



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**COMPARACIÓN DEL EFECTO ANTIARRÍTMICO DE LOS COMPUESTOS
MORFOLÍNICOS, TIOMORFOLÍNICOS Y PIPERIDÍNICOS CON EL
PROPRANOLOL, LA AMIODARONA Y LA QUINIDINA EN LAS ARRITMIAS
POST-INFARTO MIOCÁRDICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTAN:

AGUIRRE GUTIÉRREZ ROSALBA

DE NOVA CARBAJAL SANDRA

ASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos:

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por permitirnos formar parte ella, sentirla nuestra y sentirnos ella. Por brindarnos la oportunidad de desarrollarnos como profesionistas y crecer como personas.

A los profesores que bien les podríamos llamar “maestros” que cumplieron con su propósito de enseñar y además contribuyeron a la formación íntegra de nuestra persona.

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por su asesoría, interés, apoyo, confianza, enseñanza y por brindarnos la oportunidad de finalizar una etapa muy importante de nuestras vidas.

Al Mvz. Juan Raúl Aguilar Tovar por la elaboración y mantenimiento de los electrodos de plata empleados para este proyecto.

A la Q.F.B. Sandybel Rodríguez Zárate por su paciencia y asesoría técnica en el presente proyecto.

Al M. en I. Félix González González por su valioso apoyo en la realización del tratamiento estadístico de los datos.

A mi amiga y compañera de tesis por su cariño, apoyo, confianza y esfuerzo.

Este proyecto fue realizado en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado en la unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

ROSALBA

A ti mamá

Por el amor, la confianza y el apoyo que me has demostrado siempre y que me ayudaron a ser lo que una persona independiente y capaz. ¡Lo logramos!

A ti papá

Por darme el amor, el gran esfuerzo y las palabras de aliento precisas que toda hija necesita para cumplir esta meta. ¡Lo logramos!

A ti Vianey

Por tu amor, por estar allí siempre, por ser la hermana con la que sé puedo contar, por compartir tus risas, tus planes y tus ganas de triunfar conmigo.

A ti Saúl

Por tu amor, hermanito y tus valiosas preguntas que sembraron en mí la necesidad de aprender cada día más. Espero ser un digno ejemplo a seguir.

A ti mis abuelitos Sergio y Toñita por su incondicional amor y por contagiarme esas inmensas ganas de vivir, por demostrarme que nunca es tarde para empezar o terminar un nuevo proyecto.

A mi Croqui

A todos ustedes mis más sinceras gracias porque forman parte de lo que ahora soy.

A mi Universidad Nacional Autónoma de México, Por mi raza hablará mi espíritu.

SANDRA

A Dios

A mis papás por su cariño, ejemplo y confianza, por el esfuerzo que realizaron para permitirme culminar una de las etapas más importantes de mi vida haciéndome una persona independiente.

A mi hermana Daniela y a mi hermana Cecilia que es un ejemplo digno de seguir. Gracias hermanirris por su cariño, apoyo y confianza.

A mis niños que siempre están ahí para acompañarme y aunque la casa parecía estar sola siempre estaban ahí para recibirme.

A mi Julio

A mi Universidad Nacional Autónoma de México, que siempre será mi *Alma Mater*

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	OBJETIVO GENERAL	2
2.1.	OBJETIVOS PARTICULARES	2
3.	HIPÓTESIS	3
4.	MARCO TEÓRICO	3
4.1.	EL SISTEMA CARDIOVASCULAR	3
4.1.1.	EL CORAZÓN	3
4.1.2.	CÉLULAS CARDIACAS	5
4.1.3.	PROPIEDADES ELECTROFISIOLÓGICAS DE UNA CÉLULA CARDIACA	7
4.1.4.	SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA	7
4.2.	ELECTROCARDIOGRAMA	9
4.2.1.	DERIVACIONES ESTÁNDARES	10
4.2.2.	DERIVACIONES MONOPOLARES DE LOS MIEMBROS	11
4.2.3.	DERIVACIONES PRECORDIALES (DE WILSON)	11
4.2.4.	DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y RITMOS CARDIACOS	12
4.3.	ARRITMIAS CARDIACAS	13
4.4.	ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	15
4.4.1.	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	17
4.4.2.	CEREBROVASCULARES	17
4.4.3.	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	18
4.5.	FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS	18
4.5.1.	GRUPO I O BLOQUEADORES DE CANALES DE Na ⁺	19
4.5.2.	GRUPO II O BLOQUEADORES beta-ADRENÉRGICOS	20
4.5.3.	GRUPO III O BLOQUEADORES DE CANALES DE K ⁺	21
4.5.4.	GRUPO IV O BLOQUEADORES DE CANALES DE Ca ²⁺	22
4.6.	CHANGROLINA COMO AGENTE ANTIARRÍTMICO	22
4.7.	DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS	23
4.7.1.	ETAPAS O FASES DE LA INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS	24
4.7.2.	ESTUDIOS DE FÁRMACOS CON POSIBLES EFECTOS ANTIARRÍTMICOS EN LA FESC	25
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	26
5.1.	DIAGRAMA DE FLUJO DEL DISEÑO EXPERIMENTAL	28
5.2.	IMPLANTACIÓN DE LOS ELECTRODOS VÍA SUBCUTÁNEA A RATAS WISTAR	28
5.3.	ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS ANTIARRÍTMICOS EN RATA WISTAR	29
5.4.	OCLUSIÓN DE LA ARTERIA CORONARIA DE LA RATA WISTAR	30
5.5.	REGISTRO DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN RATAS UTILIZANDO EL EQUIPO BIOPAC®	30
6.	RESULTADOS	30
6.1.	FRECUENCIA CARDIACA	32
6.1.1.	FRECUENCIA CARDIACA DE COMPUESTOS LQM ₃₀₀ 'S MONOMORFOLÍNICOS	22
6.1.2.	FRECUENCIA CARDIACA DE COMPUESTOS LQM ₃₀₀ 'S DIMORFOLÍNICOS	33
6.1.3.	FRECUENCIA CARDIACA DE COMPUESTOS LQM ₃₀₀ 'S MONOTIOMORFOLÍNICOS	39
6.1.4.	FRECUENCIA CARDIACA DE COMPUESTOS LQM ₃₀₀ 'S DITIOMORFOLÍNICOS	39
6.2.	TIPOS DE ARRITMIAS CARDIACAS	41
6.2.1.	EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES	41
6.2.2.	TAQUICARDIAS VENTRICULARES	50
6.2.3.	BRADICARDIAS	59
6.2.4.	FIBRILACIONES VENTRICULARES	68
6.3.	COMPARACIÓN DE % MÁXIMOS Y MÍNIMOS DE LOS 4 TIPOS DE ARRITMIAS	81
7.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	84
8.	CONCLUSIONES	87
9.	SUGERENCIAS	88
10.	REFERENCIAS	88
11.	ANEXO	91
11.1.	CLASIFICACIÓN DE COMPUESTOS LQM ₃₀₀ 'S	91

11.2. FÓRMULAS PARA CÁLCULO DE MÁXIMOS Y MÍNIMOS	93
11.3. MEDIAS, MÁXIMOS Y MÍNIMOS DE LOS PORCENTAJES DE LOS 4 TIPOS DE ARRITMIAS	94
11.4. VALORES TEÓRICOS t-STUDENT	95
11.5. PRUEBAS DE t-STUDENT	96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Índice de mortalidad en porcentaje de las ratas administradas con los compuestos Propranolol, Amiodarona, Quinidina y compuestos LQM300's.	82
Tabla 2. Diferencia significativas entre los compuestos LQM300's y el grupo Oclusión en la Frecuencia Cardíaca y los 4 tipos de arritmias cardíacas.	83
Tabla 3. Compuestos Sintetizados y Caracterizados con posible actividad cardiovascular.	91
Tabla 4. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de extrasístoles.	
Tabla 5. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de taquicardias.	
Tabla 6. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de bradicardias.	94
Tabla 7. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de fibrilaciones.	
Tabla 8. T-Student	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del corazón.	4
Figura 2. Flujo de la sangre en ventrículos y aurículas.	4
Figura 3. Despolarización y repolarización de una célula cardíaca.	6
Figura 4. Sistema de conducción eléctrica.	8
Figura 5. Potenciales de acción.	9
Figura 6. Onda P.	9
Figura 7. Complejo QRS.	10
Figura 8. Onda T.	10
Figura 9. Representación esquemática de las derivaciones estándar.	11
Figura 10. Relación de los registros de las derivaciones estándares formando el triángulo de Einthoven.	11
Figura 11. Ritmos sinusales normales y anormales.	13
Figura 12. Registro electrocardiográfico de una bradicardia.	14
Figura 13. Registro electrocardiográfico de una taquicardia.	14
Figura 14. Registro electrocardiográfico de una fibrilación.	15
Figura 15. Registro electrocardiográfico de extrasístoles.	15
Figura 16. Estructura química del Sulfato de quinidina.	19
Figura 17. Mecanismo de acción de la quinidina.	19
Figura 18. Estructura química de Clorhidrato de propranolol.	20
Figura 19. Mecanismo de acción del propranolol.	20
Figura 20. Estructura química del Clorhidrato de amiodarona.	21
Figura 21. Mecanismo de acción de la amiodarona.	21
Figura 22. Estructura química del Clorhidrato de verapamilo.	22
Figura 23. Estructura química y regiones de la Changrolina.	23
Figura 24. Reacción química para la síntesis de los compuestos de la serie LQM Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos.	25
Figura 25. Fenol y posiciones de sustitución.	26
Figura 26. Diseño experimental	28
Figura 27. Rata Wistar con implante subcutáneo.	29

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Índice estadístico de las muertes por enfermedades no contagiosas en México.	15
Gráfica 2. Incidencia de enfermedades cardiovasculares de hombre en México	16
Gráfica 3. Incidencia de enfermedades cardiovasculares de mujeres en México.	16
Gráfica 4. Frecuencia cardíaca del grupo control y oclusión.	32
Gráfica 5. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 304 Monomorfolínico.	32
Gráfica 6. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 308 Monomorfolínico.	33
Gráfica 7. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 301 Dimorfolínico.	33
Gráfica 8. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 302 Dimorfolínico.	34
Gráfica 9. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 307 Dimorfolínico.	34
Gráfica 10. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 309 Dimorfolínico.	35
Gráfica 11. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 310 Dimorfolínico.	35
Gráfica 12. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 312 Dimorfolínico.	36
Gráfica 13. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 313 Dimorfolínico.	36
Gráfica 14. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 314 Dimorfolínico.	37
Gráfica 15. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 341 Dimorfolínico.	37
Gráfica 16. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 342 Dimorfolínico.	38
Gráfica 17. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 353 Dimorfolínico.	38
Gráfica 18. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Control Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 318 Monotiomorfolínico.	39
Gráfica 19. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Control Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 319 Ditiomorfolínico.	39
Gráfica 20. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Control Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 320 Ditiomorfolínico.	40
Gráfica 21. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Control Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 329 Ditiomorfolínico.	40
Gráfica 22. Frecuencia cardíaca de los grupos control, oclusión, Control Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 343 Ditiomorfolínico.	41
Gráfica 23. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 320 Ditiomorfolínico.	41
Gráfica 24. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 314 Dimorfolínico.	42
Gráfica 25. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 307 Dimorfolínico.	42
Gráfica 26. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 313 Dimorfolínico.	43
Gráfica 27. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 329 Ditiomorfolínico.	43
Gráfica 28. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 308 Monomorfolínico.	44
Gráfica 29. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona,	44

Quinidina y LQM 318 Monotiomorfolínico.	
Gráfica 30. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 310 Dimorfolínico.	45
Gráfica 31. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 301 Dimorfolínico.	45
Gráfica 32. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 304 Monomorfolínico.	46
Gráfica 33. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 309 Dimorfolínico.	46
Gráfica 34. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 302 Dimorfolínico.	47
Gráfica 35. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 353 Dimorfolínico.	47
Gráfica 36. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 342 Dimorfolínico.	48
Gráfica 37. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 319 Ditiomorfolínico	48
Gráfica 38. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 341 Dimorfolínico.	49
Gráfica 39. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 343 Ditiomorfolínico.	49
Gráfica 40. Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 312 Dimorfolínico.	50
Gráfica 41. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 318 Monotiomorfolínico.	50
Gráfica 42. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 314 Dimorfolínico.	51
Gráfica 43. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 307 Dimorfolínico	51
Gráfica 44. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 312 Dimorfolínico	52
Gráfica 45. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 313 Dimorfolínico.	52
Gráfica 46. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 307 Dimorfolínico.	53
Gráfica 47. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 343 Ditiomorfolínico	53
Gráfica 48. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 353 Dimorfolínico.	54
Gráfica 49. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 302 Dimorfolínico.	54
Gráfica 50. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 341 Dimorfolínico.	55
Gráfica 51. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 342 Dimorfolínico.	55
Gráfica 52. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 308 Monomorfolínico.	56
Gráfica 53. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 329 Ditiomorfolínico.	56
Gráfica 54. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 301 Dimorfolínico.	57
Gráfica 55. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 304 Monomorfolínico	57
Gráfica 56. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona,	58

Quinidina y LQM 319 Ditiomorfolínico.	
Gráfica 57. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 320 Ditiomorfolínico.	58
Gráfica 58. Porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 309 Dimorfolínico.	59
Gráfica 59. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 329 Ditiomorfolínico.	59
Gráfica 60. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 313 Ditiomorfolínico.	60
Gráfica 61. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 312 Ditiomorfolínico.	60
Gráfica 62. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 307 Ditiomorfolínico.	61
Gráfica 63. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 314 Ditiomorfolínico.	61
Gráfica 64. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 302 Ditiomorfolínico.	62
Gráfica 65. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 310 Ditiomorfolínico.	62
Gráfica 66. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 341 Ditiomorfolínico.	63
Gráfica 67. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 343 Ditiomorfolínico.	63
Gráfica 68. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 353 Ditiomorfolínico.	64
Gráfica 69. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 342 Ditiomorfolínico.	64
Gráfica 70. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 301 Ditiomorfolínico.	65
Gráfica 71. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 304 Monomorfolínico.	65
Gráfica 72. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 319 Ditiomorfolínico.	66
Gráfica 73. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 309 Dimorfolínico.	66
Gráfica 74. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 320 Dimorfolínico.	67
Gráfica 75. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 318 Dimorfolínico.	67
Gráfica 76. Porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 308 Monotiomorfolínico.	68
Gráfica 77. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 329 Ditiomorfolínico.	68
Gráfica 78. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 307 Dimorfolínico.	69
Gráfica 79. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 314 Dimorfolínico.	69
Gráfica 80. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 313 Dimorfolínico.	70
Gráfica 81. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 302 Dimorfolínico.	70
Gráfica 82. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM 342 Dimorfolínico.	71
Gráfica 83. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	71

304 Dimorfolínico.	
Gráfica 84. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	72
310 Dimorfolínico.	
Gráfica 85. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	72
312 Dimorfolínico.	
Gráfica 86. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	73
341 Dimorfolínico.	
Gráfica 87. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	73
353 Dimorfolínico.	
Gráfica 88. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	74
343 Ditiomorfolínico.	
Gráfica 89. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	74
301 Dimorfolínico.	
Gráfica 90. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	75
308 Monomorfolínico.	
Gráfica 91. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	75
318 Monomorfolínico.	
Gráfica 92. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	76
309 Ditiomorfolínico.	
Gráfica 93. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	76
320 Ditiomorfolínico.	
Gráfica 94. Porcentaje de fibrilaciones en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM	77
319 Ditiomorfolínico.	
Gráfica 95. Comparación de máximos y mínimos del % de extrasístoles.	78
Gráfica 96. Comparación de máximos y mínimos del % de taquicardias.	79
Gráfica 97. Comparación de máximos y mínimos del % de bradicardias.	80
Gráfica 98. Comparación de máximos y mínimos del % de fibrilaciones	81

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
AV	Aurícula ventricular
EKG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
FC	Frecuencia cardíaca
FV	Fibrilación ventricular
IAM	Infarto agudo al miocardio
IM	Infarto miocárdico
i.m.	Intramuscular
i.p.	Intraperitoneal
LQM	Laboratorio de Química Medicinal
NSA	Nodo Sinoauricular
PAT	Potencial de acción transmembranal
SA	Sinoauricular
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo

1. INTRODUCCIÓN

En México y en otros países los trastornos cardiacos representan la primera causa de mortalidad por enfermedades no infecciosas, por ello es importante el realizar investigaciones para el desarrollo de nuevos fármacos que sean más eficaces que los que actualmente se encuentran en el mercado.^{34,35}

Los trastornos que principalmente afectan al corazón y que se presentan con mayor frecuencia son el infarto agudo al miocardio, los cerebrovasculares y la hipertensión tanto en hombres como mujeres. En la industria farmacéutica se han diseñado nuevos e innovadores fármacos y formas farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades cardiacas, sin embargo como la mayoría son de origen extranjero su costo se eleva y la población mexicana no se ve beneficiada en su gran mayoría; por lo anterior es necesario realizar investigaciones nacionales que involucren nuevos fármacos, más específicos y que confieran menor cantidad de efectos adversos y así beneficien directamente a la población mexicana.

