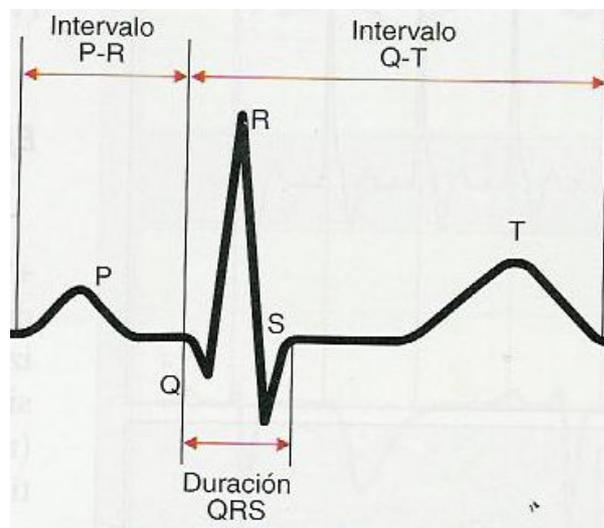


Fig. 13 Medición del intervalo P-R en cm.

5.3 Análisis Estadístico.

Los datos se analizaron en el programa Excel de Office, y se expresaron en valores promedio \pm error estándar. Se realizó un Análisis de Varianza (ANOVA) de dos factores con una sola muestra por grupo con F de Fisher utilizando una significancia de $P < 0.05$.

6.0 RESULTADOS

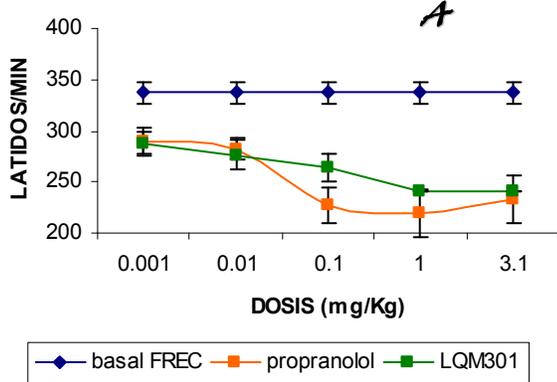
6.1 Determinación de las curvas Dosis-Efecto a los compuestos morfolínicos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-322, y los compuestos tiomorfolínicos LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 sobre la frecuencia cardiaca.

La frecuencia cardiaca como el intervalo P-R son los parámetros que nos permitieron determinar el efecto de estos compuestos sobre el ritmo cardíaco tomando en cuenta que la frecuencia cardiaca disminuye y el intervalo P-R aumenta, con esto se puede confirmar que la actividad rítmica del corazón reduce.

La Curva Dosis-Efecto de cualquier compuesto determina el paso inicial para conocer su posible mecanismo de acción, considerando así, la relación entre la magnitud de la dosis y la actividad del compuesto.

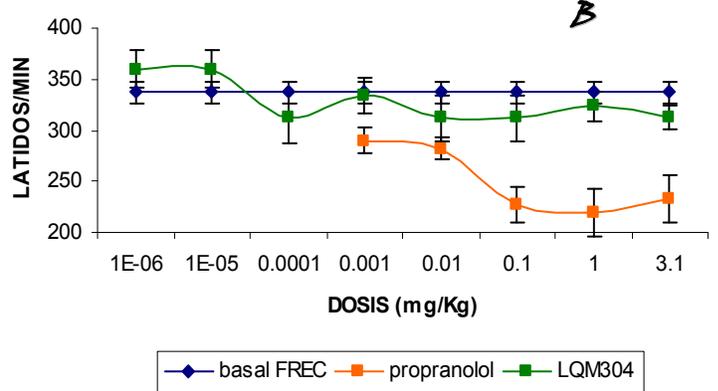
Las figuras 15, 16, 17, 18, muestran las Curvas Dosis-Efecto a los diferentes compuestos sobre la frecuencia cardiaca, considerando la determinación de una actividad basal (línea azul), el efecto del fármaco control, propranolol (línea naranja), y el compuesto LQM(línea verde).

CURVA DOSIS EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM301



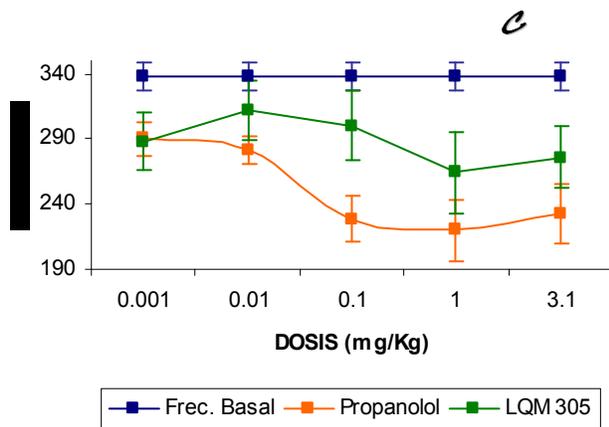
En la figura 15-A el LQM-301 presenta la misma tendencia a disminuir la Frecuencia Cardiaca que el propranolol

CURVA DOSIS EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM-304



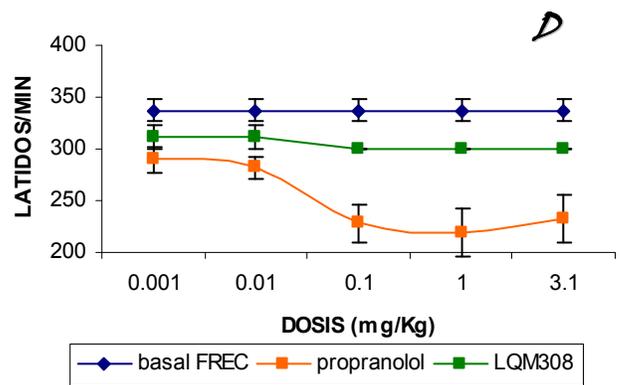
En esta figura el compuesto LQM-304 muestra una disminución de F.C., pero no es constante la tendencia observada

CURVA DOSIS EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM305



En la figura 15-C el compuesto LQM-305 observa una tendencia variable sobre la Frecuencia Cardiaca

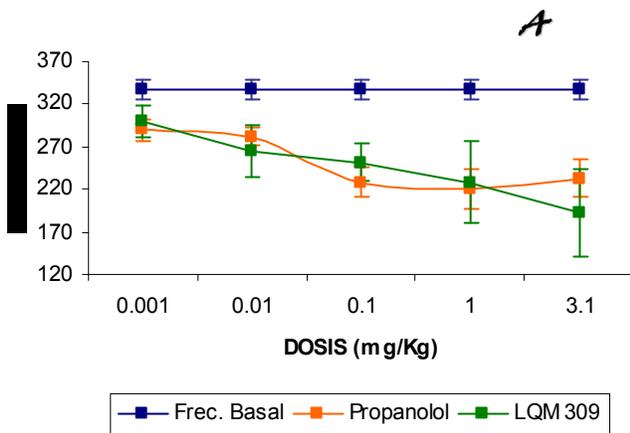
CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM-308



En D el LQM-308 disminuye la Frecuencia Cardiaca no tan significativo como el propranolol

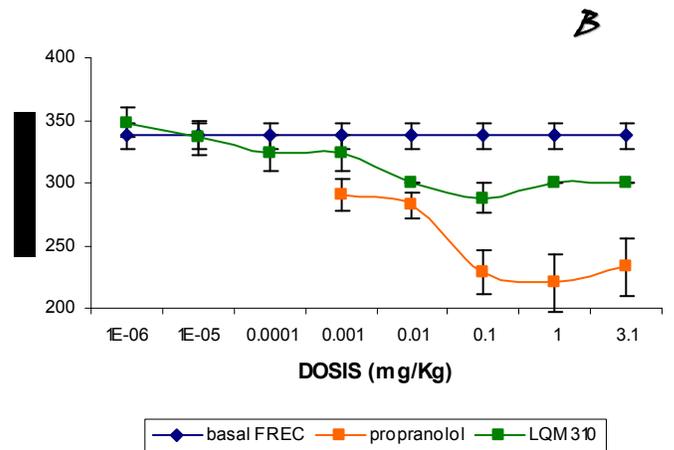
Figura 14. Actividad sobre Frecuencia Cardiaca de los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-305 y LQM 308

CURVA DOSIS EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM309



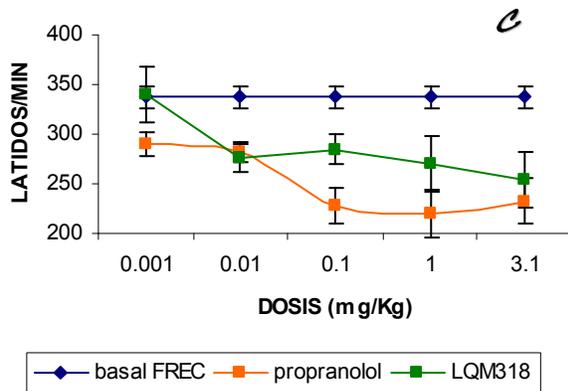
En A el LQM-309 muestra una disminución significativa sobre Frecuencia Cardiaca muy similar a la del propranolol

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM-310



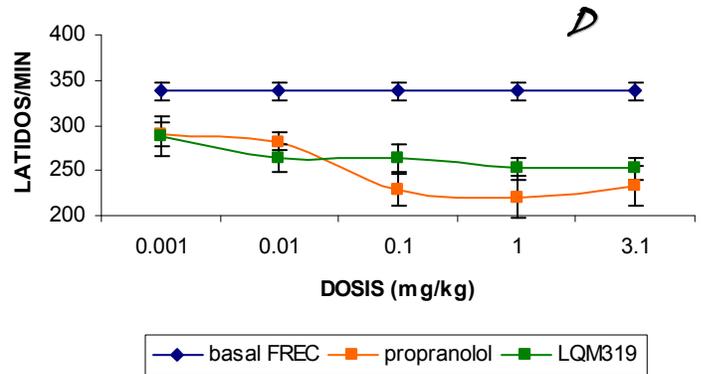
En B el LQM-310 disminuye la Frecuencia Cardiaca de manera significativa con una tendencia constante