A este trabajo de investigación le anteceden las investigaciones del año 1979 en la República de China, en las cuales se examinaban a la Febrifugina y sus propiedades contra la malaria; los investigadores detectaron a la Changrolina como agente antiarrítmico. Después Strout y colaboradores estudiaron la estructura química de la Changrolina buscando semejanzas en su estructura con fármacos antiarrítmicos conocidos en la época; su trabajo consistió en modificar la estructura química para deducir qué grupo químico o qué parte de la molécula es la que proporciona la actividad farmacológica antiarrítmica.^{2, 3, 4, 5}

El grupo de investigación de Química Medicinal de la FESC retoma estos estudios y propone el estudio de compuestos análogos a la Changrolina, en los cuales grupos pirrolidínicos son sustituidos por la morfolina, tiomorfolina y piperidina; investigadores de éste laboratorio realizaron una síntesis y caracterización de siete compuestos derivados de la Changrolina con diferentes sustituyentes (a la cual se nombró LQM300's Compuestos Sintetizados y Caracterizados en el LQM de la FESC con Posible Actividad Cardiovascular), éstos compuestos mostraron que además de tener actividad antihipertensiva poseen también actividad antiarrítmica a través del modelo de rata anestesiada normotensa¹. Estos estudios mostraron que algunos de los compuestos de la serie LQM300'S presentaron una disminución en la frecuencia cardiaca, por lo que en el trabajo previo a esta investigación se determinó el efecto de los compuestos monomorfolínicos, dimorfolínicos, monotiomorfolínicos y ditiomorfolínicos en arritmias post-infarto miocárdico.^{3,4,6}

En este trabajo se compara el efecto antiarrítmico de ciertos grupos de compuestos (morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos) con tres fármacos que se hallan en el mercado indicados para el control y tratamiento de las arritmias cardiacas (Quinidina, Propranolol y Amiodarona).

2. OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto antiarrítmico de compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos contra el propranolol, la amiodarona y la quinidina mediante la eficacia que presenten sobre la frecuencia cardíaca, el porcentaje de arritmias ventriculares y bradicardia para conocer si los compuestos sintetizados presentan propiedades farmacológicas mejores que los existentes en el mercado.

2.1.OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Aprender y realizar la técnica de implantación subcutánea de electrodos de plata en rata Wistar mediante un modelo *in vivo* para poder obtener una lectura electrocardiográfica con la ayuda del software ACQ Acqknowledge 3.9.0 y del equipo Biopac Systems.
- 2) Comparar el efecto sobre la frecuencia cardíaca de la serie de los compuestos LQM300'S (compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos) con el efecto antiarrítmico que proporcionan el propranolol, la amiodarona y la quinidina en las ratas Wistar a las que se les indujeron las arritmias.
- 3) Comparar el efecto antiarrítmico de la serie de los compuestos LQM300'S (compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos) con el efecto antiarrítmico que proporcionan el propranolol, la amiodarona y la quinidina sobre las extrasístoles, taquicardias, bradicardias y fibrilaciones cardíacas en las ratas Wistar a las que se les indujeron las arritmias.
- 4) Analizar y comparar estadísticamente los resultados obtenidos del efecto antiarrítmico que proporcionan los registros electrocardiográficos de la serie de compuestos LQM300'S con los registros del propranolol, la amiodarona y la quinidina mediante el cálculo de máximos y mínimos del porcentaje de arritmias y así determinar qué fármacos son más eficaces para cada tipo de arritmia.
- 5) Determinar el índice de mortalidad de los grupos tratados con la serie de compuestos LQM300'S, propranolol, amiodarona y quinidina.

3. HIPÓTESIS

Se sabe que los compuestos LQM300's morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos han mostrado efecto sobre diferentes tipos de arritmias, disminución de la frecuencia cardiaca e índice de mortalidad por lo que se espera que la eficacia de estos compuestos sea mejor que los existentes en el mercado como el propranolol, la amiodarona y la quinidina.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular está formado por el corazón y los vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares. Se trata de un sistema de transporte en el que una bomba muscular (el corazón) proporciona la energía necesaria para mover el contenido (la sangre), en un circuito cerrado de tubos elásticos (los vasos).²⁰

4.1.1. EL CORAZÓN

El corazón es un órgano musculoso formado por 4 cavidades. Su tamaño es parecido al de un puño cerrado y tiene un peso aproximado de 250 y 300 g, en mujeres y varones adultos, respectivamente. Está situado en el interior del tórax, por encima del diafragma, en la región denominada mediastino, que es la parte media de la cavidad torácica localizada entre las dos cavidades pleurales. Casi dos terceras partes del corazón se sitúan en el hemitorax izquierdo. El corazón tiene forma de cono apoyado sobre su lado, con un extremo puntiagudo, el vértice, de dirección anteroinferior izquierda y la porción más ancha, la base, dirigida en sentido posterosuperior.^{7,20}

Su finalidad es bombear sangre a todos los tejidos del cuerpo para nutrirlos con oxígeno. Esto se logra mediante un corazón de cuatro compartimentos. Las dos cámaras superiores de menor tamaño son las cámaras receptoras, llamadas aurícula izquierda y aurícula derecha, y están separadas entre sí por una pared llamada tabique interauricular. Las dos cámaras inferiores, llamadas ventrículos, están separadas por una pared más gruesa, llamada tabique interventricular. Los ventrículos son los responsables de bombear la sangre fuera del corazón. El ventrículo derecho bombea sangre sin oxigenar a una distancia muy corta, hasta los pulmones, y el ventrículo izquierdo tiene el trabajo más exigente de bombear sangre oxigenada a todo el sistema circulatorio. Por consiguiente, las paredes del corazón están compuestas de tres capas bien definidas: 1) el endocardio, que es la delgada membrana que tapiza por dentro el músculo

cardíaco, 2) el músculo cardíaco, llamado miocardio, y 3) el epicardio que es una membrana delgada que tapiza el exterior del miocardio³⁴ (Figura 1).^{7, 20}

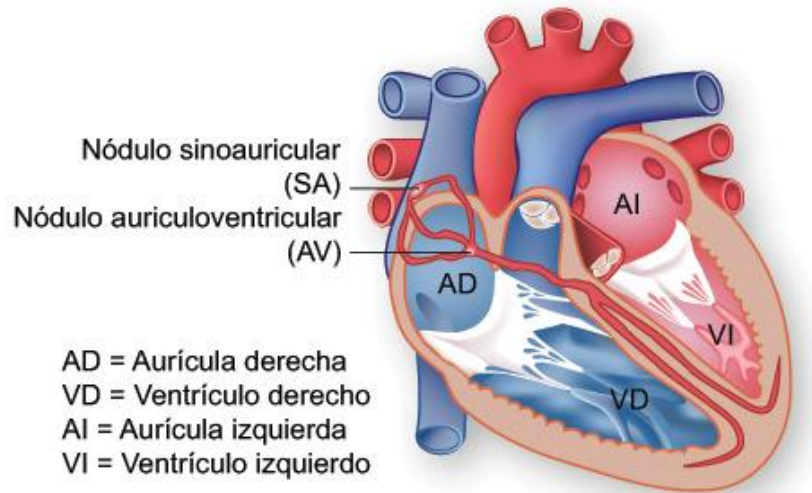


Figura 1. Anatomía del corazón

La sangre no oxigenada vuelve desde el cuerpo a la aurícula derecha. Fluye hacia el ventrículo derecho donde es bombeada a través de la arteria pulmonar una distancia corta hasta los pulmones para oxigenarse, y entonces está lista para ser distribuida nuevamente al cuerpo. Empieza su viaje de retorno al ingresar primero a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares. Fluye luego al ventrículo izquierdo y es bombeada a todo el cuerpo a través de la aorta, para nutrir los tejidos con oxígeno (Figura 2).^{7, 20}

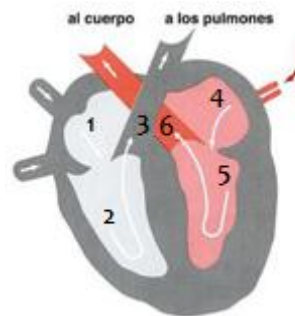


Figura 2. Flujo de la sangre en ventrículos y aurículas

1. La sangre no oxigenada regresa a la aurícula derecha a través de las venas cava superior e inferior.
2. La sangre pasa al ventrículo derecho
3. La sangre se bombea por la arteria pulmonar hacia los pulmones
4. La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares.
5. La sangre fluye al ventrículo izquierdo.
6. La sangre se bombea a través de la aorta a todo el cuerpo.

4.1.2. CÉLULAS CARDIACAS

En el corazón existen principalmente 2 tipos de células cardiacas: las miocárdicas y las especializadas del sistema eléctrico de conducción. Las miocárdicas contienen múltiples miofibrillas constituidas por filamentos proteicos contráctiles, estas miofibrillas confieren a las células miocárdicas su propiedad de contractilidad. Las especializadas del sistema eléctrico de conducción no contienen miofibrillas por lo que no pueden contraerse; sin embargo poseen más uniones comunicantes que las células miocárdicas, lo que posibilita que puedan transmitir los impulsos eléctricos a una velocidad extraordinaria y también pueden generar espontáneamente impulsos eléctricos.

Despolarización y Repolarización

Cada célula cardiaca está rodeada y llena de una solución que contiene iones. Los tres iones que nos interesan son el sodio (Na^+), el potasio (K^+) y el calcio (Ca^{2+}). En el periodo de reposo de la célula se considera que el interior de la membrana celular está cargado negativamente y el exterior está cargado positivamente. El movimiento de esos iones hacia dentro y a través de la membrana celular produce un flujo eléctrico que genera las señales del electrocardiograma.¹⁴

Cuando se inicia un impulso eléctrico en el corazón, el interior de la célula cardiaca se vuelve rápidamente positivo respecto al exterior de la célula. El impulso eléctrico que causa este estado de excitación y este cambio de polaridad se llama **despolarización**. Un impulso eléctrico empieza en un extremo de una célula cardiaca y esta ola de despolarización se propaga a través de la célula hasta el extremo opuesto. El retorno de la célula cardiaca estimulada a su estado de reposo se llama **repolarización** (Figura 3). Esta fase de recuperación permite que en el interior de la membrana celular recupere su negatividad normal. La repolarización comienza por el extremo de la célula que se despolariza en el último término. El estado de reposo se mantiene hasta la llegada de la próxima ola de despolarización.¹⁹

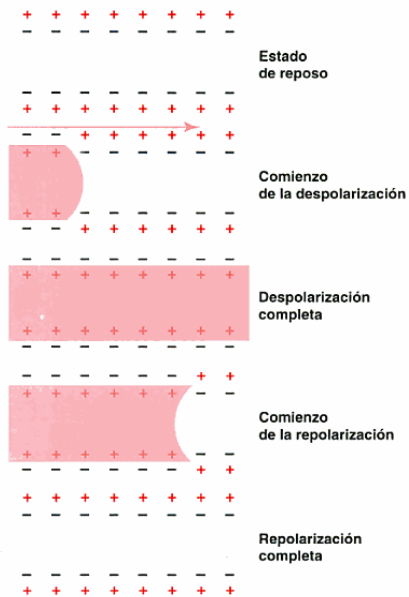


Figura 3. Despolarización y repolarización de una célula cardíaca.

Funcionalmente el corazón consta de dos tipos de fibras musculares: las *contráctiles* y las *de conducción*. Las fibras contráctiles comprenden la mayor parte de los tejidos auricular y ventricular y son las células de trabajo del corazón. Las fibras de conducción representan el 1% del total de fibras del miocardio y constituyen el sistema de conducción. Su función no es la contracción muscular sino la generación y propagación rápida de los potenciales de acción sobre todo el miocardio. Las contracciones del músculo cardíaco están generadas por estímulos eléctricos regulares que se generan de forma automática en el nódulo sinusal. La llegada de un impulso a una fibra miocárdica normal genera un potencial de acción (cambios en la permeabilidad de la membrana celular a determinados iones), el cual ocasiona la contracción de la fibra muscular del miocardio.²³ El potencial de acción de las fibras miocárdicas contráctiles auriculares y ventriculares comprende tres fases:

- 1. Despolarización:** cuando la excitación de las fibras del nódulo sinusal llega a las fibras auriculares ocasiona la abertura rápida de canales de sodio, con lo que se inicia la despolarización rápida.
- 2. Meseta:** en una segunda fase, se abren canales lentos de calcio que facilitan la entrada de iones calcio al interior de la fibra miocárdica.
- 3. Repolarización:** la recuperación del potencial de membrana en reposo es debida a la abertura de canales de potasio y al cierre de los canales de calcio.

4.1.3. PROPIEDADES ELECTROFISIOLÓGICAS DE UNA CÉLULA CARDIACA

AUTOMATISMO. El corazón puede empezar y mantener la actividad rítmica sin la ayuda del sistema nervioso. Un corazón separado del cuerpo tiene la capacidad de latir por sí mismo durante un tiempo. El grado más alto de automatismo se encuentra en las células marcapasos del nodo sinusal.

Las aurículas, el nodo auriculoventricular (AV), el haz de His, las ramas del haz de His, las fibras de Purkinje y el miocardio ventricular tienen un grado menor de automatismo.²³

CONDUCTIVIDAD. Es la propiedad del tejido especializado en el sistema eléctrico de conducción y del miocardio, que permite que un estímulo eléctrico originado en el nodo sinusal o en cualquier otro sitio se difunda con rapidez al resto del corazón.

EXCITABILIDAD. Una célula cardiaca responderá a un estímulo eléctrico con un cambio abrupto de su potencial eléctrico. Cada célula cardiaca recibe un impulso eléctrico por lo que cambiará su composición iónica y su respectiva polaridad. Una vez que se inicia un potencial eléctrico en una célula cardiaca, continuará hasta que toda la célula esté polarizada.¹⁹

CONTRACTILIDAD. Capacidad intrínseca del músculo cardiaco de desarrollar fuerza al acortarse después de recibir un estímulo¹⁰.

4.1.4. SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA

Cada latido cardíaco se produce gracias a la actividad eléctrica inherente y rítmica de un 1% de las fibras musculares miocárdicas, las fibras autorrítmicas o de conducción. Estas fibras son capaces de generar impulsos de una forma repetida y rítmica, y actúan como marcapasos estableciendo el ritmo de todo el corazón, y forman el sistema de conducción cardíaco. El sistema de conducción garantiza la contracción coordinada de las cavidades cardíacas y de esta forma el corazón actúa como una bomba eficaz (Figura 4).¹⁴ Los componentes del sistema de conducción son:

1. **Nodo sinusal (SA).** El impulso cardíaco se origina en el nodo SA, llamado el marcapasos del corazón, que se localiza en la parte superior de la aurícula derecha. El nodo SA tiene una forma alargada, oval y es de tamaño variable, pero es más grande que el nodo AV.
2. **Vías internodales.** El impulso cardíaco se propaga a través de ambas aurículas por las vías internodales y determinan que ambas aurículas se despolaricen y luego se contraigan.

3. El nodo auriculoventricular (AV). La onda de despolarización llega al nodo AV, que es una estructura oval y se localiza en el lado derecho del tabique auricular; la onda se demora allí cerca de 0.10s antes de llegar al haz de His.
4. El haz de His. El impulso cardiaco se propaga al delgado manojito de fibras que conecta al nodo AV con las ramas del haz de His, que se localiza en el lado derecho del tabique auricular, inmediatamente por encima de los ventrículos.
5. La rama derecha y la rama izquierda del haz de His. La rama derecha es un fascículo delgado que corre a lo largo del lado derecho del tabique ventricular y suministra los impulsos eléctricos al ventrículo derecho. La rama izquierda conduce los impulsos eléctricos al ventrículo izquierdo. Corre a lo largo del lado izquierdo del tabique ventricular y se bifurca casi inmediatamente en una división anterior y una posterior.
6. Las fibras de Purkinje. Ambas ramas del haz de His terminan en una red de fibras que se localizan en las paredes de los ventrículos izquierdo y derecho. El impulso cardiaco viaja por las fibras de Purkinje y causa la despolarización y después la contracción de los ventrículos (Figura 5).

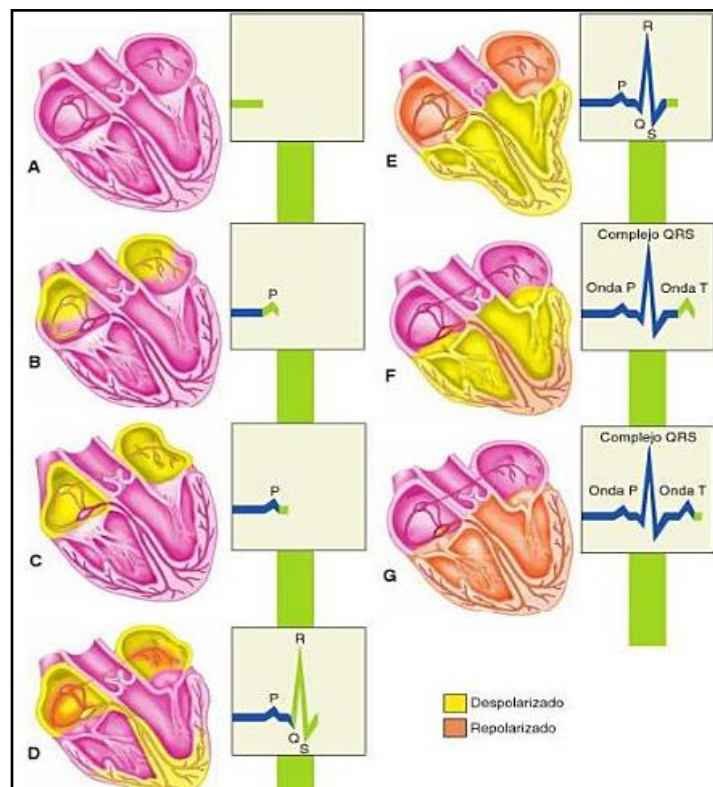


Figura 4. Sistema de conducción eléctrica



Figura 5. Potenciales de acción

4.2. ELECTROCARDIOGRAMA

Cuando el impulso cardíaco atraviesa el corazón, la corriente eléctrica también se propaga desde el corazón hacia los tejidos adyacentes que lo rodean. Una pequeña parte de la corriente se propaga a la superficie corporal y puede registrarse. Este registro se denomina electrocardiograma (ECG). El ECG es un registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón y de la conducción de sus impulsos. Las corrientes eléctricas se detectan en la superficie del cuerpo como pequeños impulsos eléctricos.¹⁰

Con la interpretación del ECG se puede determinar si la conducción cardíaca es normal y si hay daño en regiones del miocardio.⁸

Con cada latido cardíaco se observan 3 ondas en el ECG:

1. La onda P es una pequeña onda ascendente. Representa la despolarización de las aurículas y la transmisión del impulso del nódulo sinusal a las fibras musculares auriculares (Figura 6).¹⁸



Figura 6. Onda P

2. El complejo QRS se inicia con una onda descendente, continúa con una onda rápida triangular ascendente y finalmente una pequeña deflexión (Figura 7). Este complejo representa la despolarización ventricular. La fase de repolarización auricular coincide con la despolarización ventricular por lo que la onda de repolarización auricular queda oculta por el complejo QRS y no puede verse en el E.C.G.¹⁸

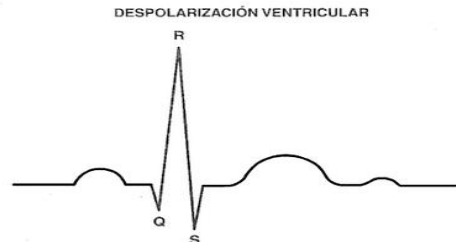


Figura 7. Complejo QRS

3. La onda T: es una onda ascendente suave que aparece después del complejo QRS y representa la repolarización ventricular (Figura 8).¹⁸

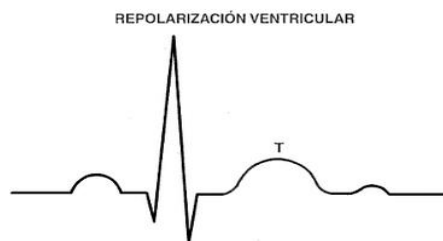


Figura 8. Onda T

4. Intervalo QT. Representa la duración de las sístoles (contracción).¹⁸

En la práctica clínica se colocan electrodos en determinadas zonas del cuerpo del paciente y mediante el uso de diversas combinaciones de estos electrodos se observan 12 vistas diferentes de la misma actividad eléctrica. Cada vista del corazón se llama derivación electrocardiográfica.²²

En las pruebas de rutina se observa un ECG de 12 derivaciones, que consiste en tres derivaciones estándares y tres derivaciones aumentadas, que ven el corazón en el plano frontal y seis derivaciones precordiales o torácicas, que ven el corazón en el plano horizontal¹⁰.

4.2.1. DERIVACIONES ESTÁNDARES

Las derivaciones estándares se llaman derivaciones bipolares porque están compuestas por dos electrodos, uno negativo y uno positivo, y el ECG registra la diferencia de potencial eléctrico entre ellos (Figura 9).¹³

DERIVACIÓN I. se forma con el electrodo del brazo derecho, que se designa como negativo y el del brazo izquierdo, que se considera positivo.¹³

DERIVACIÓN II. Se forma con el electrodo del brazo derecho, que se designa como negativo, y el de la pierna izquierda que se considera positivo.¹³

DERIVACIÓN III. Se forma con el electrodo del brazo izquierdo, que se designa como negativo y el de la pierna izquierda, que se considera positivo.¹³

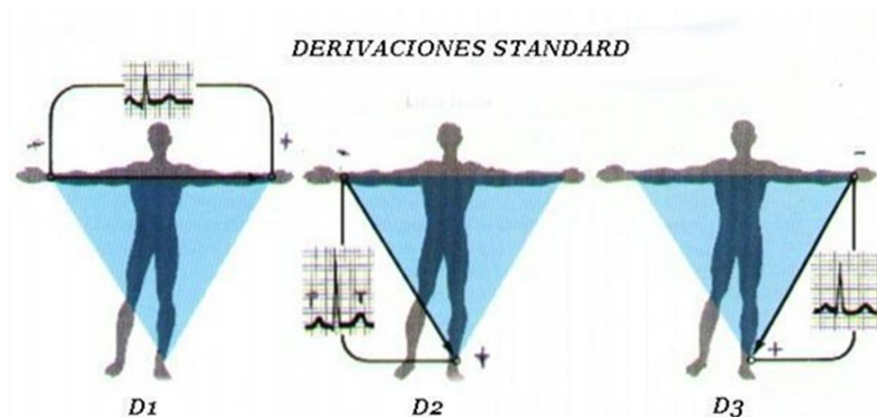


Figura 9. Representación esquemática de las derivaciones estándar.

Las tres derivaciones estándares forman un triángulo sobre el cuerpo y tiene una relación matemática entre sí, como lo describió Einthoven: la altura o profundidad de los registros de la derivación I más la derivación III es igual a la altura o profundidad del registro en la derivación II (Figura 10).¹⁶

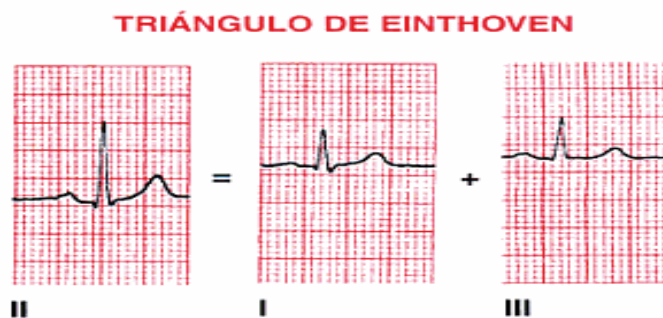


Figura 10. Relación de los registros de las derivaciones estándares formando el triángulo de Einthoven.

4.2.2. DERIVACIONES MONOPOLARES DE LOS MIEMBROS

Registan las variaciones de potencial de un punto con respecto a otro que se considera con actividad eléctrica o. Se denominan aVR, aVL y aVF, en donde:

a: Aumento y se obtiene al eliminar el electrodo negativo dentro del propio aparato de registro.

V: vector

R (right), L (left) y f(foot): según el lugar donde se coloque el electrodo positivo, brazo derecho, brazo izquierdo o pierna izquierda.¹⁶

4.2.3. DERIVACIONES PRECORDIALES (DE WILSON)

El electrodo se coloca en:

V₁. 4° espacio intercostal derecho, línea paraesternal derecha.

V₂. 4° espacio intercostal izquierdo, línea paraesternal izquierda.

V₃. Simétrico entre V₂ y V₄.

V₄. 5° espacio intercostal izquierdo, línea medioclavicular.

V₅. 5° espacio intercostal izquierdo, línea anterior axilar.

V₆. 5° espacio intercostal izquierdo, línea axilar media¹⁶.

4.2.4. DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y RITMOS CARDIACOS

La frecuencia cardíaca es el número de latidos cardíacos que ocurren en 1 minutos. En un ECG la frecuencia cardíaca se mide de una onda R a la siguiente onda R para determinar la frecuencia ventricular, y de una onda P a la siguiente onda P para determinar la frecuencia auricular, como se mencionó anteriormente, los complejos QRS representan despolarizaciones ventriculares y las ondas P representan despolarizaciones auriculares.^{14, 22}

El ritmo cardíaco normal empieza en el nodo SA y prosigue con al despolarización de las aurículas; en el ECG aparece una onda P, que representa la despolarización auricular. El impulso cardíaco viaja hacia el nodo AV y el haz de His atraviesa las ramas del haz de His y las fibras de Purkinje y se registra un intervalo PR. El impulso alcanza después el músculo ventricular y aparece un QRS, que representa la despolarización ventricular, seguido de un segmento ST isoelectrico y una onda T que representa la repolarización ventricular. Este ritmo cardíaco se llama **ritmo sinusal** en donde existen de 60 a 100 latidos por minuto (Figura 11) . Los ritmos sinusales se diferencia entre sí por la frecuencia.^{10, 18}

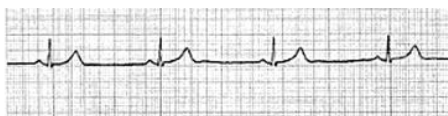


Figura 11. Ritmo sinusal normales

La frecuencia que establece el nódulo sinusal puede alterarse por diversos factores, siendo los más importantes el sistema nervioso autónomo y mecanismos químicos.¹⁰

- 1) El sistema nervioso autónomo regula la frecuencia cardíaca a través de impulsos que provienen del centro cardiovascular situado en la unión bulbo-portuberancial. Las fibras simpáticas que se originan en este centro ocasionan un aumento de la frecuencia cardíaca. Asimismo, las fibras parasimpáticas que desde el centro cardiovascular llegan a través del nervio vago al corazón disminuyen la frecuencia cardíaca. Receptores situados en el sistema cardiovascular y receptores musculares informan al centro cardiovascular de cambios en la presión arterial, en la composición química de la sangre y de la actividad física, respectivamente. Ello comporta la llegada de estímulos activadores o inhibidores al centrocardiovascular que ocasiona la respuesta de este a través del SNA.¹⁴
- 2) La regulación química de la frecuencia cardíaca incluye mecanismos relacionados con las hormonas suprarrenales, epinefrina y norepinefrina y con cambios en la concentración de determinados iones intra y extracelulares (K^+ , Ca^{++} y Na^+).¹⁴
- 3) Otros factores que pueden influir en el valor de la frecuencia cardíaca incluyen edad, género y temperatura corporal.

4.3. ARRITMIAS CARDIACAS

Cuando existe una irregularidad en el ritmo sinusal de corazón, se denomina arritmia. Existen diversos factores que pueden causar irregularidades de los latidos del corazón. En algunas personas, las arritmias son un defecto congénito, es decir que nacen con este problema. Algunas enfermedades, entre ellas ciertos tipos de enfermedades cardiacas como la presión arterial alta y la hemocromatosis (acumulación de hierro en el organismo), pueden contribuir al desarrollo de las arritmias. Además, ciertos factores extrínsecos como el estrés, el consumo de la cafeína, el tabaco, el alcohol y algunos medicamentos de venta libre para tratar la tos y la gripe pueden afectar el ritmo natural de los latidos del corazón.

Las arritmias se pueden clasificar según la velocidad de los latidos en 4 grandes grupos, las bradicardias, las taquicardias, las fibrilaciones y las extrasístoles.

- La **bradicardia** es un ritmo muy lento, es decir una frecuencia cardíaca inferior a los 60 latidos por minuto y algunos de sus síntomas son sensación de cansancio, falta de aliento, mareo o debilidad por mencionar algunos. Se produce cuando el impulso eléctrico que estimula la

contracción del corazón no se genera en el marcapasos natural del corazón, el nódulo sinusal o sinoauricular (nódulo SA), o no es enviado a las cavidades inferiores del corazón (los ventrículos) por las vías correctas. La bradicardia afecta principalmente a las personas mayores, pero puede afectar a personas de cualquier edad, incluso a niños muy pequeños. Puede tener una de dos causas: el sistema nervioso central no comunica al corazón que debe bombear más o el nódulo SA podría estar dañado. Este daño puede deberse a una enfermedad cardiovascular, el proceso de envejecimiento o defectos heredados o congénitos, o podría ser causado por ciertos medicamentos, incluso aquellos que se administran para controlar las arritmias y la presión arterial alta.



Figura 12. Registro electrocardiográfico de una bradicardia.

- La **taquicardia** presenta un ritmo cardíaco muy rápido, es decir, una frecuencia cardíaca superior a los 100 latidos por minuto. Pulsaciones fuertes en el cuello, latidos irregulares acelerados y malestar en el pecho, debilidad, falta de aliento, sudoración excesiva y mareos son algunos de los síntomas de una taquicardia. La taquicardia ventricular es cuando el nódulo SA ya no controla el latido de los ventrículos, sino que otras zonas a lo largo de la vía de conducción eléctrica inferior asumen la función de marcapasos. Como la nueva señal no se desplaza por el músculo cardíaco por la vía normal, el músculo cardíaco no late en forma normal. Se aceleran los latidos del corazón y el paciente siente palpitaciones. Este ritmo irregular puede producir una extrema falta de aliento, mareo o desmayo (síncope).

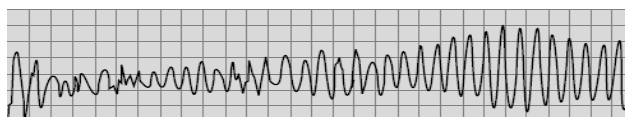


Figura 13. Registro electrocardiográfico de una taquicardia.

- La arritmia más grave es la **fibrilación**, que son latidos irregulares no controlados. En lugar de tener una sola pulsación a destiempo de los ventrículos, es posible que varios impulsos se originen al mismo tiempo en diferentes lugares, todos ellos estimulando al corazón a latir. Por consecuencia, se producen latidos mucho más rápidos y desordenados que pueden alcanzar los 300 latidos por minuto. A causa de estos latidos caóticos, el corazón bombea muy poca sangre al cerebro y al resto del organismo, y es posible que la persona se desmaye. Es necesario obtener asistencia médica inmediatamente. Si es posible iniciar medidas de reanimación cardiopulmonar (RCP) o administrar descargas eléctricas para restablecer el ritmo normal del corazón, es posible que el corazón no sufra un daño muy grave. Se cree que la fibrilación ocasiona aproximadamente 220.000 muertes anuales por ataques cardíacos en Norteamérica. Las personas que sufren de alguna enfermedad cardiovascular o que tienen antecedentes de ataques cardíacos tienen el mayor riesgo de padecer fibrilación.

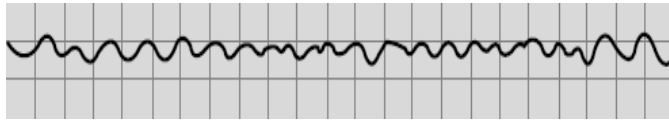


Figura 14. Registro electrocardiográfico de una fibrilación.