CURVA DOSIS EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM-318



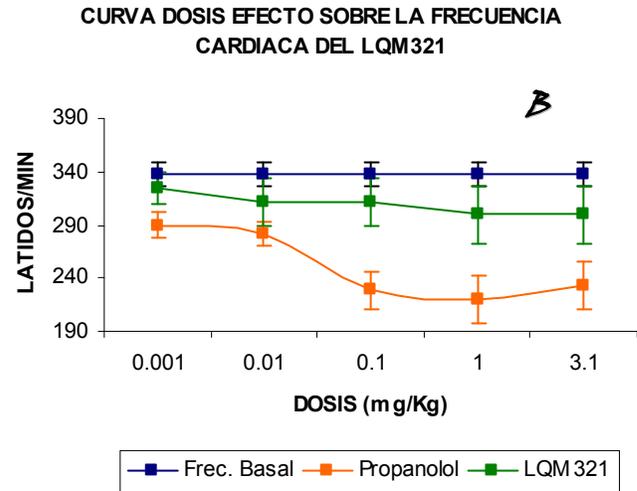
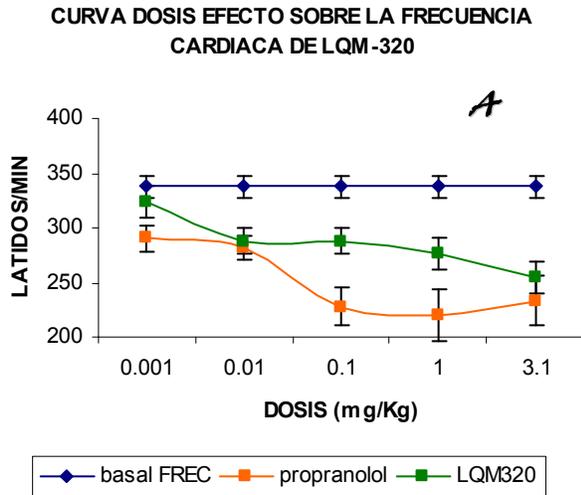
En la figura 16-C el compuesto LQM-318 observa una caída súbita sobre la F.C. en dosis de 0.01 mg/Kg, pero no se mantiene en dosis subsecuentes

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL LQM-319



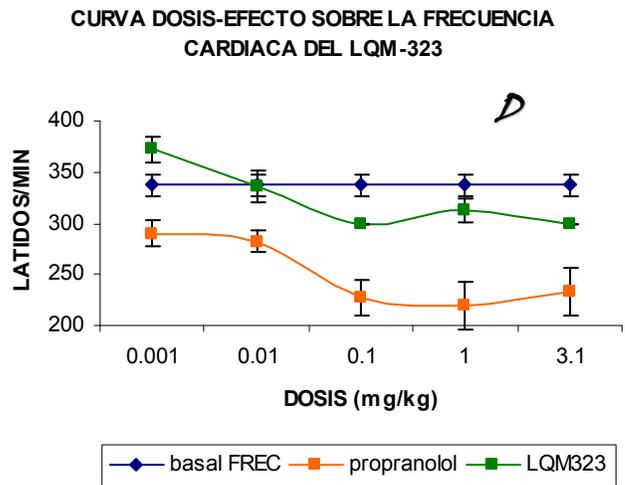
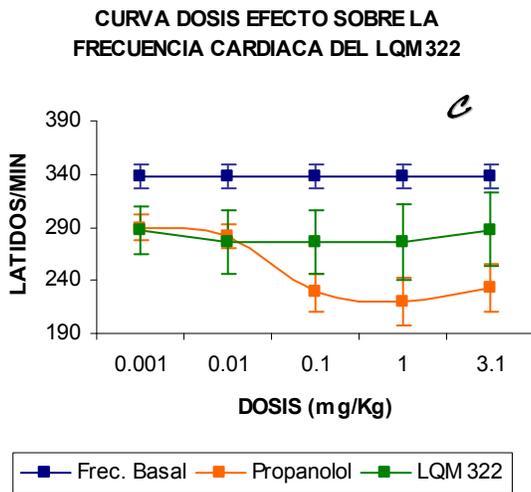
En D el LQM-319 muestra una disminución en F.C. no tan marcada pero si significativa

Figura.15 Actividad sobre Frecuencia Cardiaca de los compuestos LQM-309, LQM-310, LQM-318 y LQM-319



En A el LQM-320 se observa una disminución significativa en F.C. pero menor a la tendencia que presenta el propranolol

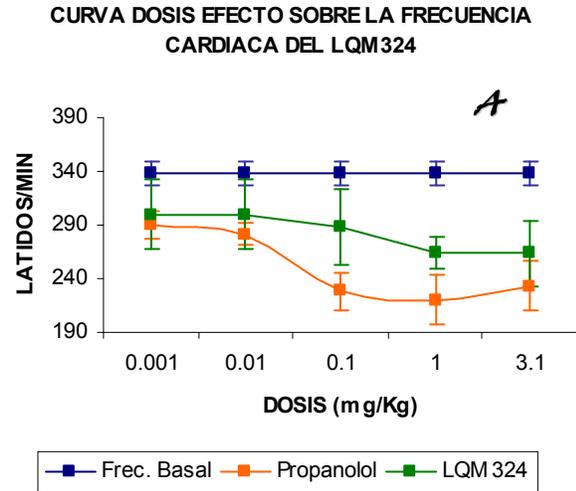
En B el LQM-321 muestra una ligera disminución sobre F.C., pero no significativa como el propranolol



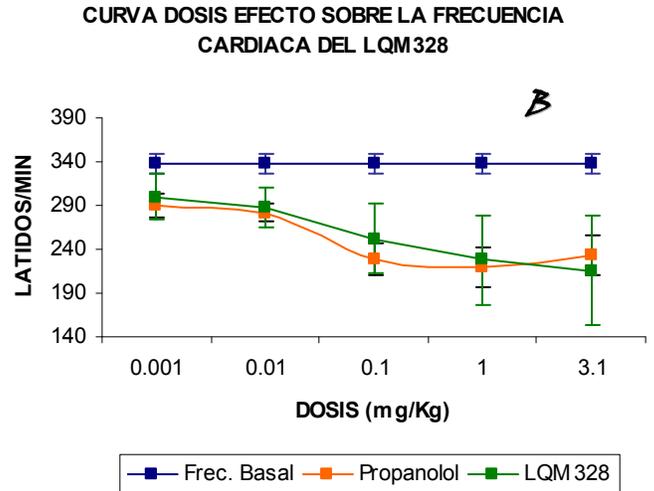
En la figura 17-C hay una disminución desde la primera dosis, pero esta no es constante la tendencia en las subsecuentes dosis

En D el LQM-323 disminuye la F.C. pero no es significativa porque la tendencia no es constante

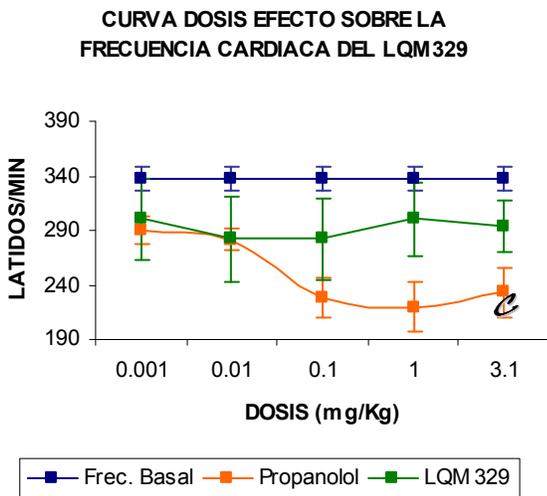
Figura16. Actividad sobre Frecuencia Cardiaca de los compuestos LQM-320, LQM-321, LQM-322 y LQM-323



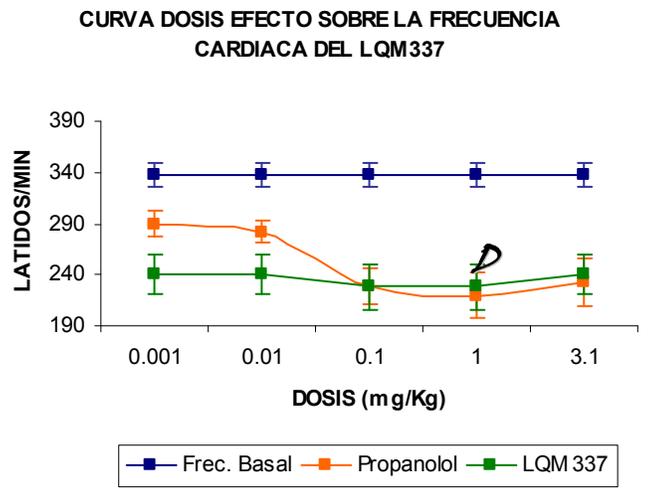
En la figura 18-A LQM-324 muestra una tendencia constante pero no comparable con el del propanolol



En B el compuesto LQM-328 presenta una tendencia similar a la del propanolol, disminuyendo la Frecuencia Cardiaca significativamente



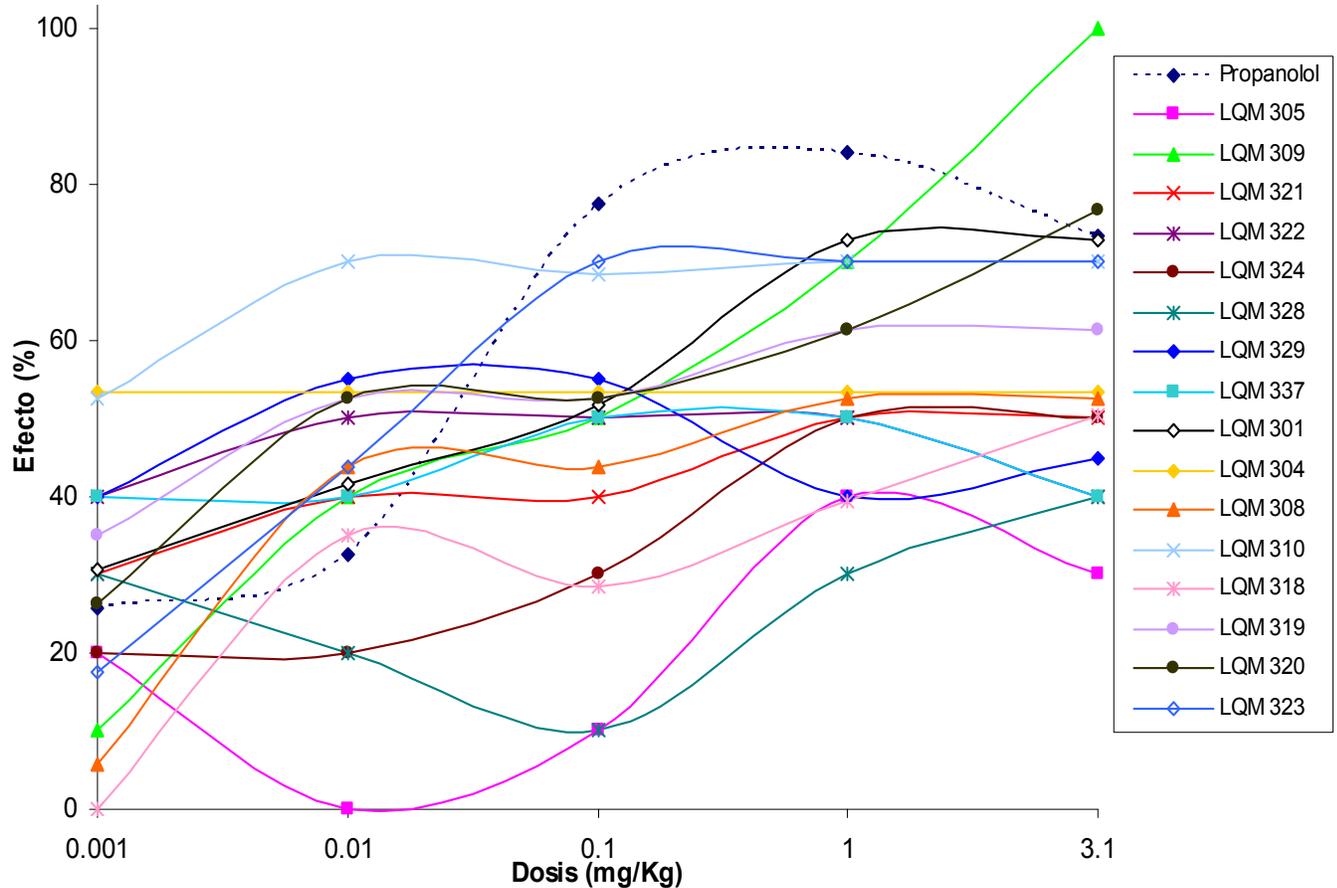
En C el compuesto LQM-329 no observa una tendencia constante por lo cual la disminución no es significativa