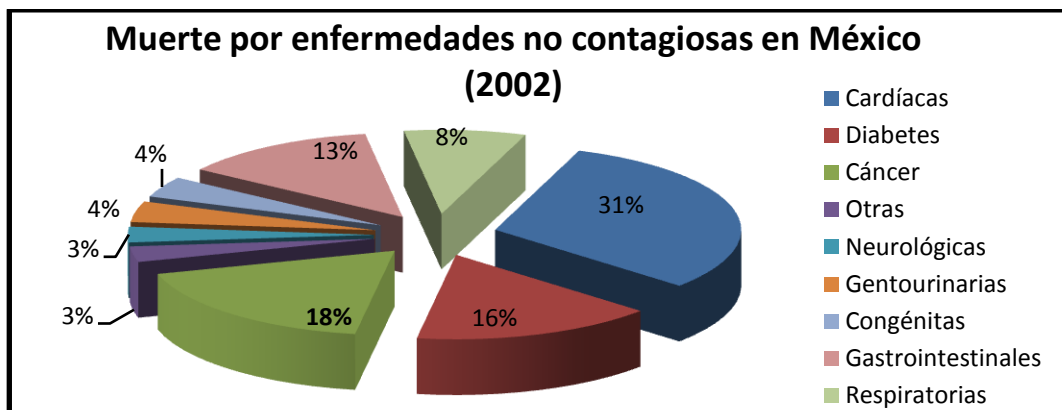
- Las **extrasístoles** son despolarizaciones prematuras que como tal, ocurren antes que el próximo ciclo sinusal, no tienen onda P que las preceda y el QRS será ancho. Es un tipo menos grave de arritmia, el problema se debe a que los ventrículos se contraen antes de lo debido, fuera de la secuencia que les corresponde. Las extrasístoles generalmente no son peligrosas y a menudo no necesitan tratamiento. Pero si el paciente sufre de alguna enfermedad cardiovascular o tiene antecedentes de taquicardia ventricular, las extrasístoles pueden producir una arritmia más grave. Aunque la mayoría de las extrasístoles se producen rápidamente y sin advertencia, también pueden ser ocasionadas por la ingestión de cafeína que contiene el café, el té, las gaseosas y el chocolate.



Figura 15. Registro electrocardiográfico de extrasístoles.

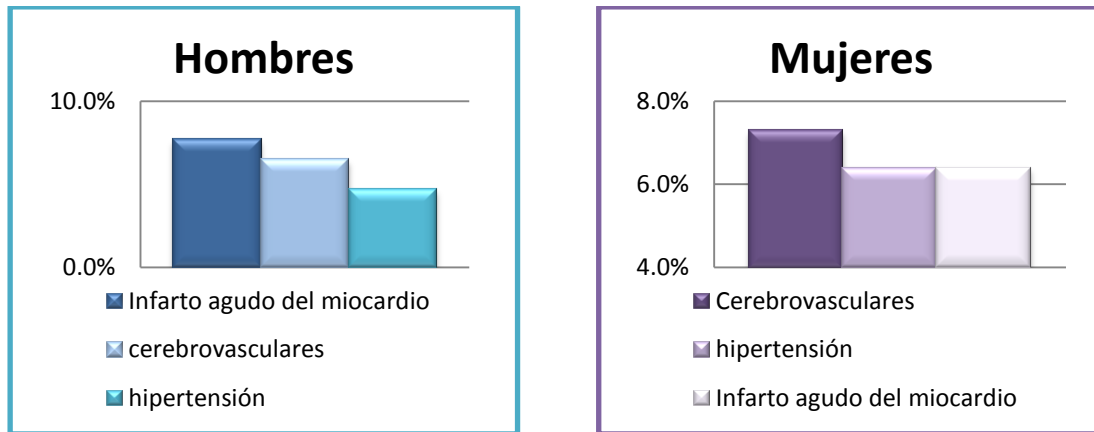
4.4. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Según la INEGI durante 2007, en México, poco más de 87 mil personas fallecieron a causa de alguna enfermedad del corazón y a nivel mundial las enfermedades cardiovasculares cobran 17.5 millones de vidas al año. La población en que se manifiestan dichos trastornos con mayor frecuencia son los de 65 años en adelante^{34, 35}



Gráfica 1. Índice estadístico de las muertes por enfermedades no contagiosas en México.^{34, 35}

Las enfermedades cardiacas encabezan la lista de muertes por enfermedades no contagiosas en México, de éstas las tres principales cardiopatías son: infarto agudo al miocardio, accidentes cerebrovasculares e hipertensión.



Gráfica 2 y 3. Incidencia de enfermedades cardiovasculares en hombre y mujeres en México^{34, 35.}

De esta población, en los hombres se presentan mayores porcentajes de infarto agudo al miocardio en comparación con las mujeres, en éstas son mayores los índices de enfermedades cerebrovasculares e hipertensión.^{33,34.}

Estas enfermedades pueden ser prevenidas al modificar estilos de vida, disminuir hábitos no ideales y conductas de riesgo. Los ataques al corazón y los accidentes cerebrovasculares se deben principalmente a obstrucciones, muchas veces de placas de colesterol o grasa, que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro, motivo por el que, al no llegar la sangre suficiente, las células mueren; también pueden ser causados por hemorragias, y el proceso en las células es similar.²³

Las causas están bien definidas y se relacionan con una mala alimentación, inactividad física y consumo de tabaco, lo que puede llevar al aumento de la presión arterial.²³

La hipertensión arterial es un incremento anormal de la presión sanguínea dentro de los vasos arteriales. Se considera uno de los más importantes factores de riesgo ya que se ha demostrado su franca asociación con un aumento notable de sufrir un evento cardiovascular grave.²³

4.4.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Así pues, la hipertensión arterial se define como una presión arterial sistólica de 140 mmHg ó superior y/o una presión arterial diastólica de 90 mmHg ó superior, en personas que no están tomando medicación antihipertensiva.^{34, 35}

Es bien sabido que el control de cualquier enfermedad se basa en gran medida en el conocimiento de su origen, comportamiento, biología y evolución; pero desgraciadamente una proporción cercana al 90% de los pacientes que sufren de hipertensión arterial sistémica no se ha logrado determinar ni las causas ni el génesis de la cardiopatía.^{13, 23}

Ésta enfermedad se presenta en mayor porcentaje en hombre comparado con mujeres siendo 34.2% y 26.3% respectivamente. La obesidad, el tabaquismo y la diabetes *mellitus* son factores y una enfermedad que generalmente se asocian a la hipertensión arterial.^{34, 35}

4.4.2. CEREBROVASCULARES

El **accidente cerebrovascular** es una causa de muerte e incapacidad primordial en todo el mundo. Su incidencia se ve incrementada con la edad. Se define al ACV como un síndrome clínico caracterizado por síntomas rápidamente crecientes, señales focales y a veces globales, pérdida de función cerebral, con síntomas durando más de 24 horas o conduciendo a la muerte, sin causa evidente a excepción de la vascular.^{33, 35}

La recuperación del paciente después de un ACV depende del alcance y el daño del cerebro, de la edad del paciente y estado de salud previo al ACV.

Existe una clasificación para agrupar a diferentes tipos de ACV, el ACV isquémico y el ACV hemorrágico; éste último presenta un riesgo más alto de muerte que el ACV isquémico, las muertes ocurren dentro de la primera semana después del ACV y son en su mayoría ocasionadas a los efectos directos del daño cerebral, posteriormente sobre las complicaciones de la inmovilidad con la bronconeumonía, el tromboembolismo venoso y accidentes cardíacos más comunes.^{13, 23}

Como ya se mencionó el ACV amenaza la vida del paciente con complicaciones como la obstrucción de la vía aérea y un paro respiratorio, problemas de deglución con riesgo de aspiración, deshidratación y desnutrición así como diversas infecciones. Por ello la importancia del un diagnóstico preciso y rápido y posteriormente un tratamiento eficaz.

4.4.3. INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

El IAM presenta diferentes manifestaciones clínicas que acompañan a la necrosis miocárdica. Afecta principalmente a hombres mayores de 45 años y a mujeres mayores de 60 años. En la mayoría de los casos el IAM es asintomático, sin embargo son frecuentes los casos que se presentan como muerte súbita. En casos generales los síntomas más importantes son: el dolor intenso, opresivo en la región del pecho, dorso, cuello y mandíbulas, prolongado y acompañado de sudoraciones; como síntoma secundario se presentan las arritmias.^{17, 23, 34,35}

Muchos pacientes con IAM fallecen en el transcurso de las primeras dos horas después de la manifestación de los síntomas antes mencionados. En el mundo, el infarto agudo al miocardio encabeza la lista de mortalidad por enfermedades no infecciosas.

Un 30% aproximadamente de los pacientes que padecen de IAM fallecen antes de recibir atención médica, generalmente por arritmias ventriculares. Las muertes por ECV afectan por igual a ambos sexos, y más del 82% se producen en países de ingresos bajos y medios.^{34, 35}

Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y AVC, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte.^{34, 35}

Por ello la importancia de realizar estos estudios a los fármacos que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen éstas enfermedades.

4.5. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Los fármacos antiarrítmicos son aquellos fármacos que modifican favorablemente el ritmo cardíaco anormal; se trata de un grupo heterogéneo de sustancias que suprimen o previenen las alteraciones en el ya mencionado ritmo cardíaco.²⁶

Existe una clasificación que propuso *Vaughan Williams EM.*¹¹ en el que se presentan cuatro grupos de fármacos antiarrítmicos y son los siguientes²³:

- | | |
|---|---|
| a) Grupo I o bloqueadores de los canales de Na ⁺ | c) Grupo III o bloqueadores de canales de K ⁺ |
| b) Grupo II o bloqueadores β-adrenérgicos | d) Grupo IV o bloqueadores de canales de Ca ²⁺ |

4.5.1. GRUPO I O BLOQUEADORES DE CANALES DE Na⁺

El mecanismo de acción de éstos fármacos como su nombre lo dice bloquean los canales de Na⁺ dependientes del voltaje y éste efecto produce como consecuencia, una disminución en la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardiaca. Esta disminución de la velocidad de conducción es capaz de suprimir las arritmias por reentrada; como ejemplo de éste grupo se encuentran a los siguientes fármacos: **Quinidina**, Lidocaína, Procainamida y Disopiramida por destacar algunos.^{19, 23, 26}

- **QUINIDINA:** éste fármaco antiarrítmico se considera un alcaloide natural y es un agente antimalárico, éste es el D-enantiómero de la quinina; ésta molécula al unirse a los canales rápidos de Na⁺ (en cualquiera de los estados del canal aunque presenta una mayor afinidad al canal de Na⁺ abierto) bloquea la entrada de los iones Na⁺ y con esto causa la inactividad del miocardio aumentando el período refractorio y prolongando los complejos QRS y QT en el ECG.^{19, 28}

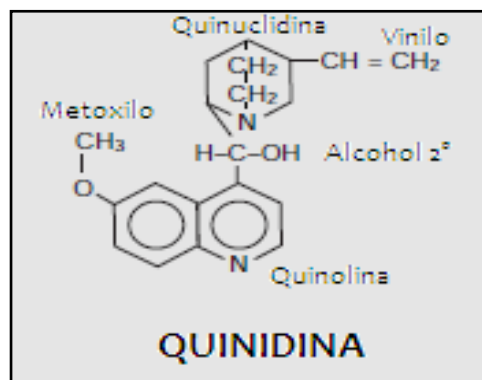


Figura 16. Estructura de Sulfato de quinidina

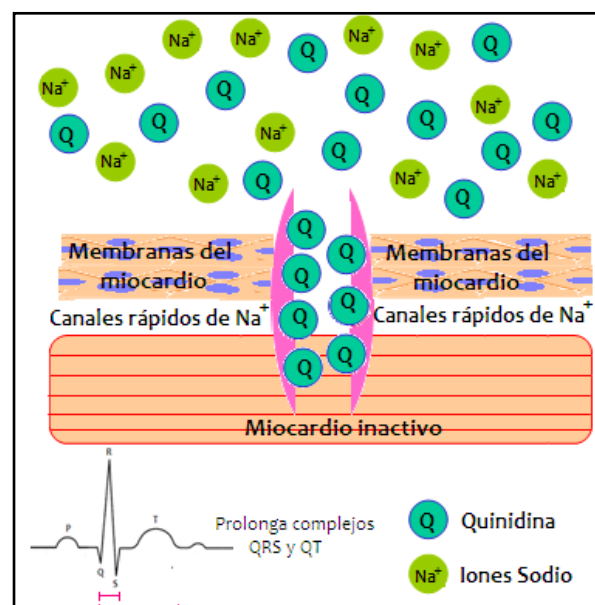


Figura 17. Mecanismo de acción de la quinidina.

4.5.2. GRUPO II O BLOQUEADORES β -ADRENÉRGICOS

Estos fármacos bloquean, principalmente los receptores β -adrenérgicos compitiendo con neurotransmisores adrenérgicos como adrenalina y noradrenalina y también con las catecolaminas cuando éstas se encuentran en cantidades mayores que los valores de referencia. No modifican el potencial de acción de las células auriculares, ventriculares ni de las fibras de Purkinje, pero producen disminución de la fase inicial del potencial de acción en las células de respuesta lenta del nodo sinusal y atrioventricular. El ritmo sinusal se hace más lento y la conducción nodal y los períodos refractarios se prolongan y como ejemplo de éste grupo se encuentran el **Propranolol**, Acebutolol, Metoprolol y Timolol, por mencionar algunos.^{14, 26, 28}

- **PROPRANOLOL:** éste fármaco antiarrítmico como perteneciente al grupo II bloquean la acción cardiotóxica de las catecolaminas que les generan a los miocitos. La molécula de propranolol compete con los neurotransmisores adrenérgicos (adrenalina y noradrenalina) y al unirse con los β -receptores del simpático inhiben la estimulación simpática hacia el músculo liso vascular y el corazón en donde abundan los β -receptores y como consecuencia se ve disminuida la presión arterial y frecuencia cardiaca, y al beneficiar a esta última se observa menor presencia de arritmias cardiacas.^{14, 17, 28}

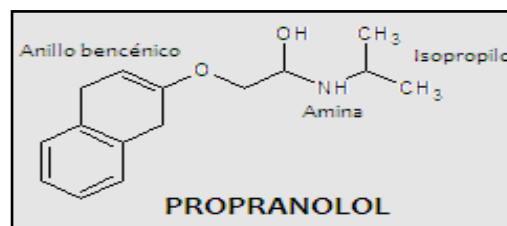


Figura 18. Estructura química del clorhidrato de propranolol

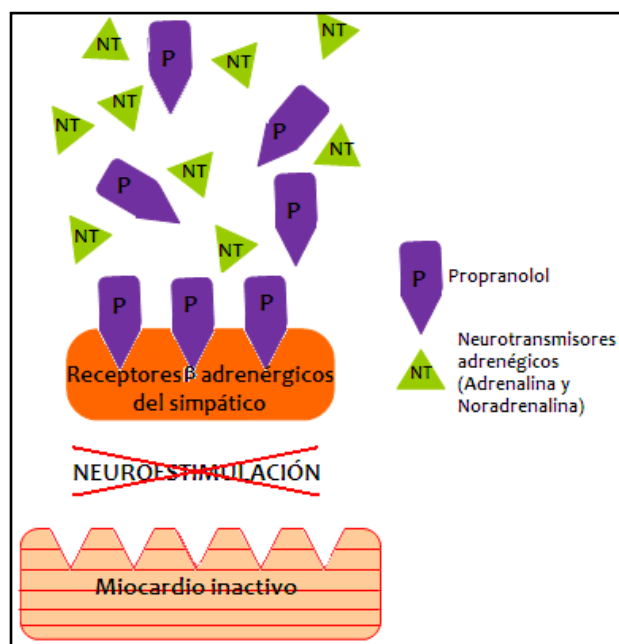


Figura 19. Mecanismo de acción del propranolol.

4.5.3. GRUPO III O BLOQUEADORES DE CANALES DE K⁺

Los fármacos de este grupo prolongan el potencial de acción durante la repolarización (canales de K⁺ que se activa durante la fase de meseta del potencial y provoca una rápida repolarización), hacen más lento el automatismo sinusal y prolongan el período refractario en todas las estructuras cardiacas. La velocidad de conducción es más lenta en la unión SA y en el nodo AV y se modifica poco en el sistema de His-Purkinje. Dentro de este grupo podemos mencionar a la **Amiodarona** y al Sotalol.^{23, 26}

- **AMIODARONA:** es un derivado yodado benzofuránico que presenta propiedades antiarrítmicas, vasodilatadoras y antianginosas y actúa en tejido liso y cardíaco aumentando el potencial de acción y retardando la repolarización; su mecanismo de acción inicia cuando las moléculas de Amiodarona al unirse a los receptores del canal de K⁺ en la membrana del miocardio bloquean la entrada de los iones K⁺ retardando la repolarización y aumentando el período refractario.^{17, 28}

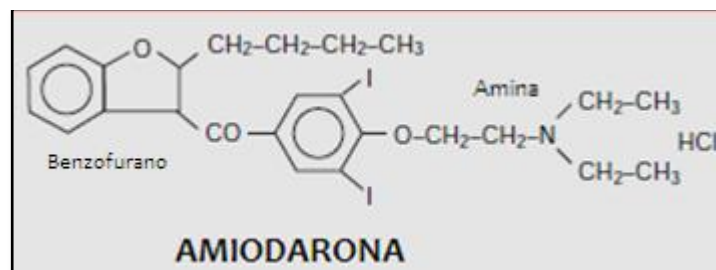


Figura 20. Estructura química de Clorhidrato de amiodarona

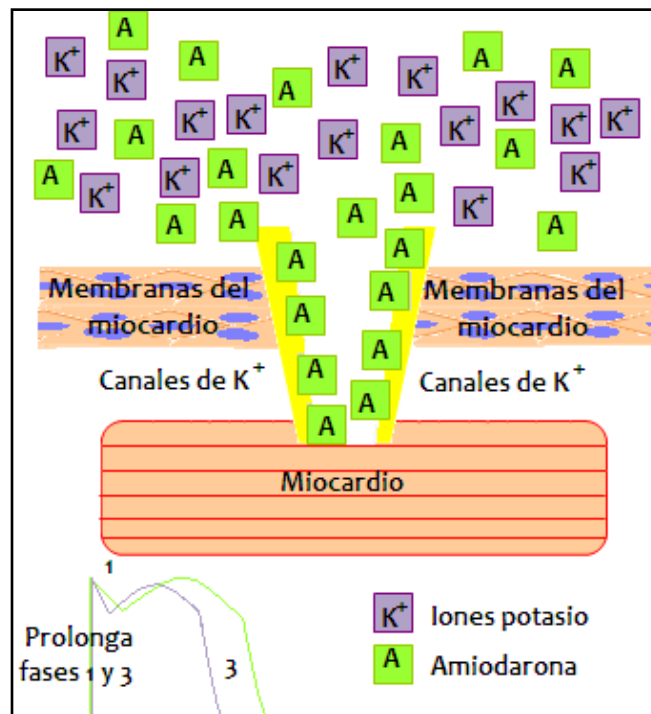


Figura 21. Mecanismos de acción de la amiodarona.

4.5.4. GRUPO IV O BLOQUEADORES DE CANALES DE Ca^{2+}

Como su nombre menciona, bloquean la entrada de iones Ca^{2+} y estos iones a nivel cardíaco son los responsables del acoplamiento excitación-contracción, de la despolarización de los nodos SA y AV, del mantenimiento de la fase 2 del potencial de acción. Interfieren en el acoplamiento excitación-concentración y en consecuencia son depresores del miocardio; su acción cardíaca directa se atenúa por una reacción simpática refleja. Todos estos fármacos presentan propiedades antihipertensoras y antianginosas, como ejemplo existe el Verapamilo y el Diltiazem.^{17, 26, 2}

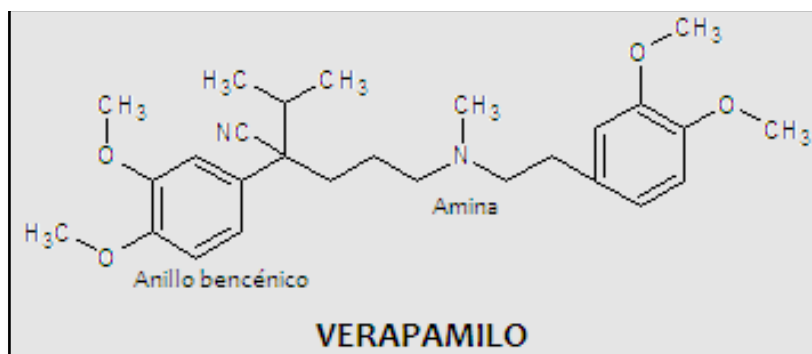


Figura 22. Estructura química de Clorhidrato de Verapamilo

4.6. CHANGROLINA COMO AGENTE ANTIARRÍTMICO

Stout y sus colaboradores llevaron a cabo los estudios de la changrolina como un antiarrítmico efectivo en 1979 en la República de China, ésta molécula presentaba una diferencia estructural con los antiarrítmicos comúnmente conocidos hasta la fecha. Para el análisis de la actividad biológica dividieron la estructura en tres regiones como se muestra en la figura 13; la región I denominada heteroatómica consiste en la estructura de quinazolina, la II llamada aromática posee el esqueleto de 2,6-bis(pirolidin-1-il-metil)fenol y la III reconocida como la región de unión entre las dos anteriores. Su investigación consistió en modificar sistemáticamente cada una de ellas para determinar qué parte de la molécula era necesaria para mostrar la actividad antiarrítmica.^{3, 4}

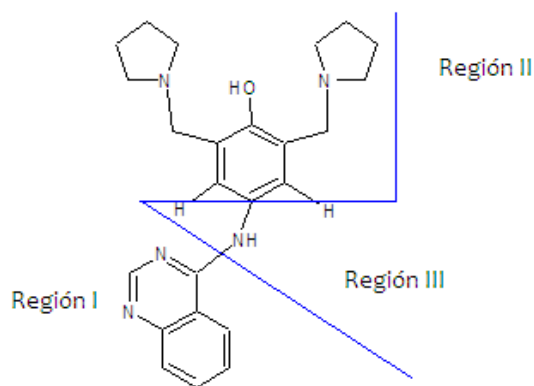


Figura 23. Estructura química y regiones de la Changrolina.

Las conclusiones obtenidas fueron: en la región I la quinazolina puede reemplazarse por una gran variedad de heterociclos sin perder la actividad antiarrítmica. En la II el esqueleto 2,6-bis(pirrolidin-1-il-metil)fenol tetrasustituido presentó la mejor actividad antiarrítmica y sin éste dicha actividad es nula. Por último, en la región III si se incluyen grupos carbonilos la actividad antiarrítmica se ve incrementada mientras la toxicidad disminuye.^{2,3}

Por otro lado, se realizaron los cambios en los sustituyentes de la región II y en los anillos pirrolidínicos de la región III encontrando que podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos, como la morfolina, tiomorfolina y la piperidina.^{2,4}

Glöwka y colaboradores retoman esta investigación y concluyen entre otras cosas que existe un puente de hidrógeno intermolecular entre el grupo hidroxilo del fenol y el nitrógeno no protonado de uno de los anillos pirrolidínicos lo que le proporciona una estabilidad a la molécula y le permite actuar como monoamina, característica que se halló en otros antiarrítmicos como la disopiramida. Este tipo de agentes cardiovasculares como entidades individuales pueden ser aplicados como antiarrítmicos, vasodilatadores y como medicamentos antihipertensivos.^{2,3,4}

4.7. DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Debido a la presencia de efectos adversos y secundarios en los fármacos antiarrítmicos ya conocidos, es necesario la investigación y estudio de nuevas moléculas que proporcionen un mejor o igual efecto antiarrítmico con menores efectos no deseados.³⁶

Para que un nuevo medicamento pueda salir a la venta y de ésta manera pueda ser recetado requiere pasar por una serie de procesos, pruebas y debe ser aprobado por los organismos a los que les correspondan a cada nación.

El Centro para la evaluación e Investigación de Fármacos (CDER, por sus siglas en inglés) de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) es el responsable de supervisar el desarrollo y evaluación a los nuevos fármacos.

Antes de solicitar a la FDA la autorización para las evaluaciones al nuevo fármaco en seres humanos, el laboratorio patrocinador debe realizar todas las evaluaciones pertinentes primero en modelos “*in-vitro*” y luego en modelos “*in vivo*” en animales de laboratorio para probar su eficacia y seguridad. Estas pruebas denominadas preclínicas son el primer paso en el desarrollo y aprobación de un nuevo medicamento.³⁵

Si el fármaco aprueba las fases preclínicas, entra a la fase de investigación clínica que se ha dividido en 4.

4.7.1. ETAPAS O FASES DE LA INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

FASE I: ésta fase no sirve para probar la eficacia del fármaco sino para evaluar su acción en el metabolismo del humano, su farmacocinética, posología y su seguridad. La fase I se efectúa en poblaciones pequeñas de voluntarios sanos (20-100), modificando las dosis del fármaco progresivamente.

FASE II: en ésta, el fármaco es probado en una población pequeña de pacientes que padecen la enfermedad a la que es eficaz el fármaco. Se trata de una primera medida de eficacia, pero ésta fase permite evaluar las dosis y las vías de administración así como confirmar resultados de la fase I. Dura desde un par de meses hasta 2 años e involucran a decenas y cientos de pacientes.³⁵

FASE III: es la primera fase de la investigación clínica en la que el medicamento se administra a una población mayor y su duración va del año a los cinco. Reúnen información adicional y confirmatoria sobre la seguridad y eficacia del fármaco a diferentes dosis, interacciones. Al finalizar esta fase, la compañía farmacéutica busca ante la autoridad competente la autorización para su puesta en el mercado.

FASE IV: son estudios posteriores a la comercialización y permite probar al fármaco en una población aún mayor o a una población específica, evaluar los efectos a largo plazo del fármaco.

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo y complejo, que involucra intereses económicos, de tiempo, recursos e intereses de investigadores y compañías que como finalidad se encuentra el mejorar la calidad de vida de los pacientes y en general de la población.³⁵

4.7.2. ESTUDIOS DE FÁRMACOS CON POSIBLES EFECTOS ANTIARRÍTMICOS EN LA FESC

En el Laboratorio de Química Medicinal ubicado en la Unidad de Posgrado de la FESC en campo 1, a cargo del Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano se han sintetizado una serie de compuestos derivados de la Changrolina que presentan efectos antiarrítmicos.

Debido a que la región aromática de la Changrolina es la responsable de la actividad antiarrítmica, en el LQM se decidió trabajar sobre la sustitución de ésta región quedando el fenol en algunos casos mono, di y hasta trisustituido. Estos sustituyentes le confieren a cada compuesto propiedades diferentes.^{2,3,4}

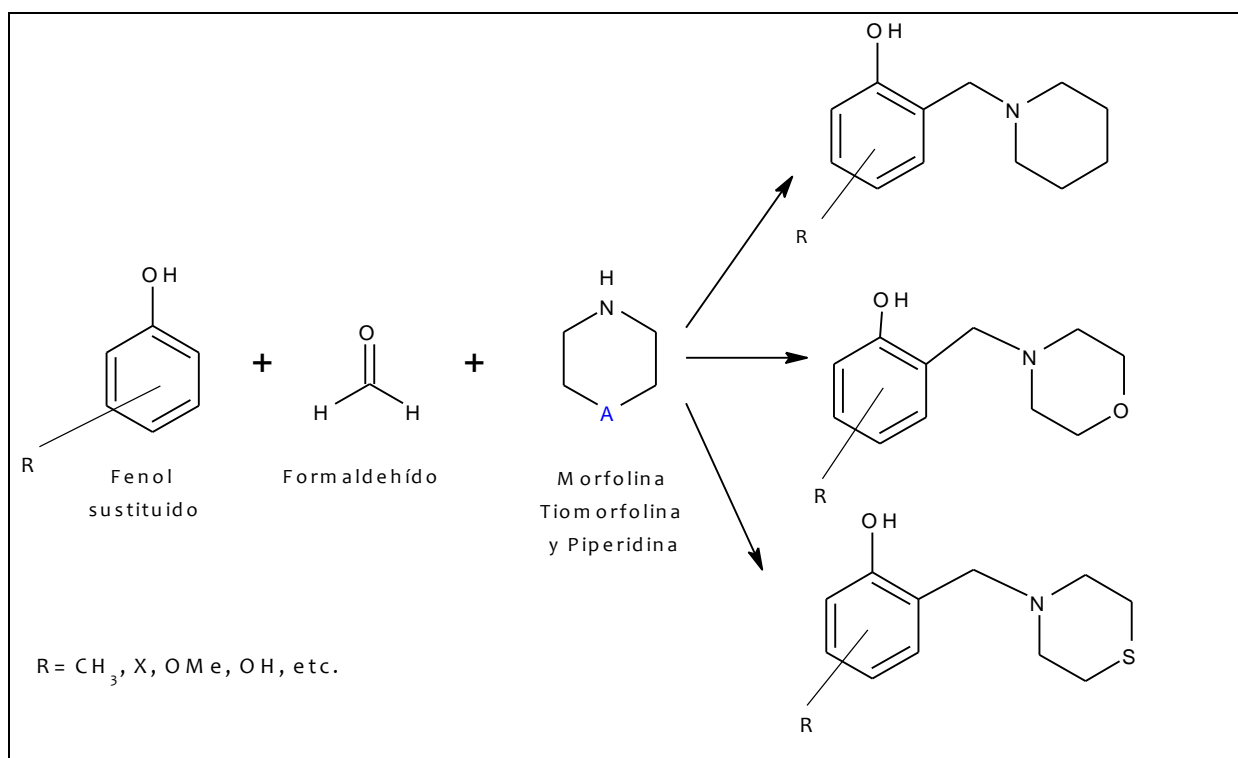


Figura 24. Reacción química para la Síntesis de los compuestos de la serie LQM Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos.

De modo que proponiendo el estudio de compuestos análogos a la Changrolina en los cuales de acuerdo a su estructura, los grupos pirrolidínicos fueron sustituidos por morfolina, tiomorfolina y piperidina se obtuvieron una serie de compuestos LQM300'S, de los cuales ciertos compuestos resultaron tener un mayor efecto antiarrítmico y posteriormente se realizaron estudios farmacológicos en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Dra. María Luisa Martínez Aguilar.^{1,2,3}

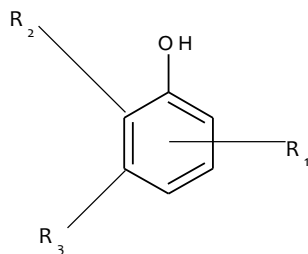


Figura 25. Fenol y las posiciones donde se lleva a cabo la sustitución.

Este tipo de investigaciones son de suma importancia en nuestro país, ya que muchos de los medicamentos que se hallan en el mercado pueden no ser eficaces para la población mexicana debido a que han sido desarrollados y evaluados para poblaciones con diferentes características físicas, biológicas, genéticas y sociales. Por ello es importante alentar a estudiantes e investigadores mexicanos a desarrollar y continuar con estudios que proporcionen a la población nacional obtener beneficios de nuevos fármacos creados específicamente a las necesidades que requieren.^{2,4}

5. MATERIAL Y MÉTODOS

• MATERIAL BIOLÓGICO

Ratas Wistar macho (250-350 g de 10 a 14 semanas) del Bioterio del CINVESTAV-IPN (Unidad Sur).