En la figura 18-D el LQM-337 muestra una disminución significativa visible desde la primera dosis y que es constante en las subsecuentes dosis

Figura 17. Actividad sobre Frecuencia Cardiaca de los compuestos LQM-324, LQM-328, LQM-329 y LQM 337

Curva Dosis - % Efecto sobre Frecuencia Cardiaca



Gráfica 1. Determinación de la eficacia de los compuestos LQM comparados con el propanolol sobre la Frecuencia Cardiaca. En esta gráfica se observa que el compuesto LQM-309 llega al 100% de efecto a una dosis de 3.1mg/Kg, también se muestra el propanolol que es eficaz a una dosis menor de 1mg/Kg, y el LQM-310 que se vuelve más efectivo a una dosis de 0.01mg/Kg, manteniéndose en un 70% de eficacia a dosis mayores.

En la figura 16-A se observa como el compuesto LQM-309 tiene una disminución significativa lo que nos permite decir que es el mejor efecto sobre FC observado en comparación con los demás compuestos y el propranolol.

Sin embargo, también es preciso señalar el comportamiento de otros compuestos que mostraron una disminución significativa sobre FC como son: el LQM-301 (Fig. 15-A), LQM-320 (Fig. 17-A), y el LQM-328 (Fig. 18-B).

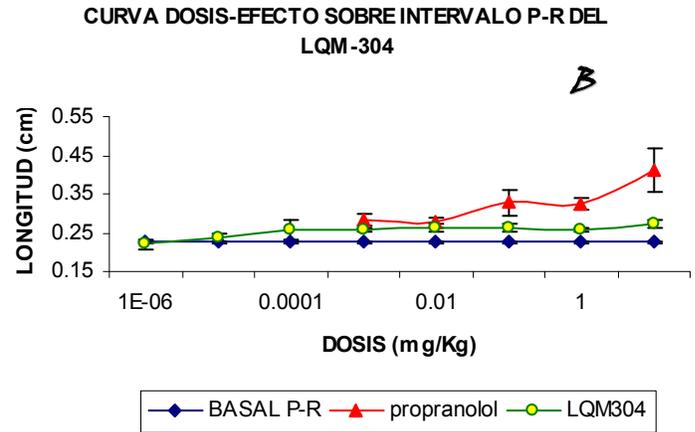
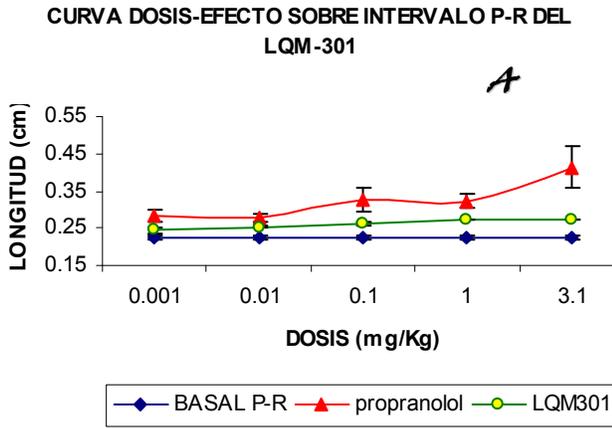
En la gráfica 1 se representa la Curva Dosis-% de Efecto de los diferentes compuestos con la finalidad de compararlos con el compuesto control (propranolol). Como se puede observar el compuesto LQM-309 llega al 100% de efecto a una dosis alta de 3.1mg/Kg, también el propranolol muestra que es eficaz a dosis menores llegando a una eficacia de 80% y el LQM-310 que se vuelve más efectivo a una dosis pequeña de 0.01mg/Kg, pero que se mantiene en un 70% de eficacia a dosis mayores.

6.2 Determinación de las curvas Dosis-Efecto a los compuestos morfólinicos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-322, y los compuestos tiomorfolínicos LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 sobre el intervalo P-R..

Para determinar la disminución del ritmo cardiaco es necesario medir el aumento en el intervalo P-R (ver Pág. XX). En las figuras 19, 20, 21 y 22 (páginas 23, 23,2 3 2,3,2 respectivamente) se muestran graficados los resultados obtenidos en la medición del intervalo P-R de los compuestos LQM comparados con el propranolol.

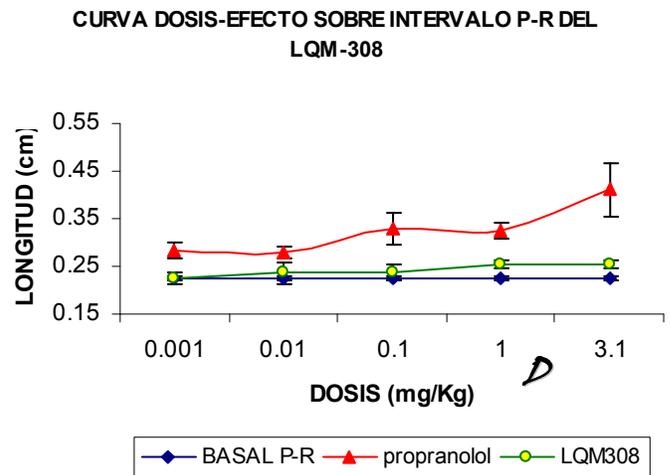
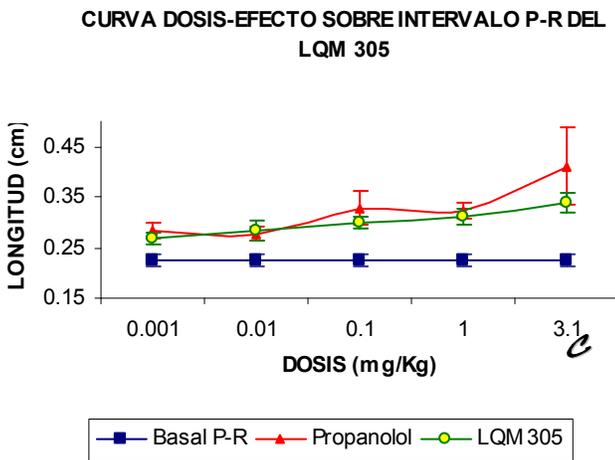
En la Figura 20-A se observa como el LQM-309 aumenta el intervalo P-R de manera semejante al propranolol, al igual que el LQM-328 muestra un incremento significativo sobre el intervalo en la figura 22-B mejor que el mismo propranolol. También mostraron un notable incremento en el intervalo P-R otros compuestos como el LQM-305 y LQM-337, figuras 19-C y 22-D, respectivamente.

Por otro lado se muestran los compuestos LQM-310 (Fig.20-B), LQM-319 (Fig. 20-D), LQM-323 (Fig. 21-D), y LQM-329 (Fig.22-C) que no incrementan el intervalo P-R, e incluso están por debajo del promedio basal.



En A el compuesto LQM-301 muestra un ligero aumento sobre intervalo P-R pero no es comparable con la tendencia del propranolol

En B el LQM-304 aumenta el intervalo P-R muestra un ligero aumento sobre intervalo P-R pero no es comparable con la tendencia de l propranolol

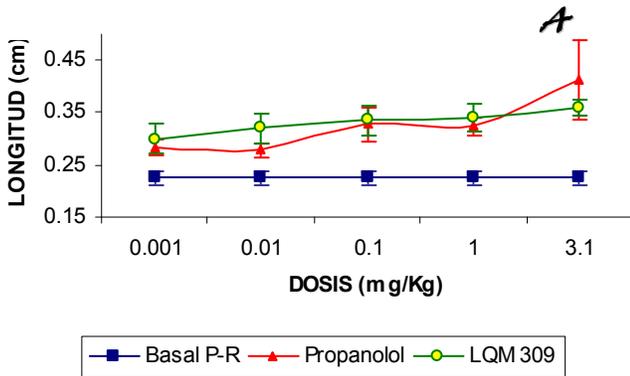


En C el compuesto LQM-305 muestra aumento sobre intervalo P-R significativo semejante al del propranolol

En la figura 19-D el LQM-308 no presenta un aumento significativo sobre el intervalo P-R

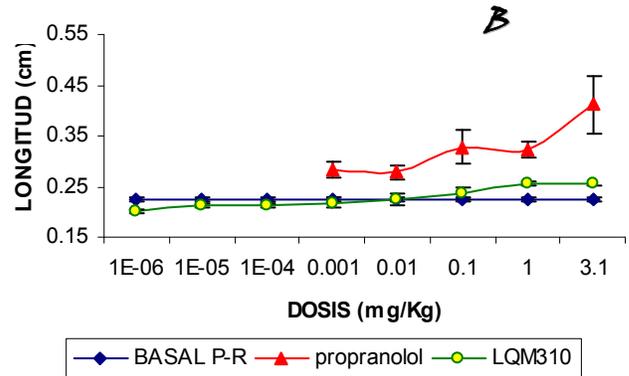
Figura 18. Actividad sobre Intervalo P-R de los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-305 y LQM 308