• COMPUESTOS

- LQM301 (4-(4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,4-dietiléster del ácido dicarboxílico).
- LQM302 (4-(2-(4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM304 (4-tert-butil-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM307 (4-cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM308 (2-(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM309 (2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM310 (2,5-bis(morfolin-4-ilmetil)vencen-1,2-diol)
- LQM312 (2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol)
- LQM313 (4-metoxi-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM314 (4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)benzonitrilo)
- LQM318 (4-tert-butil-2-(tioforfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM319 (4-tert-butil-2,6-bis(tiomormolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM320 (4-(2-(4-hidroxi-3-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM329 (1,4-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-bencen-2,3-diol)
- LQM341 (2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-aminofenol)
- LQM342 Ioduro de 4-hidroxi-N,N-dimetil-3,5-bis(morfolinometil)benzenamonio

- LQM343 (2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol)
- LQM353 4-amino-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol
- Clorhidrato de Amiodarona
- Clorhidrato de Propranolol
- Sulfato de Quinidina dihidratada
- Acetona comercial
- Éter etílico
- Pentobarbital sódico de uso veterinario(Sedalphorte® 63 mg/mL)
- Solución salina fisiológica 0.9 %

- **MATERIALES**

- Acrílico dental Izta®
- Hilo quirúrgico (para oclusión y sutura)
- Jeringas BD Plastipak® 1 mL
- Micropipetas Transperpette® 1000 µL
- Rasuradora eléctrica
- Tornillos metálicos

- **EQUIPO**

- Biopac Systems, Inc, Santa Bárbara, California. Modelo No. MP 1004-CE. Serial 1606A0005280
- Balanza granataria para animales, OHAUS 919084
- Balanza analítica, Santorius 1979840
- Electrodo de plata

5.1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

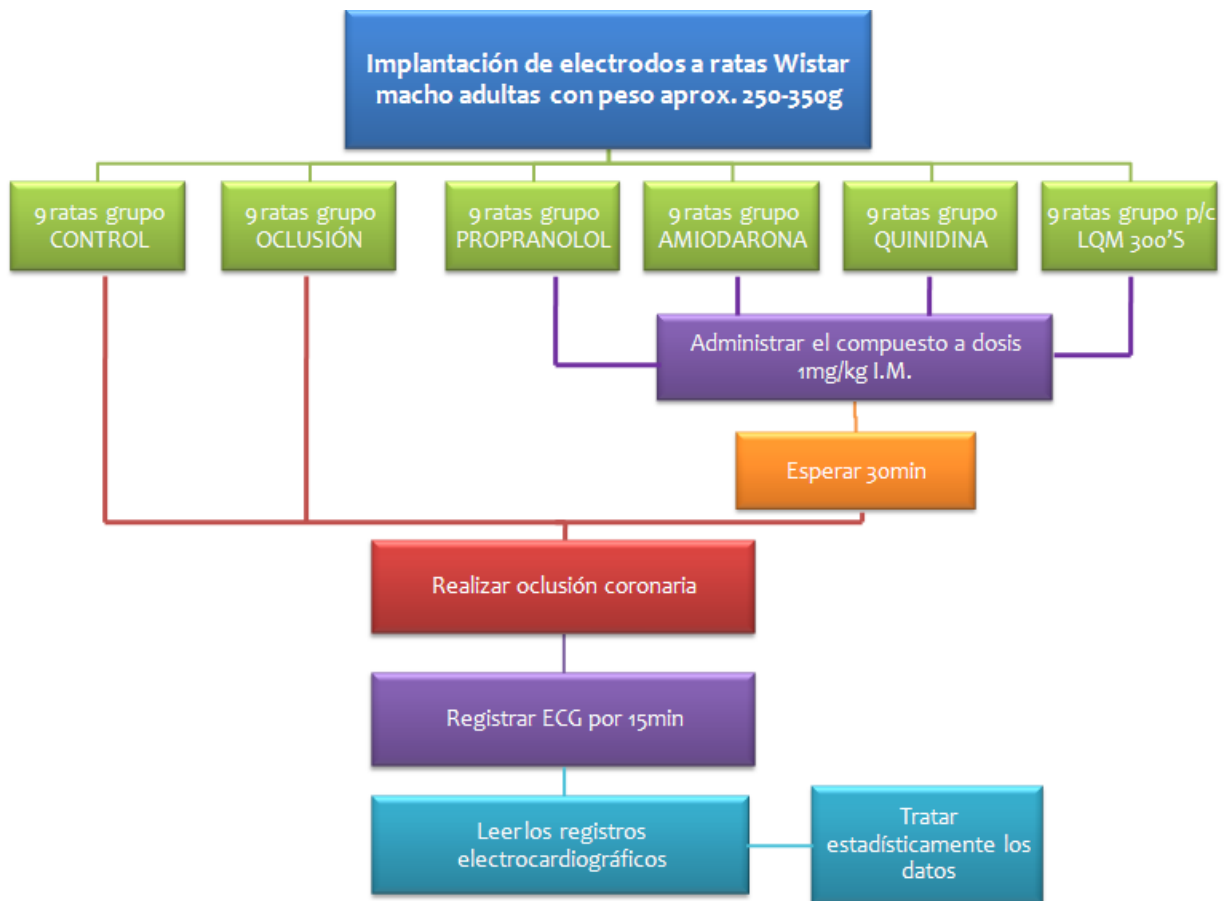


Figura 26. Diseño experimental

5.2. IMPLANTACIÓN DE LOS ELECTRODOS VÍA SUBCUTÁNEA A RATAS WISTAR

Este modelo fue desarrollado por la Dra. Luisa Martínez Aguilar y consiste en colocar subcutáneamente un electrodo con hilos de plata en la cabeza de la rata para captar las señales eléctricas del corazón y empleando un software se traducen las señales en respuestas (datos) obteniendo un registro electrocardiográfico.

Anestésiar al animal por vía intraperitoneal calculando la dosis de acuerdo a su peso con el anestésico Pentobarbital sódico 40 mg/Kg. Una vez anestesiado se rasura el pelo de la parte superior de la cabeza, del lado derecho del tórax y del costado izquierdo con una rasuradora eléctrica. Cortar la piel rasurada de la cabeza con tijeras quirúrgicas y empleando unas pinzas de dientes para sujetar la piel. Asear la zona con torundas de algodón. Retirar con pinzas y bisturí el periostio para exponer el hueso del cráneo. Hacer una horadación pequeña en el cráneo, con ayuda de una broca, teniendo cuidado de no perforar totalmente el cráneo. Colocar un tornillo

pequeño en la horadación con ayuda de un desarmador, asegurándose que quede bien sujeto con ayuda de unas pinzas, cuidando la profundidad para evitar perforar el cráneo. Realizar un pequeño corte en lado derecho del tórax de la rata y separar la piel del músculo con unas pinzas hemostáticas, tratando de abrir un canal que vaya dirigido hacia el orificio de la cabeza y abrir otro canal que vaya de éste último a la pata superior izquierda. Tomar con las pinzas la punta de un electrodo y conducirlo por el canal abierto, al llegar al orificio del tórax se asegura la punta del cable que esté dirigido hacia el corazón y se sutura con hilo quirúrgico, así mismo se sutura la piel. Tomar con unas pinzas el otro cable y colocar la punta de éste en la pata superior izquierda asegurándose que éste no tenga movimiento. Acomodar los cables del implante con unas pinzas, dirigiendo la tierra hacia el tornillo. Preparar una mezcla de acrílico dental con acetona (hasta obtener una pasta), colocar esta en toda la parte donde fue removida la piel de la cabeza, asegurándose de que el implante quede bien fijo y teniendo cuidado de no colocar la mezcla en las terminales para evitar interferencias finalmente dejar secar el acrílico 24 horas, (Figura 16) poniendo a la rata en una jaula con agua y alimento.



Figura 27. Rata Wistar con implante subcutáneo.

5.3. ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS ANTIARRÍTMICOS EN RATA WISTAR

Realizar la posología de acuerdo al compuesto y las ratas a las que se les administrará el fármaco. Pesar 1mg/kg de peso de el compuesto en una balanza analítica y disolver en la cantidad calculada de 0.2mL de solución salina fisiológica 0.9 %. Utilizar jeringa de insulina para administrar el volumen calculado del compuesto correspondiente por vía intramuscular. Dejar transcurrir 30 minutos para proceder con la oclusión de la arteria coronaria.

5.4. OCLUSIÓN DE LA ARTERIA CORONARIA DE LA RATA WISTAR

Anestesiar al animal introduciéndola en una cámara de anestesia, previamente saturada con éter. Sacar de la cámara y mantener la anestesia con un frasco que contenga éter impregnado en una torunda de algodón. Colocar a la rata en posición decúbito dorsal. Realizar una toracotomía entre el cuarto y quinto espacio intercostal para exteriorizar el corazón y de esta forma hacer visible la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Ligar la arteria con una aguja curva e hilo seda. Meter el corazón rápidamente y suturar la piel. Conectar a las terminales del electrodo implantado el equipo BIOPAC y con ayuda del software ACQ Acqknowledge 3.9.0, registrar la actividad electrocardiográfica durante 15 minutos y obtener el registro electrocardiográfico.

5.5. REGISTRO DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN RATAS UTILIZANDO EL EQUIPO BIOPAC®

Encender el equipo y abrir el software ACQ Acqknowledge 3.9.0. Programar el tiempo de registro del electrocardiograma seleccionando en la barra de herramientas en *MP100* y posteriormente en *Set up acquisition*. Ajustar el voltaje dando un clic con el botón primario sobre la barra vertical de la derecha. De igual forma se ajusta la velocidad en la barra inferior (segundos). Dar clic en el botón *Start* y registrar el electrocardiograma durante 15 minutos.

Tratamiento estadístico

Los datos se analizaron mediante el uso del programa Excel y son expresados en valores promedio \pm valor Estándar. A éstos les fueron calculados una *t* de Student con el programa Sigma Stat 3.5 de datos no apareados en el cual se consideró una significancia con un valor de $p \leq 0.05$ y se calculó máximos y mínimos para determinar cuáles son los compuestos que presentan menor porcentaje de arritmias.

6. RESULTADOS

Mediante el modelo *in vivo* de implante de electrodos subcutáneos seguida de la oclusión coronaria 30 minutos después de la administración de los compuestos (Quinidina, Propranolol y Amiodarona) y el manejo del software ACQ Acqknowledge 3.9.0 se logró interpretar las señales del electrocardiograma, de modo que fue posible determinar:

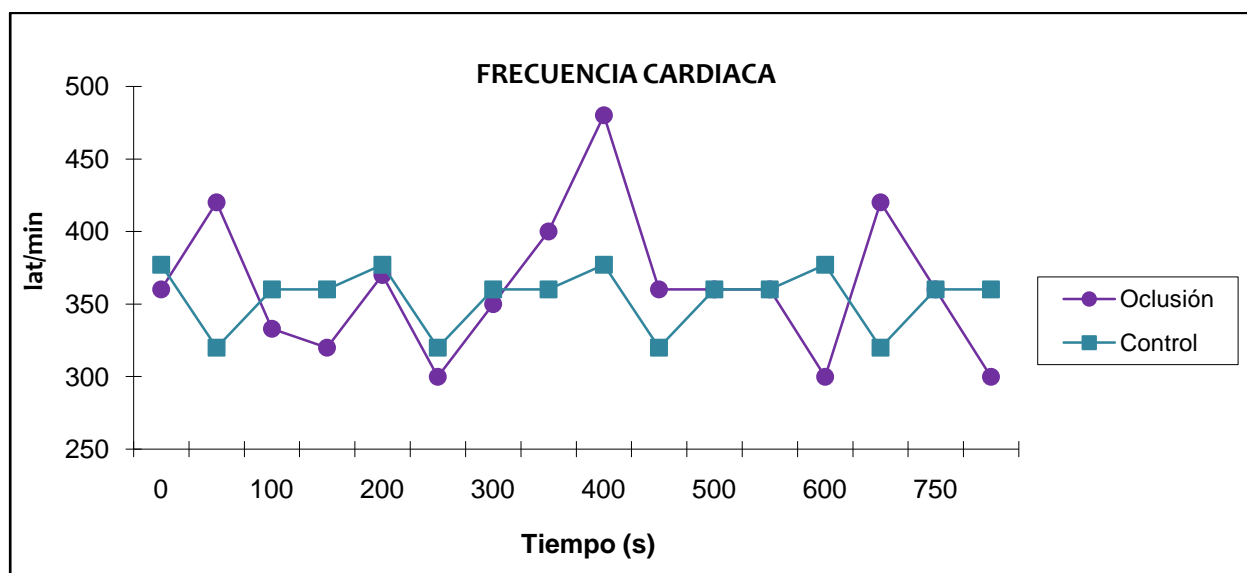
- a) Frecuencia cardíaca
- b) Tipos de arritmias
- c) Índice de mortalidad

Todos los datos de los resultados fueron comparados con un grupo al que se le realizó la oclusión coronaria y no se le administró algún fármaco (“Oclusión”), así como con otro denominado “Control” al que no se le realizó oclusión coronaria ni se le administró algún compuesto, éste último grupo presenta un ritmo sinusal normal.

Al tratar estadísticamente los datos se construyeron gráficas de frecuencia cardiaca (tiempo vs. latidos/minutos) de los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y Compuesto LQM para su comparación. También se graficaron los resultados de los diferentes tipos de arritmias cardiacas que se presentaron en los primeros 15 minutos después de la oclusión coronaria para comparar los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y Compuesto LQM300's.

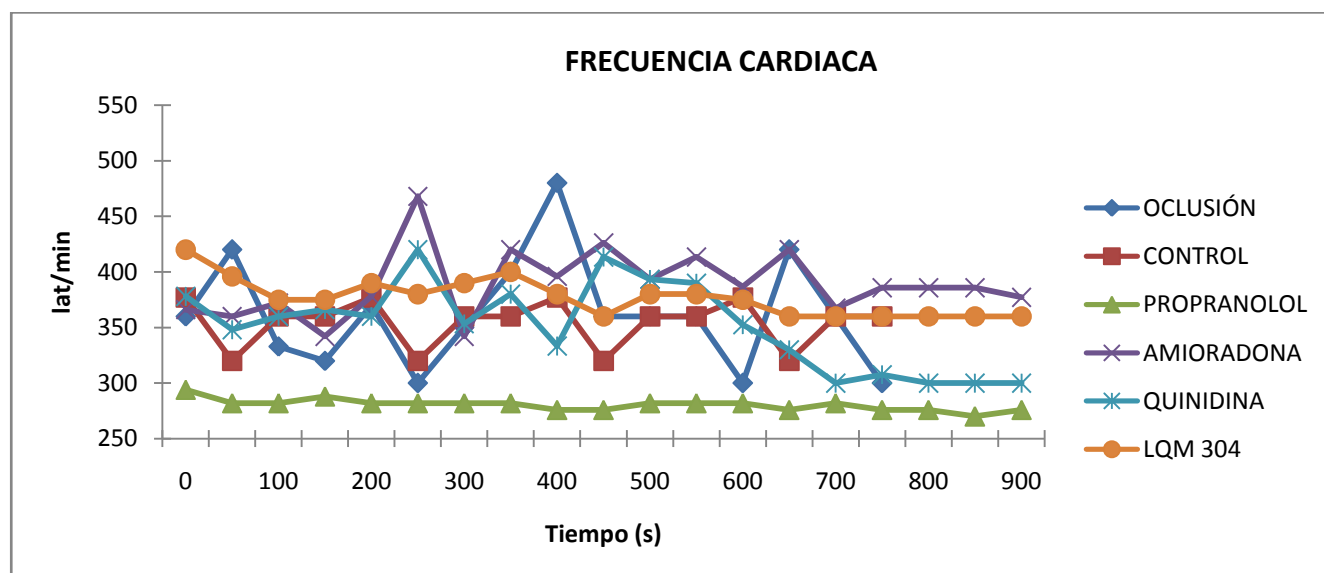
En la gráfica 4 se muestra la frecuencia cardiaca del grupo Control y Oclusión, los cuales se encuentran señalizados por un cuadrado (■) y un círculo (●) respectivamente, determinándose que el grupo Oclusión presenta fluctuaciones en la frecuencia cardiaca mientras que el Control la mantiene casi estable. Las gráficas 4 a 22 exhiben los datos de la frecuencia cardiaca en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y Compuesto LQM. Se muestran al grupo Control con un ■, al grupo Oclusión con un ◆, al Propranolol con un ▲, al grupo Amiodarona con x, a la Quinidina con ж y al grupo LQM con un ○.