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM 309



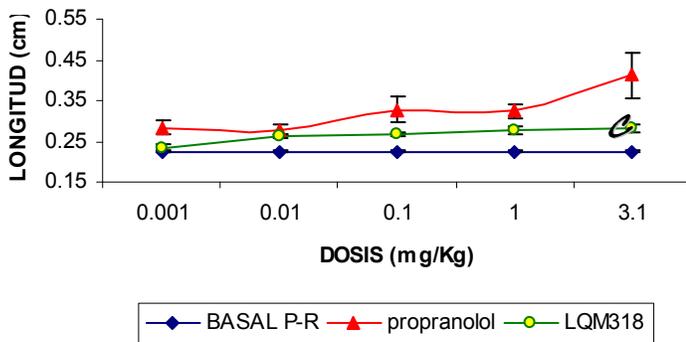
En la figura 20-A el LQM-309 muestra una tendencia constante y significativa sobre el aumento en intervalo P-R

CURVA DOSI-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM-310



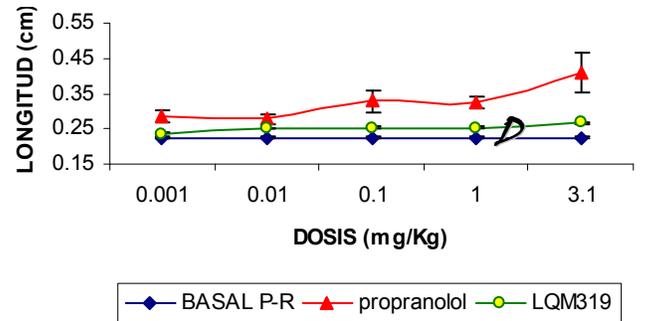
En B se observa que el aumento sobre el intervalo P-R no es significativo por parte del compuesto LQM-310

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM-318



En C el LQM-318 observa un aumento sobre el intervalo P-R no tan significativo como el del propranolol

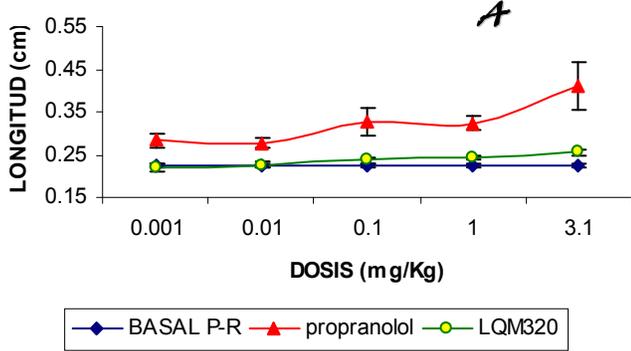
CURVA DOSIS EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM-319



En la figura 20-D el compuesto LQM-319 presenta un ligero aumento sobre intervalo P-R

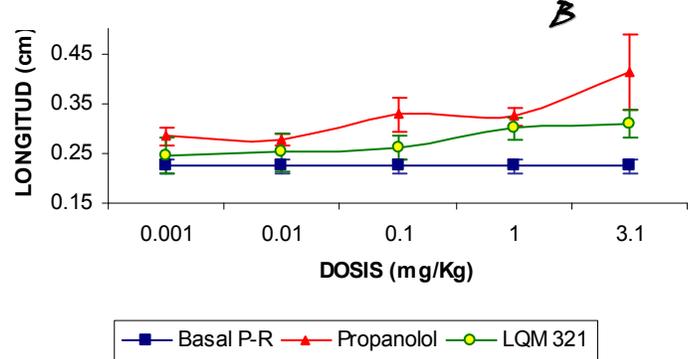
Figura 19. Actividad sobre intervalo P-R de los compuestos LQM-309, LQM-310, LQM-318 y LQM-319

CURVA DOSIS EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM-320



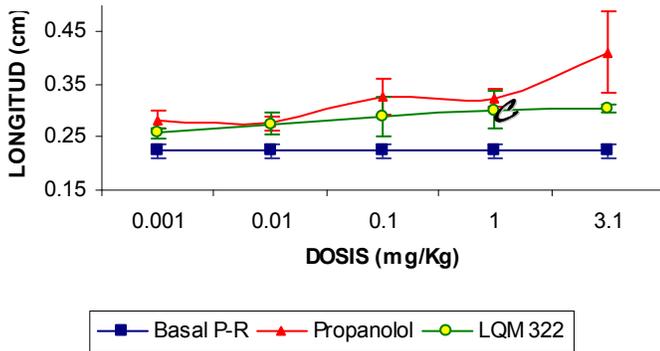
En A el LQM-320 presenta a un aumento sobre el intervalo P-R aunque no el mismo que el del propranolol

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM 321



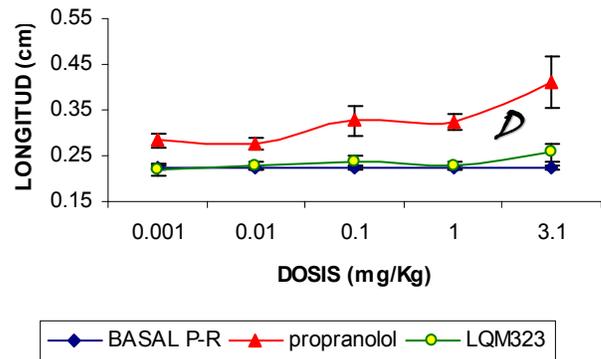
En la figura 21-B el LQM-321 muestra un aumento significativo sobre el intervalo P-R

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM 322



En C el compuesto LQM-322 observa un aumento significativo sobre el intervalo P-R aunque no como el del propranolol

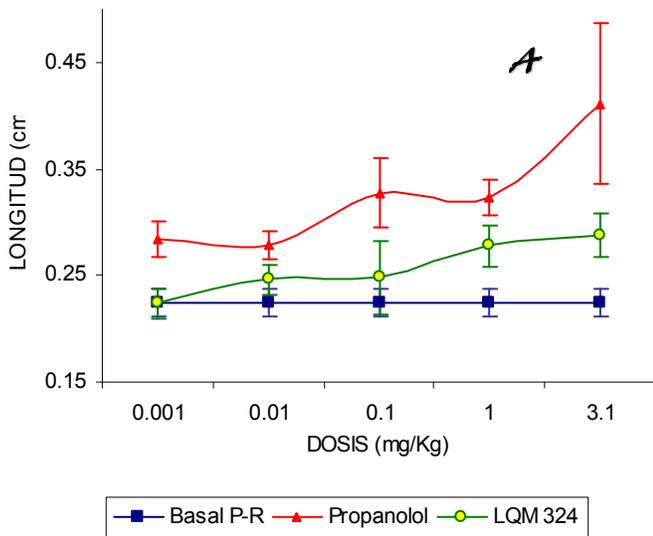
CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM-323



En D el LQM-323 muestra un aumento sobre el intervalo P-R no significativo

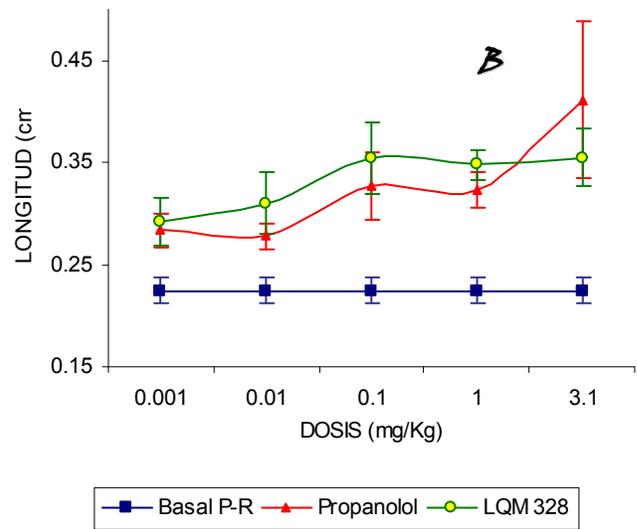
Figura 20. Actividad sobre el intervalo P-R de los compuestos LQM-320, LQM-321, LQM-322 y LQM-323

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM 324



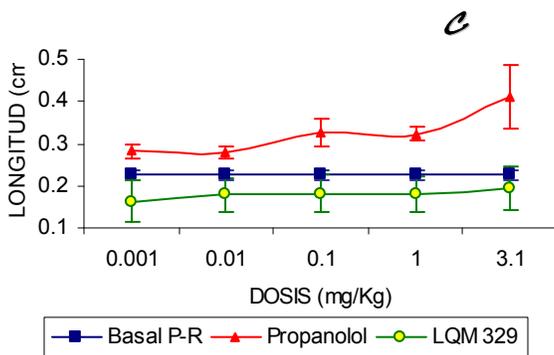
En A el LQM-324 muestra un aumento significativo sobre el intervalo P-R aunque significativo pero menor a el propanolol

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM 328



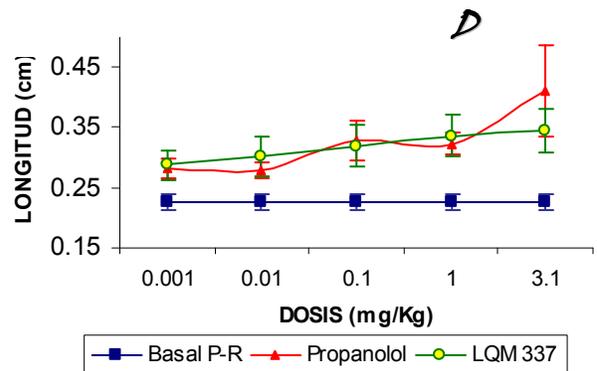
En B el compuesto LQM-328 presenta un incremento sobre el intervalo P-R significativo, e incluso mejor que el propanolol

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM 329



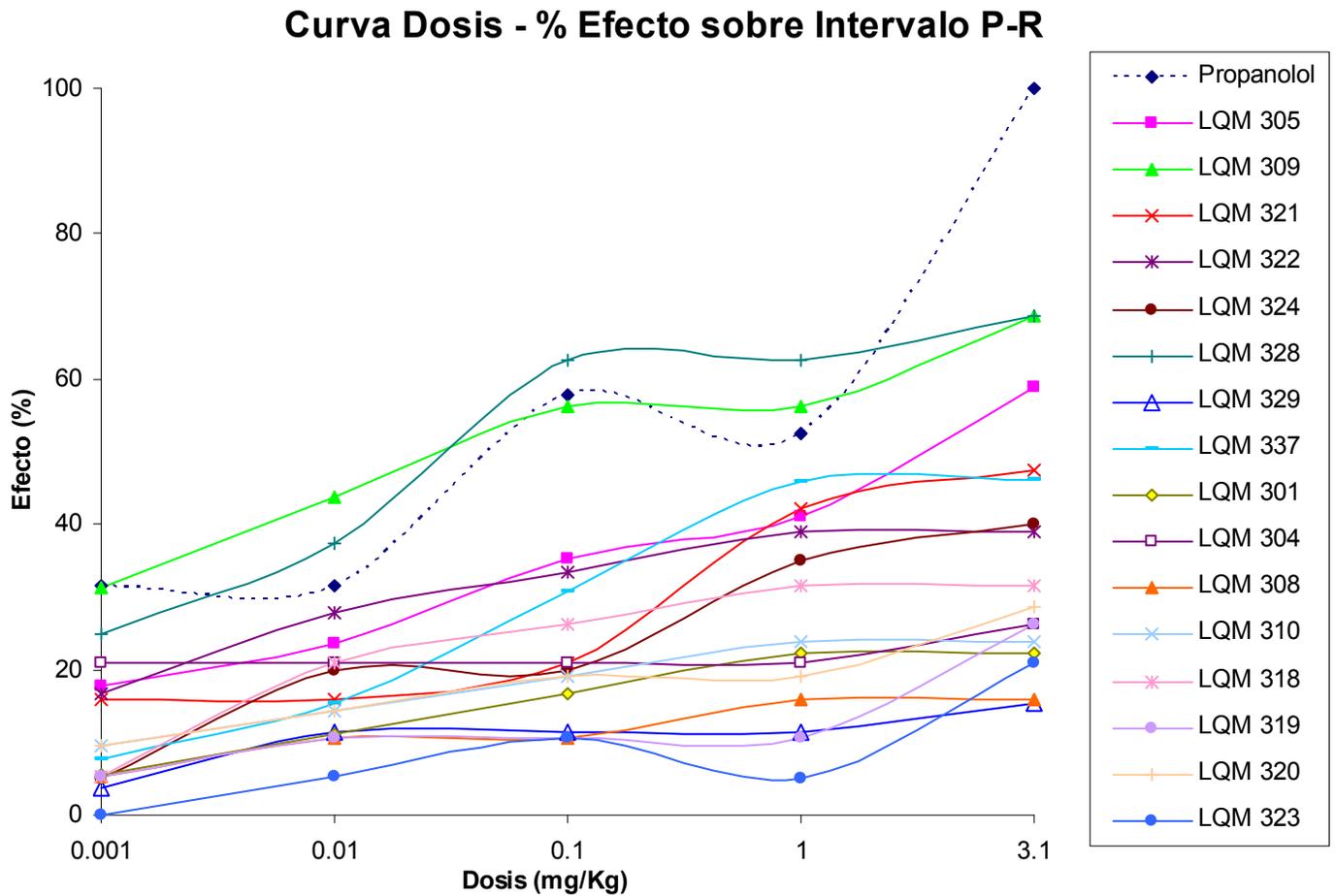
En C el compuesto LQM-329 no presentó aumento sobre el intervalo P-R

CURVA DOSIS-EFECTO SOBRE INTERVALO P-R DEL LQM 337



En D hay un incremento excepcional en el intervalo P-R mostrado por el compuesto LQM-337 muy semejante al del propanolol

Figura 21. Actividad sobre el Intervalo P-R de los compuestos LQM-324, LQM-328, LQM-329 y LQM 337



Gráfica 2. Determinación de la eficacia de los diferentes compuestos LQM comparados con el propanolol sobre el intervalo P-R. En esta gráfica apreciamos que los compuestos LQM-328 y LQM 309 fueron quienes incrementaron el intervalo P-R significativamente presentando un efecto similar al del propanolol, inclusive el LQM-328 se muestra con mejor efecto que este último. Por otro parte se observaron compuestos como el LQM-323 y LQM-329 que no presentaron efecto sobre el intervalo P-R.

En la gráfica 2 se muestra la curva Dosis-Efecto de los compuestos LQM y el propanolol sobre el intervalo P-R donde el LQM-328 mostró una tendencia muy aceptable, en la cual se ubica un 70% de eficacia a una dosis de 1mg/Kg, también observamos que el propanolol llega al 100% a la dosis más alta de 3.1mg/Kg. En el LQM-337 se observa una tendencia similar al LQM-328, pero de menor eficiencia cercana al 50% a la misma dosis.

7.0 ANALISIS DE RESULTADOS

Las enfermedades cardíacas son un problema de salud pública y están ubicadas dentro de las primeras causas de muerte en el mundo. La función del corazón es bombear la sangre hacia todo el cuerpo, con la finalidad de distribuir el oxígeno y nutrientes en el organismo y remover los productos celulares de desecho. Cuando este órgano late de manera irregular, se generan una serie de patologías denominadas arritmias cardíacas.

Una arritmia puede ser la taquicardia, un aumento en la frecuencia de latidos del corazón (más de 100 por minuto) o bradicardia, disminución en la frecuencia cardíaca (menos de 60 por minuto). El 11 por ciento de las muertes naturales en el mundo son atribuidas a arritmias cardíacas. En México, las causas y la incidencia de mortalidad y morbilidad de las arritmias han sido poco estudiadas.

Por esta razón es importante realizar más estudios en la búsqueda de nuevos antiarrítmicos que poseen cualidades terapéuticas pero que su uso no ocasione la aparición de arritmias diferentes a las que se tratan de eliminar.

Es por ello que en la Unidad de Posgrado de la FES-Cuautitlán se realizan pruebas farmacológicas a nuevos compuestos en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, con el fin de estudiar las posibles actividades que tengan sobre el sistema cardiovascular.

En colaboración con el Laboratorio de Química Medicinal se buscan y prueban nuevos fármacos promisorios para el tratamiento de diferentes arritmias cardiacas.

Por esta razón es importante desarrollar investigaciones sobre nuevos agentes que resulten de menor gasto a los consumidores mexicanos, ya que los medicamentos para tratar patologías cardiacas en su mayoría son transnacionales lo que genera mayor gasto para los pacientes mexicanos.

La Facultad tiene la finalidad que los compuestos que se lleguen a desarrollar sean de bajo costo y lo que es mas importante se evaluaran y serán preescritos a la población mexicana.

La búsqueda de nuevos principios activos desarrollados en el laboratorio, por medio del diseño asistido por computadora y síntesis orgánica, permite obtener una serie de compuestos con clave LQM y posible actividad sobre el ritmo cardiaco. Se realizo un modelo sencillo en donde se pudo determinar la actividad electrocardiográfica midiendo frecuencia cardiaca e intervalo P-R.

En el siguiente cuadro se puede ver que los fármacos antiarrítmicos no tienen el mismo efecto sobre el intervalo P-R, esta variación depende del grupo en que se encuentren.

Tabla 2. Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre el intervalo P-R del ECG.

Clasificación	Aumento sobre le intervalo P-R
IA	0/+
IB	0
IC	++
II	++
III	+
IV	++

donde 0: sin cambio, 0/+: mínimo aumento, +: aumento moderado, ++: aumento significativo.

Con base en la tabla anterior, a continuación se muestra una tabla donde se ordenan los compuestos utilizados por su comportamiento sobre el intervalo P-R.

En la tabla 3 vemos la posible clasificación de los compuestos LQM, según su comportamiento sobre el intervalo P-R, en los cuatro grupos de antiarrítmicos existentes.

Tabla 3. Posible clasificación de los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-305, LQM-308, LQM-309, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320, LQM-321, LQM-322, LQM-323, LQM-324, LQM-328, LQM-329, LQM-337 sobre el intervalo P-R del ECG

Compuesto	Aumento sobre le intervalo P-R
Propanolol	++
LQM -301	0
LQM-304	0/+
LQM-305	+
LQM-308	0
LQM-309	+
LQM-310	0
LQM-318	0/+
LQM-319	0/+
LQM-320	0/+
LQM-321	0/+
LQM-322	0/+
LQM-323	0
LQM-324	0/+
LQM-328	+
LQM-329	0
LQM-337	0/+

La clasificación anterior se dio en base a los porcentajes obtenidos a una dosis de 3.1mg/Kg por cada uno de los compuestos LQM, en donde el propranolol presentó un 100%. Estos datos se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Datos de Dosis-% Efecto sobre Intervalo P-R de cada compuesto a dosis de 3.1mg/Kg.

COMPUESTO	% EFECTO SOBRE INTERVALO P-R	CLASIFICACIÓN DE CADA COMPUESTO
Propranolol	100	
LQM- 309	69	Dimorfolínico
LQM-328	69	Tiomorfolínico
LQM-305	59	Dimorfolínico
LQM-321	47	Tritiomorfolínico
LQM-337	46	Ditiomorfolínico
LQM-324	40	Tiomorfolínico
LQM-322	39	Ditiomorfolínico
LQM-318	32	Tiomorfolínico
LQM-320	29	Ditiomorfolínico
LQM-319	26	Ditiomorfolínico
LQM-304	26	Morfolínico
LQM-310	24	Dimorfolínico
LQM-301	22	Dimorfolínico
LQM-323	21	Ditiomorfolínico
LQM-308	16	Morfolínico
LQM-329	15	Ditiomorfolínico

En la tabla 5 se muestran los porcentajes de efectividad de los compuestos LQM en comparación con el propranolol sobre la disminución de Frecuencia Cardíaca, en donde podemos ver, que el más próximo al propranolol es el LQM-309, y LQM301.

Tabla 5. Datos de Dosis-% Efecto en Frecuencia Cardíaca de cada compuesto a dosis de 1.0mg/Kg.

COMPUESTO	% EFECTO EN FRECUENCIA CARDIACA	CLASIFICACION DE CADA COMPUESTO
Propranolol	84	
LQM- 309	70	Dimorfolínico
LQM-301	64	Dimorfolínico
LQM-319	58	Ditiomorfolínico
LQM-320	50	Ditiomorfolínico
LQM-321	50	Tritiomorfolínico
LQM-322	50	Ditiomorfolínico
LQM-324	50	Tiomorfolínico
LQM-337	50	Ditiomorfolínico
LQM-310	47	Dimorfolínico
LQM-318	41	Tiomorfolínico
LQM-323	41	Ditiomorfolínico
LQM-308	40	Morfolínico
LQM-305	40	Dimorfolínico
LQM-329	40	Ditiomorfolínico
LQM-304	32	Morfolínico
LQM-328	30	Tiomorfolínico

En la gráfica 1 el compuesto LQM-310 resulta ser el más potente al reportar una disminución en frecuencia Cardíaca del 70% de eficacia a una dosis menor de 0.01mg/Kg. Por otro parte en la gráfica 2 el compuesto LQM-328 es el más potente en cuestión de aumentar el intervalo P-R ya que tiene una eficiencia de 63% a una dosis de 0.1mg/Kg.