6.1. FRECUENCIA CARDIACA

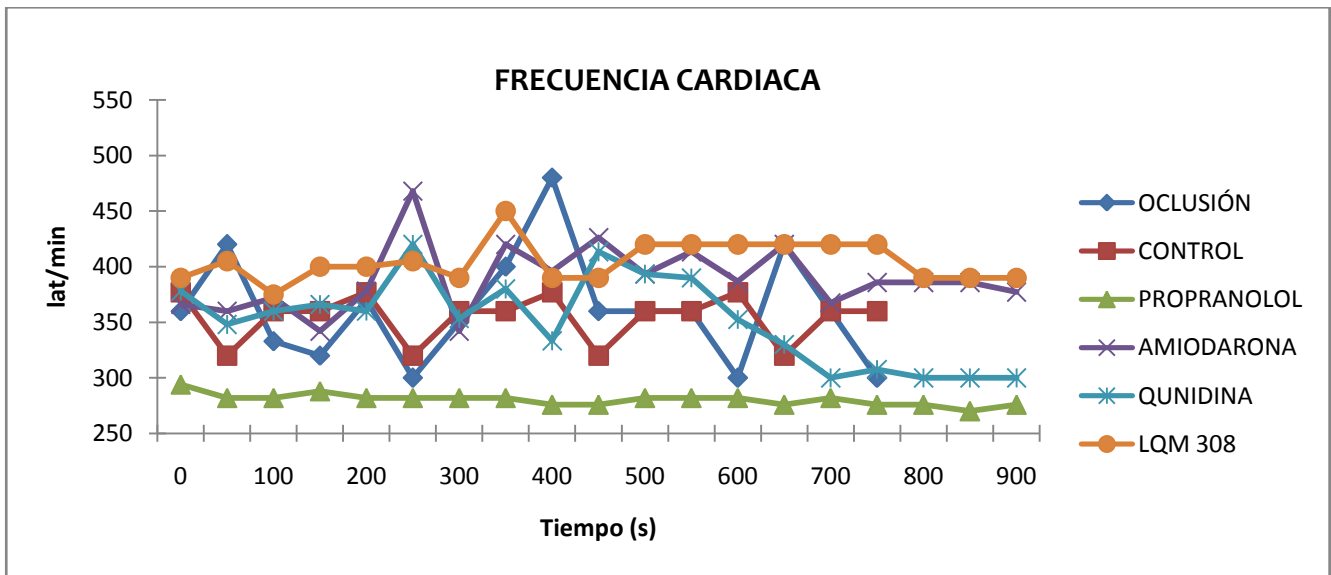


Gráfica 4. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca del grupo control (■) y el grupo de oclusión coronaria (●), determinándose que el grupo de oclusión coronaria aumenta significativamente este parámetro. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de t Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

6.1.1. F.C. DE COMPUESTOS LQM₃₀₀'s MONOMORFOLÍNICOS

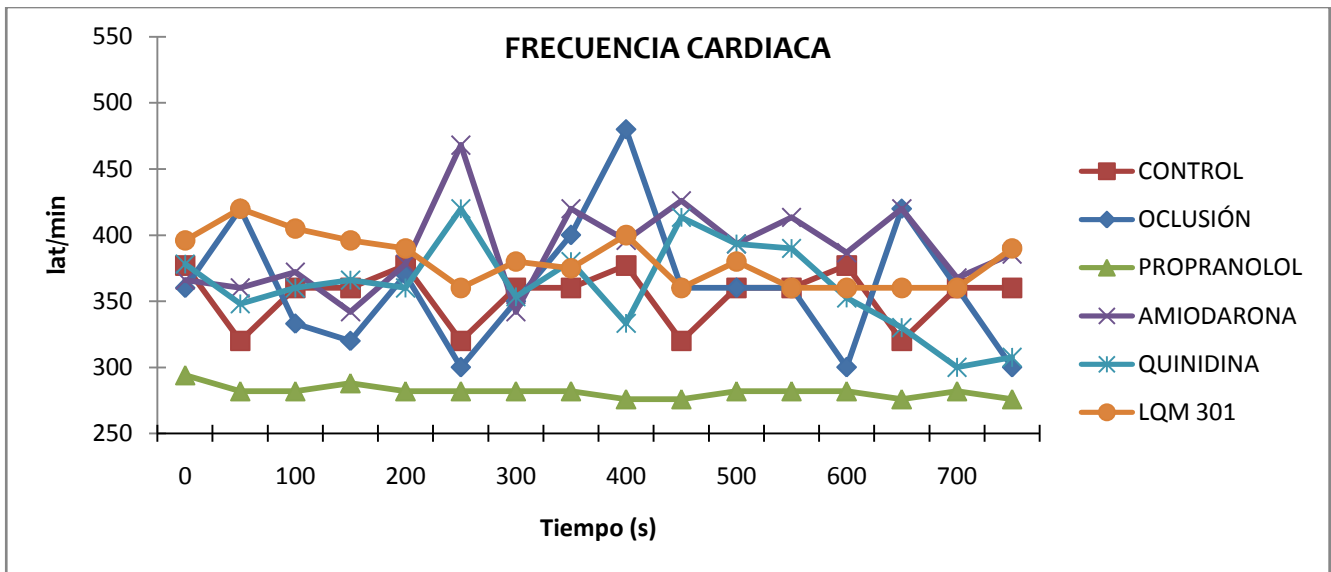


Gráfica 5. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Oclusión (◆), Control (■), Propranolol (▲), Amioradona (x), Quinidina (⋈) y LQM₃₀₄ Monomorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

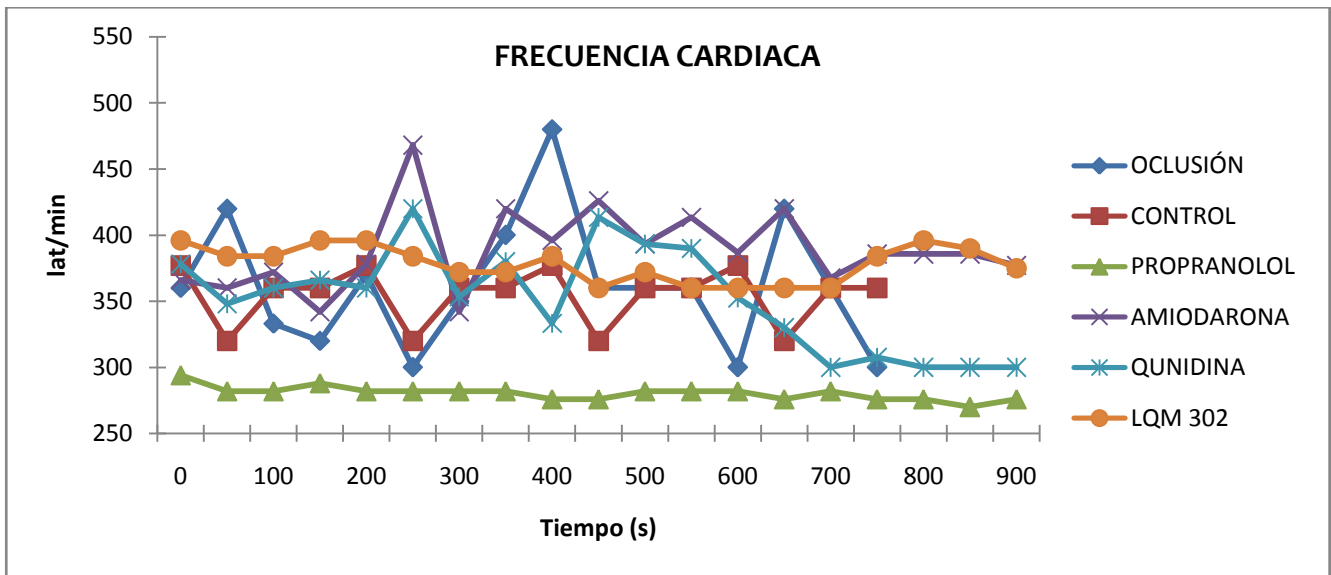


Gráfica 6. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Oclusión (◆), Control (■), propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (⌘) y LQM308 Monomorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

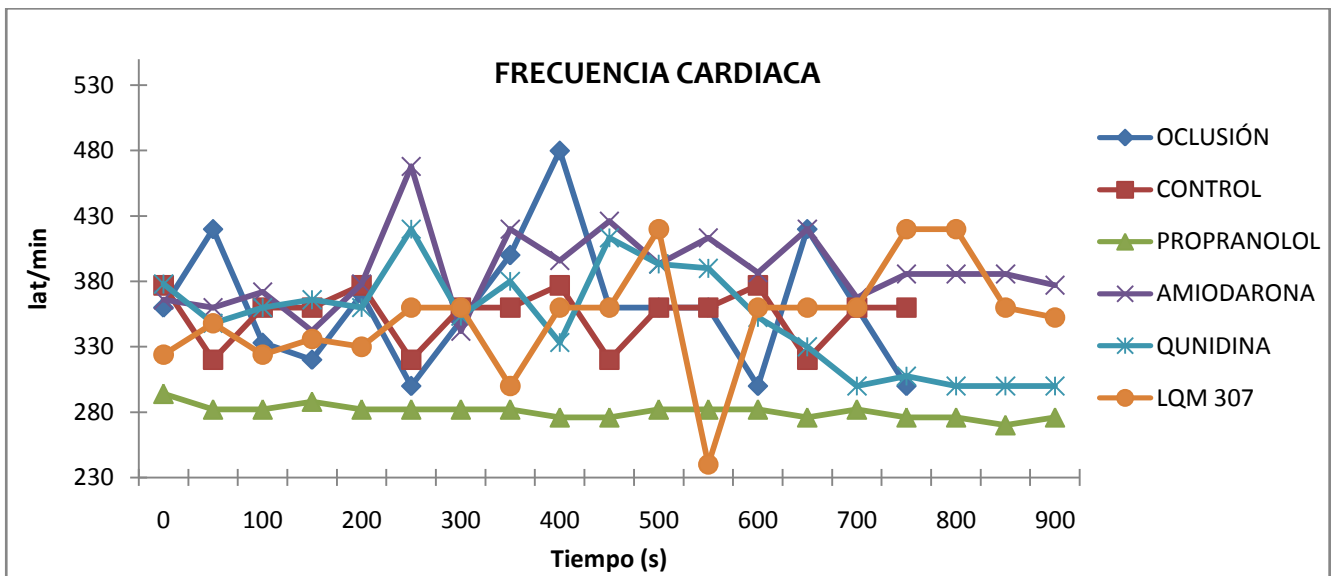
6.1.2.F.C. DE COMPUESTOS LQM300's DIMORFOLÍNICOS



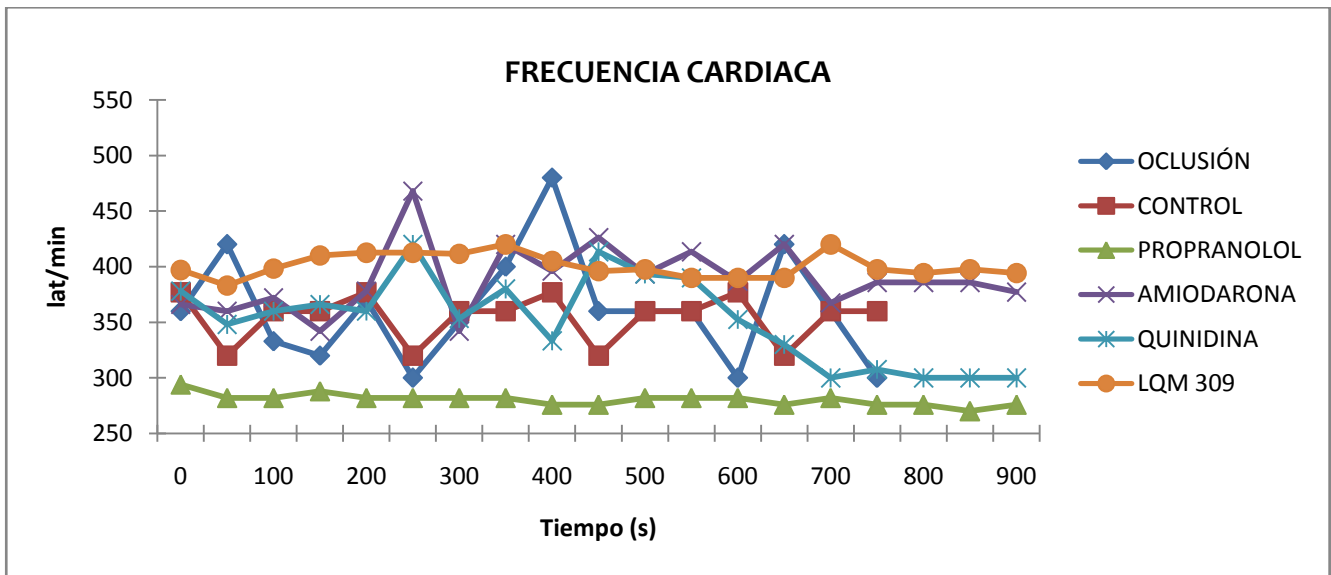
Gráfica 7. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (⌘) y LQM301 Dimorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de t Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



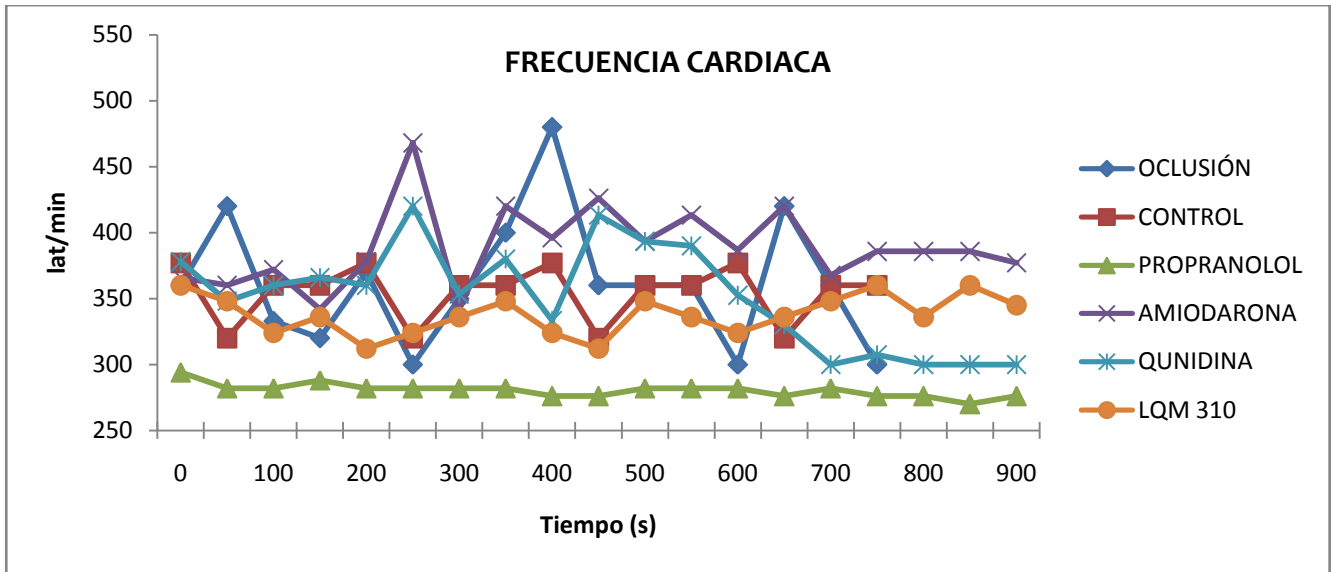
Gráfica 8. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (✱) y LQM302 Dimorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de t Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



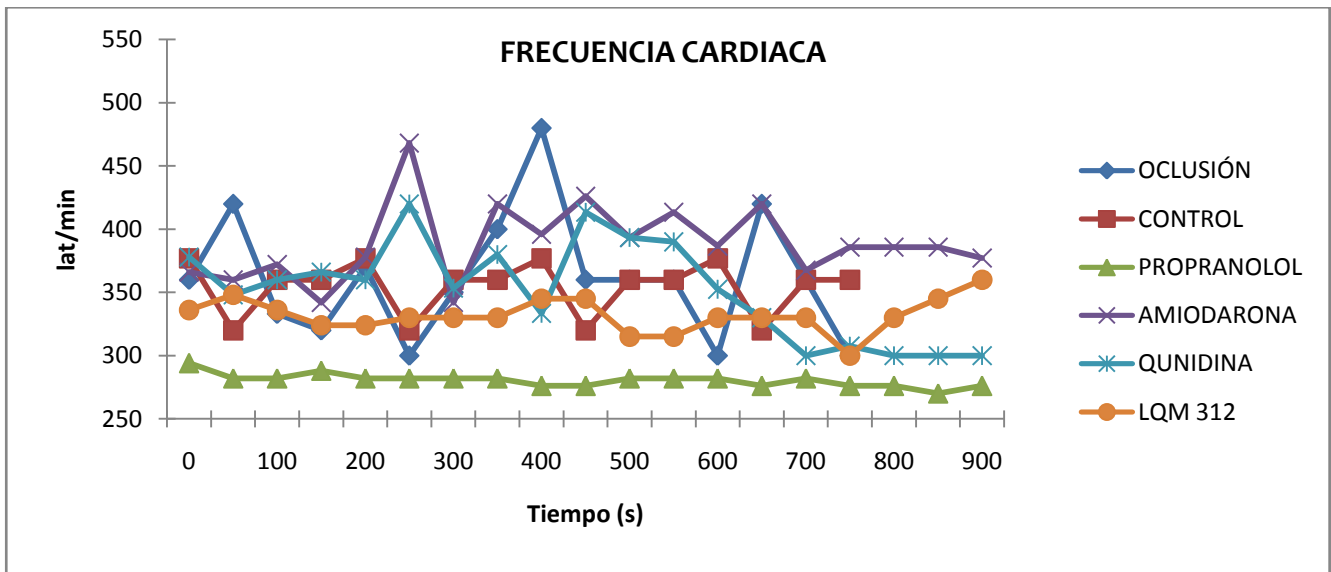
Gráfica 9. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (✱) y LQM307 Dimorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