El LQM-301 es eficiente en Frecuencia cardíaca, pero deficiente en intervalo P-R, el LQM-319 también disminuye la frecuencia cardíaca significativamente, pero tiene pobre capacidad sobre el intervalo P-R.

El compuesto LQM-337 y LQM-305 aumentan significativamente el intervalo P-R, aunque tienen una regular eficacia sobre la Frecuencia Cardíaca. A pesar de estos resultados hay un compuesto que si presentó buena eficiencia en ambos parámetros, este es el caso del LQM-309 el cual registró un aumento significativo en el intervalo P-R, así como, en Frecuencia Cardíaca mostró una disminución significativa.

Todos los compuestos que se estudiaron son derivados de la changrolina (Fig. 23), que presenta la siguiente estructura química en ella se descubrió que el fenol presenta propiedades antiarrítmicas.

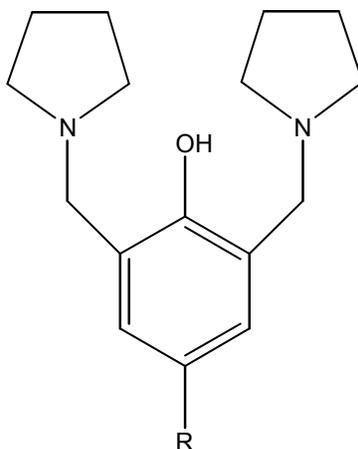
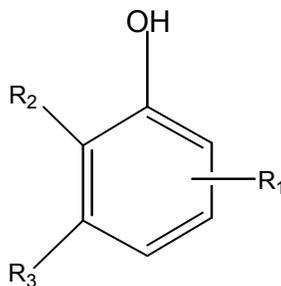


Fig. 22. Estructura química de la changrolina.

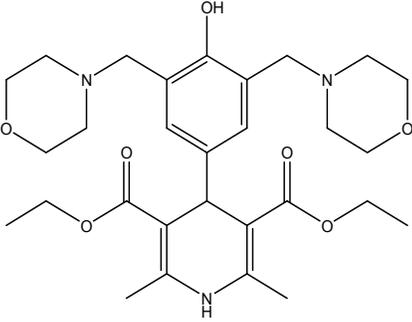
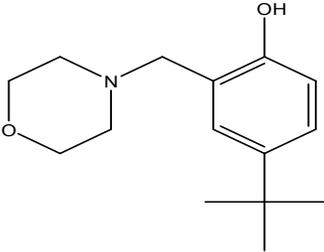
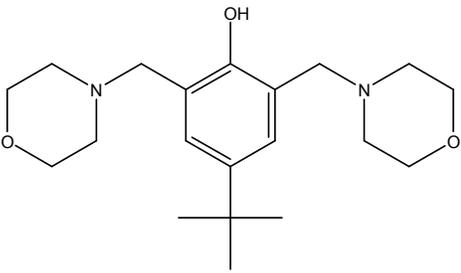
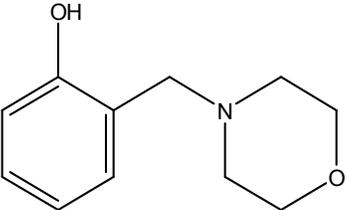
Es por ello que se trabajó con la changrolina para modificar su estructura química quedando en algunos casos mono, di o hasta trisustituida.

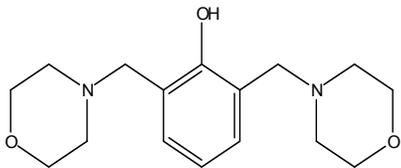
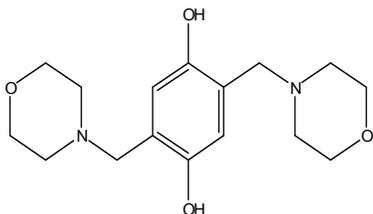
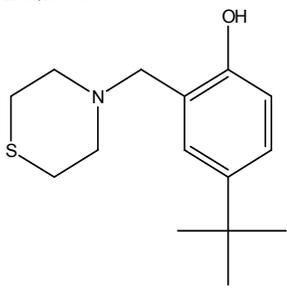
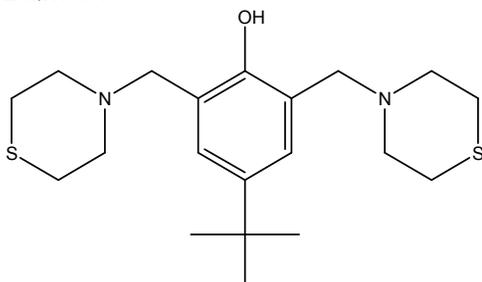
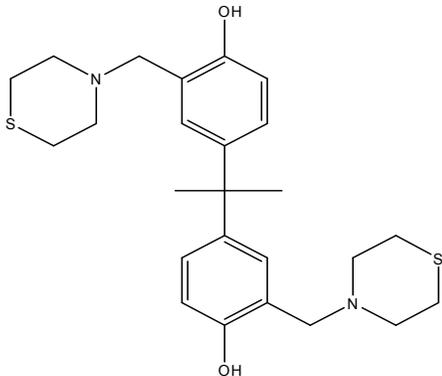


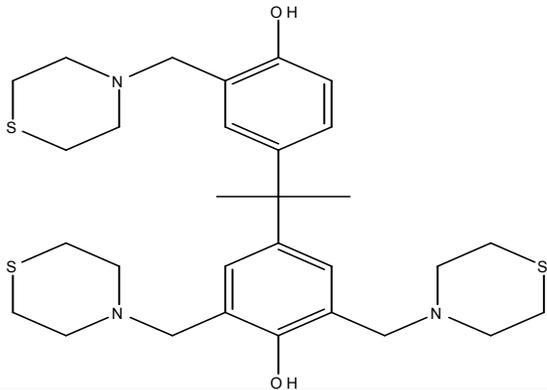
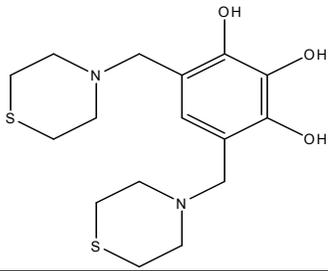
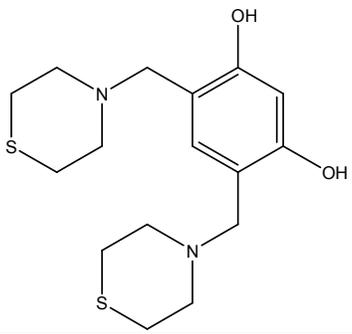
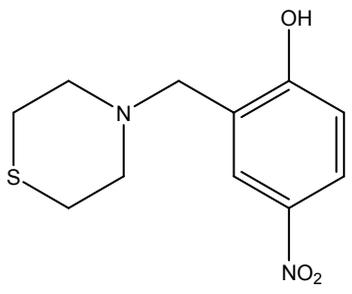
La clasificación de los compuestos se da básicamente en el tipo de sustituyente que contenga, si en este se encuentra un átomo de Oxígeno se le da el prefijo **Morfo**, y si en el sustituyente esta un átomo de Azufre se le da el prefijo **Tio**.

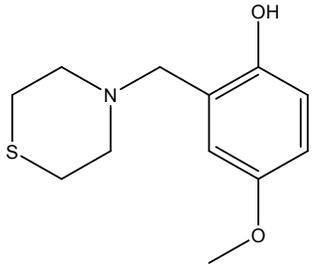
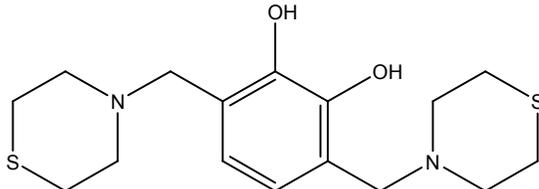
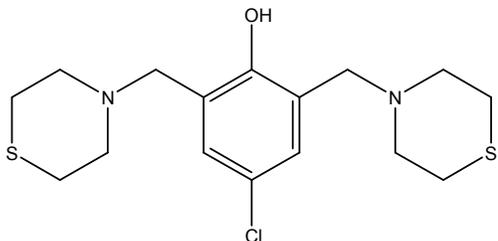
A continuación se muestra la estructura Química de cada compuesto y la clasificación de cada uno de ellos.

Tabla 6. Estructuras Químicas y clasificación de los compuestos

Clave y Estructura del Compuesto	Clasificación
<p>LQM-301</p> 	Dimorfolínico
<p>LQM-304</p> 	Morfolínico
<p>LQM-305</p> 	Dimorfolínico
<p>LQM-308</p> 	Morfolínico

<p>LQM-309</p> 	Dimorfolínico
<p>LQM-310</p> 	Dimorfolínico
<p>LQM-318</p> 	Tiomorfolínico
<p>LQM-319</p> 	Ditiomorfolínico
<p>LQM-320</p> 	Ditiomorfolínico

<p>LQM-321</p>  <p>Tritiomorfolínico</p>	
<p>LQM-322</p>  <p>Ditiomorfolínico</p>	
<p>LQM-323</p>  <p>Ditiomorfolínico</p>	
<p>LQM-324</p>  <p>Tiomorfolínico</p>	

<p>LQM-328</p> 	Tiomorfolínico
<p>LQM-329</p> 	Ditiomorfolínico
<p>LQM-337</p> 	Ditiomorfolínico

El compuesto LQM-301 que se clasifica como dimorfolínico tiene sustituyentes como los grupos éster y el fenol que le dan mayor polaridad y que pueden ser los responsables de que actué con mayor eficacia a comparación de los demás compuestos sobre Frecuencia cardiaca.

El LQM-305 y LQM-309 con sus sustituyentes morfolínicos y el fenol, son los que actúan eficazmente sobre el intervalo P-R.

El LQM-319 y LQM-337 con sus dos sustituyentes tiomorfolínicos y el fenol, pueden ser los que le dan la propiedad de disminuir la Frecuencia Cardíaca y aumentar el intervalo P-R respectivamente.

En LQM-328 los grupos éter y fenol pueden ser los que hagan que este compuesto eleve el intervalo P-R.

8.0 CONCLUSIONES

- ✎ El compuesto LQM-310 es el más potente sobre la disminución de la frecuencia cardiaca que el propanolol.
- ✎ El compuesto LQM-328 es el más potente en el aumento del intervalo P-R, presentó un incremento significativo en este parámetro.
- ✎ El LQM-309 es el compuesto que presentó los mejores resultados en ambos parámetros, disminuyendo la Frecuencia Cardiaca e incrementando el intervalo P-R de manera significativa.
- ✎ La Eficacia de los compuestos probados y comparados con el compuesto control (propanolol), presentan la siguiente tendencia de acuerdo a su comportamiento en frecuencia cardiaca: propanolol > LQM-309 > LQM-301 > LQM-319 > LQM-310, los demás compuestos mostraron una eficacia igual o menor al 50%; y de acuerdo al aumento en intervalo P-R: propanolol > LQM-328 > LQM-309 > LQM-305 < LQM-337 < LQM 329, los demás están por debajo del 40% de eficiencia.

9.0 COMENTARIO

Este estudio es de suma importancia, ya que en México son muy pocos los trabajos que se realizan en este tema tan complicado y vasto. Las enfermedades cardiovasculares cada día se vuelven más frecuentes en la mayoría de la población. Es por ello el interés de continuar investigando con estos compuestos para obtener resultados concretos como la obtención de medicamentos con los principios activos aquí mencionados.

Es importante darle énfasis a estos compuestos, principalmente a los que mostraron buenos resultados, tanto en Frecuencia Cardíaca como en Intervalo P-R; ya que se han estado sintetizando con la finalidad de obtener fármacos que en un futuro puedan ser primordiales para disminuir las incidencias de enfermedades del corazón principalmente las arritmias cardíacas.

Esta investigación resulta valiosa para poder dilucidar un posible mecanismo de acción de estos compuestos sintéticos y así determinar a que clase de antiarrítmico pertenecen, su eficacia, y en un momento dado sus efectos adversos y toxicidad de cada uno.

10. REFERENCIAS

1. Barajas H, Ramírez A. "Enfermedades cardíacas: Síndrome QT largo". Gaceta Universitaria. Colima México. Abril 2002.
2. Anthony C.P. y Thibodeau. Anatomía y Fisiología. 10ª ed. Nueva Interamericana. México 1985.
3. Velásquez. "Farmacología Básica y Clínica". 17ª. ed. Lorenzo P. Moreno A. y otros. Editorial Médica Panamericana. España 2005.
4. Florez J. Farmacología Humana. 4ª ed. Editorial Masson España 2004.
5. Durán L "Evaluación de tecnologías para la salud". Boletín de Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No. 4. México. Octubre 2002.
6. Avendaño C. "Introducción a la Química Farmacéutica". 2ª ed.. Editorial Mc Graw Hill España 2001.
7. Kalant H. "Principios de Farmacología Médica" 6ªed. Editorial Oxford University Press México 1998.
8. Latarjet M. y Ruiz A. "Anatomía Humana" 4ª ed. Editorial. Médica Panamericana. Argentina 2005. Tomo 2 Cap. 26 Corazón.
9. Page, Curtis y otros. "Farmacología Integrada". Ediciones Harcourt. España 1998.
10. Dvorkin M. Cardinali D. Best & Taylor "Bases Fisiológicas de la Práctica Médica". 13ª ed. en español. Editorial Médica Panamericana. Argentina 2003.
11. Jiménez M. Tapía M. y otros. "Registro del Electrocardiograma". Enfermería Cardiológica. Vol. 12, Núm. 2 Mayo-Agosto 2004.
12. Drucker R. Fisiología médica. El Manual Moderno. México 2005.
13. Page C., Curtis M. y otros. "Farmacología Integrada". Editorial Harcourt España 1998.
14. Opie L. Gersh B. "Fármacos en Cardiología". México 2001.
15. Goddman & Gilman A. "Las bases farmacológicas de la Terapéutica". 9ª ed. Editorial Mc. Graw-Hill. México 2002.
16. www.diariomedico.com/minterna
17. Mycek M., Harvey R. Champe P. Lippincott's Illustrated Reviews: "Pharmacology". 2ª ed. Editorial Lippincott Williams & Wilkins EUA. 2000.

18. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals Drugs and Biologicals. 12^a. ed. Editorial Merck and Co. Inc. EUA 1996.
19. Paladino M, Gualdo R, Scheffelaar S."Fundamentos del Uso de Betobloqueantes en el Paciente Quirúrgico". Revista Mexicana de Anestesiología. VOLUMEN 26, No.1. Enero-Marzo 2003.
20. P. R. Vademecum. 2001.
21. Aaronson P. "El Sistema Cardiovascular en Esquemas". Ed. Ars Médica. 1999.
22. González J. Tutorial de Electrocardiograma. Servicio de Cardiología UCC. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago Compostella.
23. Priori S. Diehl L. Schwartz P. Torsade de pointes. Eds. Cardiac arrhythmia : mechanisms, diagnosis, and management. Baltimore: William and Wilkins. E.U.A. 1995.
24. Campbell R. Supraventricular tachycardia: Occasional nuisance or frequent threat?. Eur Heart J 17 Suppl C:21-5. 1997.
25. Connors S, Dorian P. Management of supraventricular tachycardia in the emergency department. Can J. Cardiol; 13 Suppl A:19A-24A. 1997.
26. Josephson Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and Interpretations.2^a.ed. Lea & Febiger. Philadelphia E.U.A. 1993.
27. Prystowsky and Klein. Cardiac Arrhythmias: An Integrated Approach for the Clinician Ed. Mc. Graw-Hill. New York 1994.
28. Luderitz B, Manz M. Pharmacologic treatment of supraventricular tachycardia: The German experience. Am J Cardiol; 70: 66A-73A. 1992.
29. Frame L and Simson B. "Oscillations of conduction, action potential duration, and refractoriness". Circulation 78. 1277-1287. 1988.
30. Galloway A, Colvin S, Grossi E, Spencer F. "Cardiopatías Adquiridas en Shartz SI". Shires GT, Spencer Editores.
31. Macroscopic identification of Early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity Am. J. Pathol 42: 379-405. 1963.
32. Vorperian VR Havighurst T. C., Miller S et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter fibrillation J. Am Coll. Cardiol. 31: 1414-1419. 1998.

33. Cairns CB, Niemann JT. Intravenous adenosine in the emergency department management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med*; 20:717-21. 1991.
34. US. Census Bureau, International Data Base. 2004
35. Fenton F. and Karma A., " Fiber-rotation-induced vortex turbulence in thick myocardium ", *Phys. Rev. Lett.* 81, 481-484. 1998.
36. Hopfinger AJ: *J. Medical Chemistry* 28: 1133. 1985.
37. med.unne.edu.ar/revista/revista138/avi.htm
38. The Cardiac Arrhythmia Supresión Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 321: 406-412. 1989.
39. Wolf P A, Mitchell J. B., Baker CS. et al. Impact of trial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Intern Med* 160: 49-57. 2000.
40. Davidenko J. M., Pertsov A. V., Salomonsz R., Baxter W., and Jalife J. "Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle". *Nature London* 355, 349-351. 1992.
41. Trayanova N. and Eason J., "Shock-induced arrhythmogenesis in the myocardium". *Chaos* 12, 962-972. 2002.
42. Connolly SJ. Evidence-based análisis of amiodarone efficacy safety. *Circulation*, 2025-2034. 1999.
43. Rogers J. M., "Wave front fragmentation due to ventricular geometry in a modelo f the rabbit Heart". *Chaos*12, 779-787. 2002.
44. Topliss J. G: *Medical Chemistry* 15, 1006. 1995.
45. Priori SG, Diehl L., Schwartz PJ. Torsade de Pointes. In: Podrid PJ., Kowey PR. eds. *Cardiac Arrhythmia: mechanisms, diagnosis, and management.* Baltimore: Williams and Wilkins, 951-963. 1995.
46. Marcus F.I., Opie LH. Antiarrhythmic agents. In Opie H (ed) *Drugs of the heart.* 3^oed. WB. Saunders, Philadelphia. 207-246. 1994.
47. Mc Namara RL, Tamariz LJ, Segal JB, and Bass EB. Management of atrial brillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann intern Med* 139: 1018-1033. 2003.
48. Christini D. J. et all. Mapping and control of Complex Cardiac Arrhythmias. *Chaos.* 1732: 12; 3. 2003.

49. Ito H. and Glass L. "Theory of reentrant excitation in a ring of cardiac tissue", *Physica D*. 56, 84-106.1992.
50. Glass L. "Dynamics of cardiac arrhythmias". *Phys. Today* 49-8. 40-45. 1996.
51. Virag N., Jacquemet V., Henriquez C., Zozor S., Blanc O., Vesin j. M., Pruvot E. and Kappenberger, « Study of atrial arrhythmias in a computer model based on MR images of human atria". *Chaos* 12, 754-763. 2002.
52. Getchell WS., Larsen GC., Morris CD., McAnulty JH., Epidemiology of syncope in hospitalized patients. *J Gen Intern Med*: 14: 677-687. 1999.
53. Baine WB., Yu W., Weis Ka. Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49: 763-770, 1991-1998. 2001.

ANEXO 1

Calibración del equipo (fisiógrafo)

1. Conectar los cables gris(corriente) y negro (tierra)
2. Encender el botón RECORDER y dejar encendido el aparato por 15 min.
3. Calibrar el aparato colocando el botón del acoplador en CAL, el cual equivale a 1Mv
4. Seleccionar la sensibilidad a 1000 OmV/cm.
5. Cerrar botón micrométrico, el cual se encuentra en el botón de la sensibilidad
6. El botón FILTER se debe colocar en 10 K (Hz)
7. Colocar el cable de electrodos en la perforación IMPUT
8. Encender botón rojo que se encuentra en el CHANNEL AMPLIFIER (amplificador)
9. Revisar que halla tinta en los tinteros
10. Colocar con el botón de POSITION la pajilla en posición horizontal
11. Encender el botón blanco
12. Seleccionar la sensibilidad en la que podamos determinar la calibración a 1mV con el botón TRANCE RESET y botón de sensibilidad
13. Accionar la palanca de TRANCE RESET hacia arriba hasta obtener la señal seleccionada junto con la sensibilidad
14. TRANCE RESET contra 1,000 OmV
15. Bajar botón de sensibilidad a 500 OmV/cm y accionar la palanca TRANCE RESET hacia arriba
16. Bajar botón de sensibilidad a 200 OmV/cm y accionar la palanca TRANCE RESET hacia arriba
17. Bajar botón de sensibilidad a 100 OmV/cm y accionar la palanca TRANCE RESET hacia arriba
18. Bajar botón de sensibilidad a 50 OmV/cm y accionar la palanca TRANCE RESET hacia arriba
19. Colocar velocidad 0.1 cm/seg

20. Colocar sensibilidad de 20 OmV/cm , accionar la palanca hacia arriba dejar que baje al centro y soltar
21. Aumentar la sensibilidad a 10 OmV/cm y accionar la palanca
22. Cambiar la sensibilidad a 5 OmV/cm.
23. La calibración ideal en nuestro caso es de 5 OmV/cm polaridad POLARIT (+)
24. Para iniciar el registro apagar el botón blanco cambiar el botón de imput a las derivaciones siguientes : I, II, IV, V e IMPUT

ANEXO 2

En esta apartado se verifican estadísticamente los resultados obtenidos de los compuestos LQM y el propranolol para Frecuencia Cardiaca e Intervalo P-R, mediante un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores con una sola muestra por grupo.

Planteamiento de Hipótesis:

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

H_a : Por lo menos una de las medias de la curva basal es diferente a las medias de la curva dosis-efecto.

Si $F_{exp} < F_{tab}$ = Se acepta H_0 ; Si $F_{exp} > F_{tab}$ = Se rechaza H_0 y se acepta H_a

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

Compuesto: LQM-301 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	288	276	264	240	240

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	14402.025	1	14402.025	62.50878906	0.001384568	7.708649719
Columnas	921.6	4	230.4	1	0.5	6.388233942
Error	921.6	4	230.4			
Total	16245.225	9				

Compuesto: LQM-301 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.24	0.25	0.26	0.27	0.27

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.003106406	1	0.003106406	50.10332661	0.002102486	7.708649719
Columnas	0.000248	4	6.2E-05	1	0.5	6.388233942
Error	0.000248	4	6.2E-05			
Total	0.003602406	9				

Compuesto: LQM-304 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	334	312	312	324	312

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	874.225	1	874.225	17.625504	0.01371484	7.708649719
Columnas	198.4	4	49.6	1	0.5	6.388233942
Error	198.4	4	49.6			
Total	1271.025	9				

Compuesto: LQM-304 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.26	0.26	0.26	0.26	0.27

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.003734556	1	0.003734556	163.081059	0.00021667	7.708649719
Columnas	9.16E-05	4	2.29E-05	1	0.5	6.388233942
Error	9.16E-05	4	2.29E-05			
Total	0.003917756	9				

Compuesto: LQM-305 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	288	312	300	264	276

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	6125.625	1	6125.625	34.03125	0.00430299	7.708649719
Columnas	720	4	180	1	0.5	6.388233942
Error	720	4	180			
Total	7565.625	9				

Compuesto: LQM-305 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.27	0.28	0.30	0.31	0.34

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.014307306	1	0.014307306	39.91994	0.00321006	7.708649719
Columnas	0.0014336	4	0.0003584	1	0.5	6.388233942
Error	0.0014336	4	0.0003584			
Total	0.017174506	9				

Compuesto: LQM-308 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	312	312	300	300	300

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2673.225	1	2673.225	123.7604167	0.00037149	7.708649719
Columnas	86.4	4	21.6	1	0.5	6.388233942
Error	86.4	4	21.6			
Total	2846.025	9				

Compuesto: LQM-308 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.23	0.24	0.24	0.25	0.25

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.000709806	1	0.000709806	9.540406586	0.03661859	7.708649719
Columnas	0.0002976	4	7.44E-05	1	0.5	6.388233942
Error	0.0002976	4	7.44E-05			
Total	0.001305006	9				

Compuesto: LQM-309 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	300	264	252	228	192

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	20385.225	1	20385.225	25.05559	0.007461064	7.708649719
Columnas	3254.4	4	813.6	1	0.5	6.388233942
Error	3254.4	4	813.6			
Total	26894.025	9				

Compuesto: LQM-309 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.30	0.32	0.34	0.34	0.36

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.028222656	1	0.028222656	111.7729	0.000452907	7.708649719
Columnas	0.00101	4	0.0002525	1	0.5	6.388233942
Error	0.00101	4	0.0002525			
Total	0.030242656	9				

Compuesto: LQM-310 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	324	300	288	300	300

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	3080.025	1	3080.025	35.6484375	0.00395296	7.708649719
Columnas	345.6	4	86.4	1	0.5	6.388233942
Error	345.6	4	86.4			
Total	3771.225	9				

Compuesto: LQM-310 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.22	0.23	0.24	0.25	0.25

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.000412806	1	0.000412806	3.11787198	0.15219227	7.708649719
Columnas	0.0005296	4	0.0001324	1	0.5	6.388233942
Error	0.0005296	4	0.0001324			
Total	0.001472006	9				

Compuesto: LQM-318 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	340	276	285	270	255

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	6838.225	1	6838.225	12.93037	0.02284175	7.708649719
Columnas	2115.4	4	528.85	1	0.5	6.388233942
Error	2115.4	4	528.85			
Total	11069.025	9				

Compuesto: LQM-318 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.23	0.26	0.27	0.28	0.28

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.003773306	1	0.003773306	22.37359	0.0091036	7.708649719
Columnas	0.0006746	4	0.00016865	1	0.5	6.388233942
Error	0.0006746	4	0.00016865			
Total	0.005122506	9				

Compuesto: LQM-319 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	288	264	264	252	252

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	13505.625	1	13505.625	125.05208	0.000364053	7.708649719
Columnas	432	4	108	1	0.5	6.388233942
Error	432	4	108			
Total	14369.625	9				

Compuesto: LQM-319 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.23	0.25	0.25	0.25	0.27

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.001749006	1	0.001749006	23.135003	0.008586025	7.708649719
Columnas	0.0003024	4	7.56E-05	1	0.5	6.388233942
Error	0.0003024	4	7.56E-05			
Total	0.002353806	9				

Compuesto: LQM-320 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	324	288	288	276	255

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	6579.225	1	6579.225	20.9462751	0.01020882	7.708649719
Columnas	1256.4	4	314.1	1	0.5	6.388233942
Error	1256.4	4	314.1			
Total	9092.025	9				

Compuesto: LQM-320 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.22	0.23	0.24	0.24	0.26

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.000327756	1	0.000327756	3.07463649	0.15439035	7.708649719
Columnas	0.0004264	4	0.0001066	1	0.5	6.388233942
Error	0.0004264	4	0.0001066			
Total	0.001180556	9				

Compuesto: LQM-321 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	324	312	312	300	300

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1946.025	1	1946.025	38.6116071	0.00341364	7.708649719
Columnas	201.6	4	50.4	1	0.5	6.388233942
Error	201.6	4	50.4			
Total	2349.225	9				

Compuesto: LQM-321 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.25	0.25	0.26	0.30	0.31

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.006063906	1	0.006063906	14.3354758	0.01933174	7.708649719
Columnas	0.001692	4	0.000423	1	0.5	6.388233942
Error	0.001692	4	0.000423			
Total	0.009447906	9				

Compuesto: LQM-322 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	288	276	276	276	288

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	8037.225	1	8037.225	372.09375	4.257E-05	7.708649719
Columnas	86.4	4	21.6	1	0.5	6.388233942
Error	86.4	4	21.6			
Total	8210.025	9				

Compuesto: LQM-322 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.26	0.28	0.29	0.30	0.30

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.009378906	1	0.009378906	50.6967905	0.00205653	7.708649719
Columnas	0.00074	4	0.000185	1	0.5	6.388233942
Error	0.00074	4	0.000185			
Total	0.010858906	9				

Compuesto: LQM-323 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	372	336	300	312	300

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	455.625	1	455.625	0.97355769	0.37965326	7.708649719
Columnas	1872	4	468	1	0.5	6.388233942
Error	1872	4	468			
Total	4199.625	9				

Compuesto: LQM-323 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.22	0.23	0.24	0.23	0.26

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.000232806	1	0.000232806	2.16765596	0.21492273	7.708649719
Columnas	0.0004296	4	0.0001074	1	0.5	6.388233942
Error	0.0004296	4	0.0001074			
Total	0.001092006	9				

Compuesto: LQM-324 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	300	300	288	264	264

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	7371.225	1	7371.225	44.5122283	0.00262297	7.708649719
Columnas	662.4	4	165.6	1	0.5	6.388233942
Error	662.4	4	165.6			
Total	8696.025	9				

Compuesto: LQM-324 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.22	0.25	0.25	0.28	0.29

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.002568006	1	0.002568006	7.62925208	0.05073967	7.708649719
Columnas	0.0013464	4	0.0003366	1	0.5	6.388233942
Error	0.0013464	4	0.0003366			
Total	0.005260806	9				

Compuesto: LQM-328 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	300	288	252	228	216

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	16281.225	1	16281.225	24.3148522	0.00786716	7.708649719
Columnas	2678.4	4	669.6	1	0.5	6.388233942
Error	2678.4	4	669.6			
Total	21638.025	9				

Compuesto: LQM-328 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.29	0.31	0.35	0.35	0.36

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.028595756	1	0.028595756	68.5585141	0.00116127	7.708649719
Columnas	0.0016684	4	0.0004171	1	0.5	6.388233942
Error	0.0016684	4	0.0004171			
Total	0.031932556	9				

Compuesto: LQM-329 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	300	282	282	300	294

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	5267.025	1	5267.025	127.222826	0.00035205	7.708649719
Columnas	165.6	4	41.4	1	0.5	6.388233942
Error	165.6	4	41.4			
Total	5598.225	9				

Compuesto: LQM-329 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.16	0.18	0.18	0.18	0.19

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.005278506	1	0.005278506	90.0768985	0.00068778	7.708649719
Columnas	0.0002344	4	5.86E-05	1	0.5	6.388233942
Error	0.0002344	4	5.86E-05			
Total	0.005747306	9				

Compuesto: LQM-337 Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	337.5	337.5	337.5	337.5	337.5
Efecto (lat/min)	240	240	228	228	240

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	26163.225	1	26163.225	1211.26042	4.0671E-06	7.708649719
Columnas	86.4	4	21.6	1	0.5	6.388233942
Error	86.4	4	21.6			
Total	26336.025	9				

Compuesto: LQM-337 Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.29	0.30	0.32	0.34	0.34

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.021738906	1	0.021738906	80.5144676	0.00085364	7.708649719
Columnas	0.00108	4	0.00027	1	0.5	6.388233942
Error	0.00108	4	0.00027			
Total	0.023898906	9				

Compuesto: PROPANOLOL Frecuencia Cardiaca

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (lat/min)	320	320	320	320	320
Efecto (lat/min)	290	282	228	220	233

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	12040.9	1	12040.9	22.4267089	0.00906599	7.708649719
Columnas	2147.6	4	536.9	1	0.5	6.388233942
Error	2147.6	4	536.9			
Total	16336.1	9				

Compuesto: PROPANOLOL Intervalo P-R

Dosis (mg/Kg)	0.001	0.01	0.1	1	3.1
Basal (cm)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
Efecto (cm)	0.28	0.28	0.33	0.32	0.41

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	0.02704	1	0.02704	19.1095406	0.01195455	7.708649719
Columnas	0.00566	4	0.001415	1	0.5	6.388233942
Error	0.00566	4	0.001415			
Total	0.03836	9				