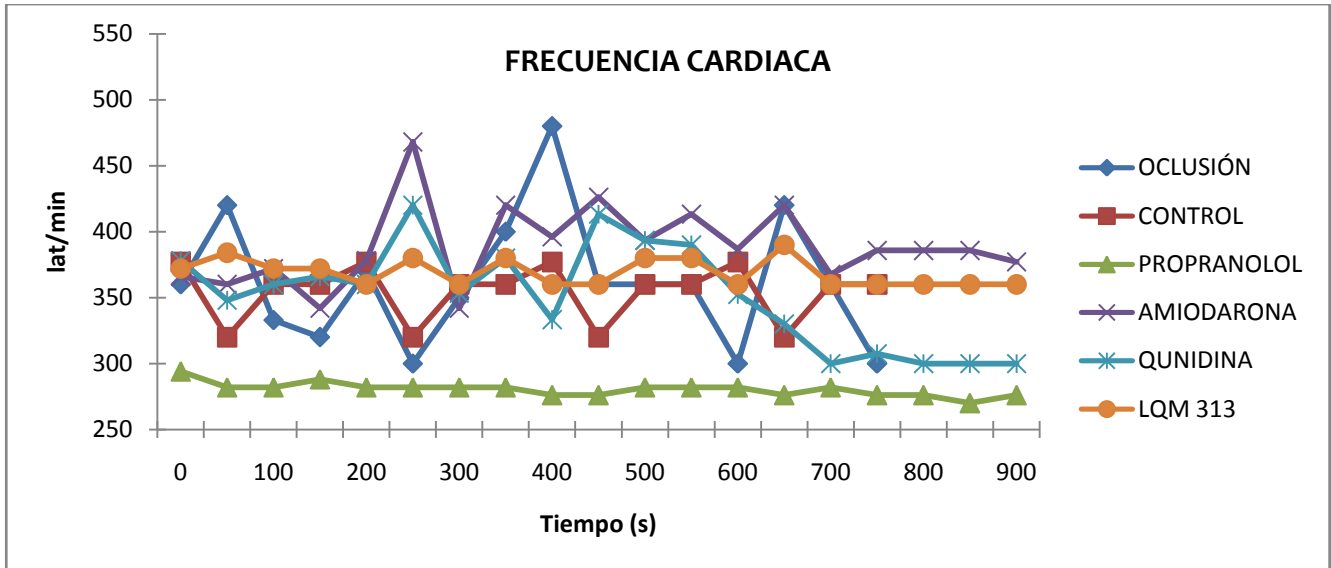
Gráfica 10. En la gráfica se muestra la frecuencia cardiaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (ж) y LQM309 Dimorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95 % de confianza.



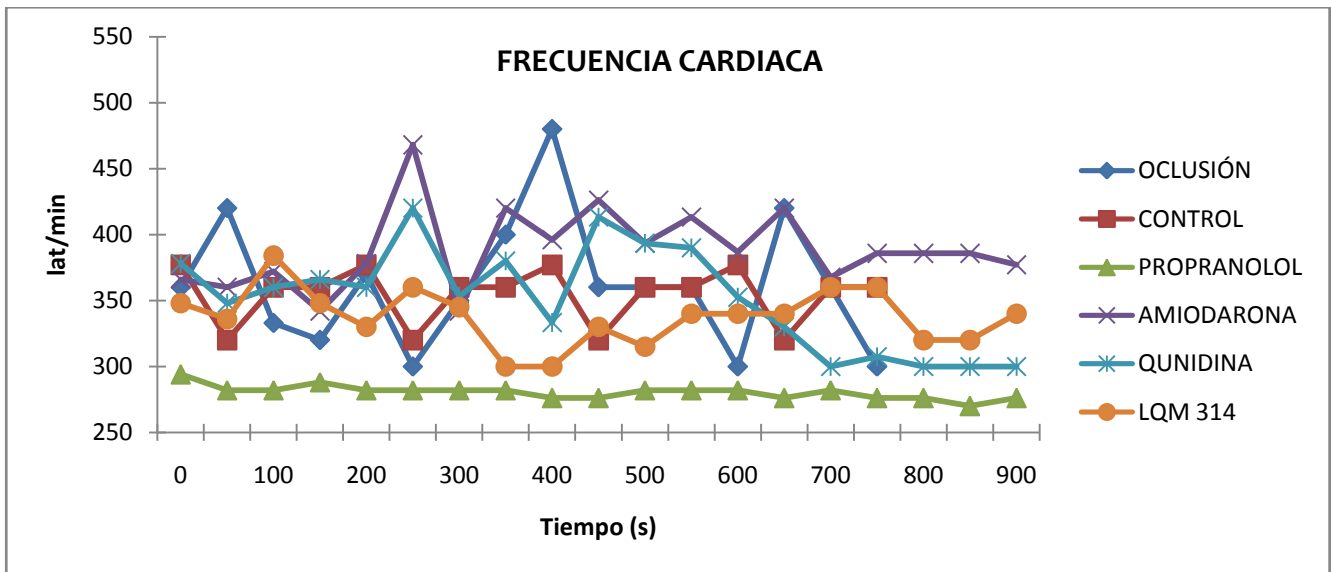
Gráfica 11. En la gráfica se muestra la frecuencia cardiaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (ж) y LQM310 Dimorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95 % de confianza.



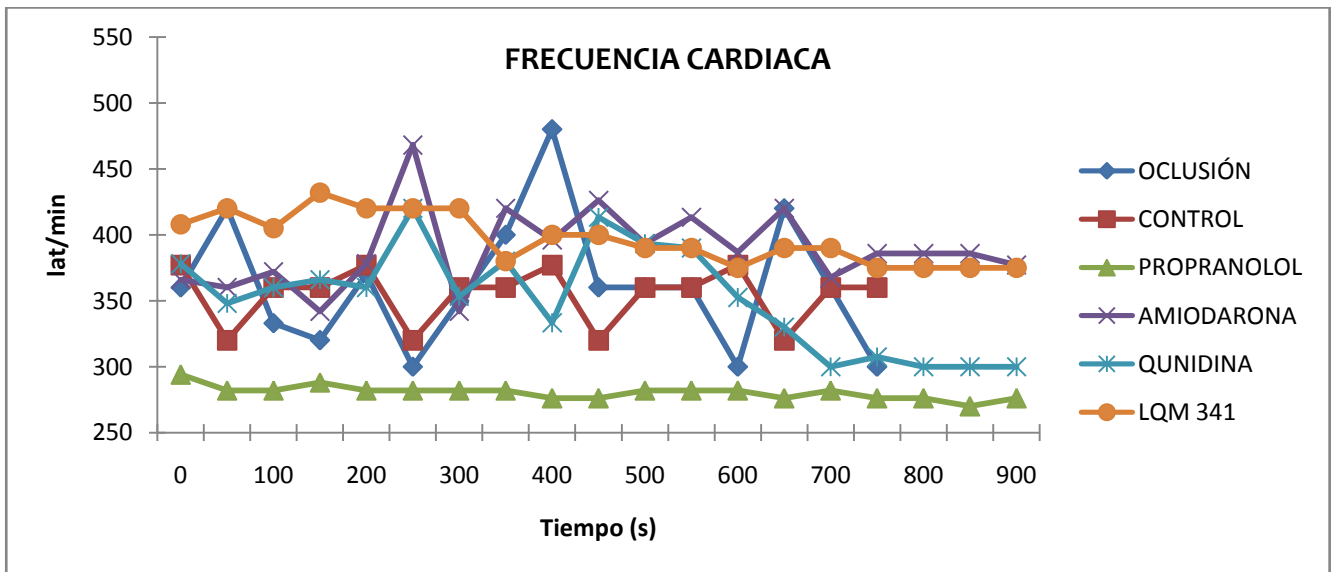
Gráfica 12. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (*) y LQM312 Dimorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95% de confianza.



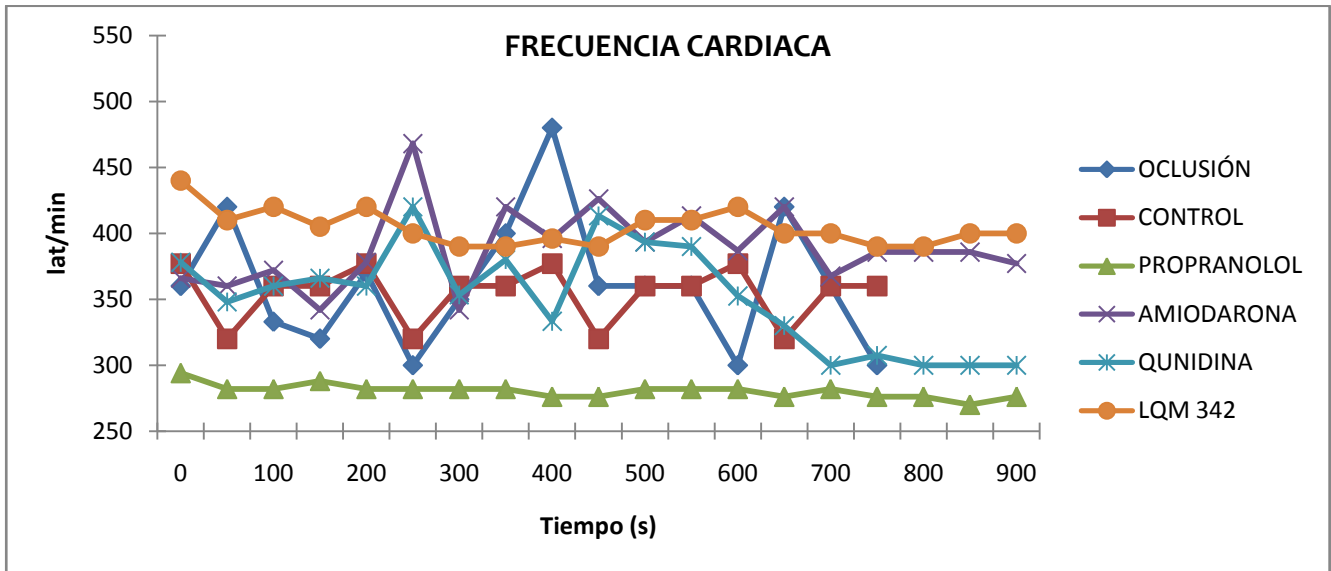
Gráfica 13. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (*) y LQM313 Dimorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95% de confianza.



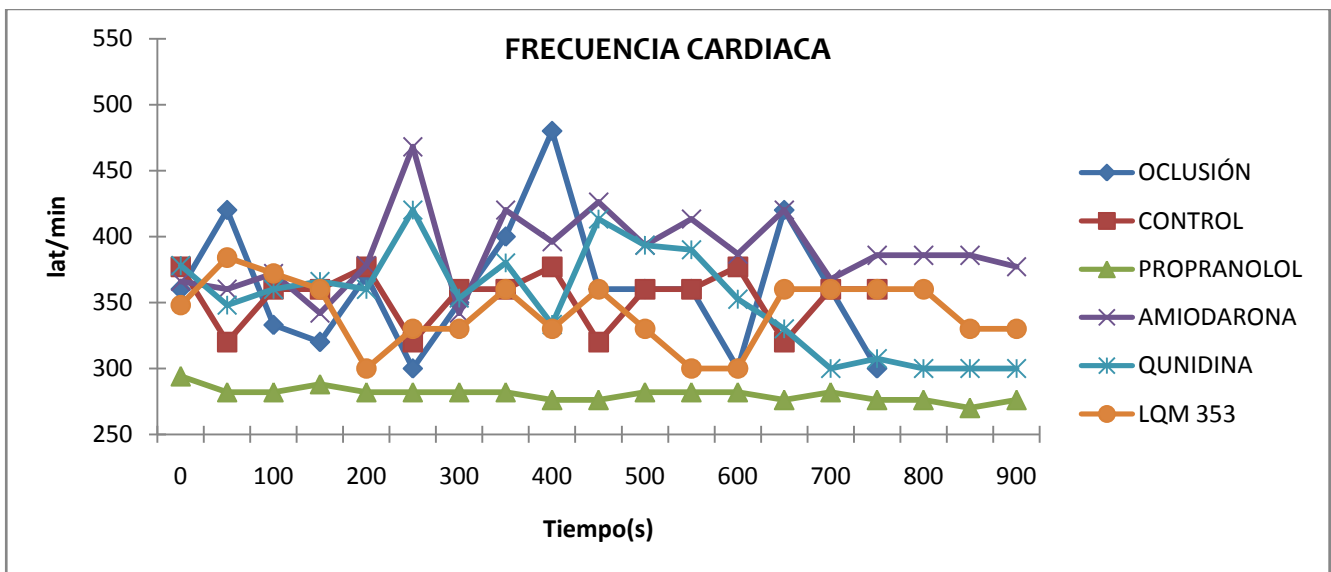
Gráfica 14. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (*) y LQM314 Dimorfolínico determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 15. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (*) y LQM 341 Dimorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95% de confianza.

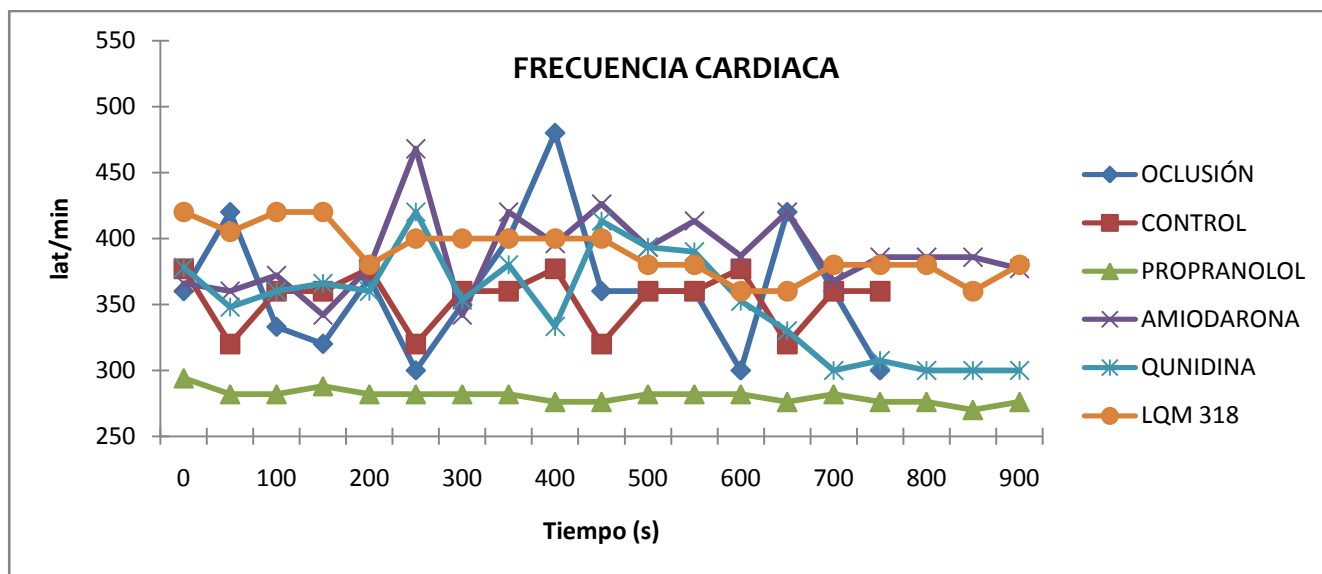


Gráfica 16. En la gráfica se muestra la frecuencia cardiaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (*) y LQM342 Dimorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95 % de confianza.



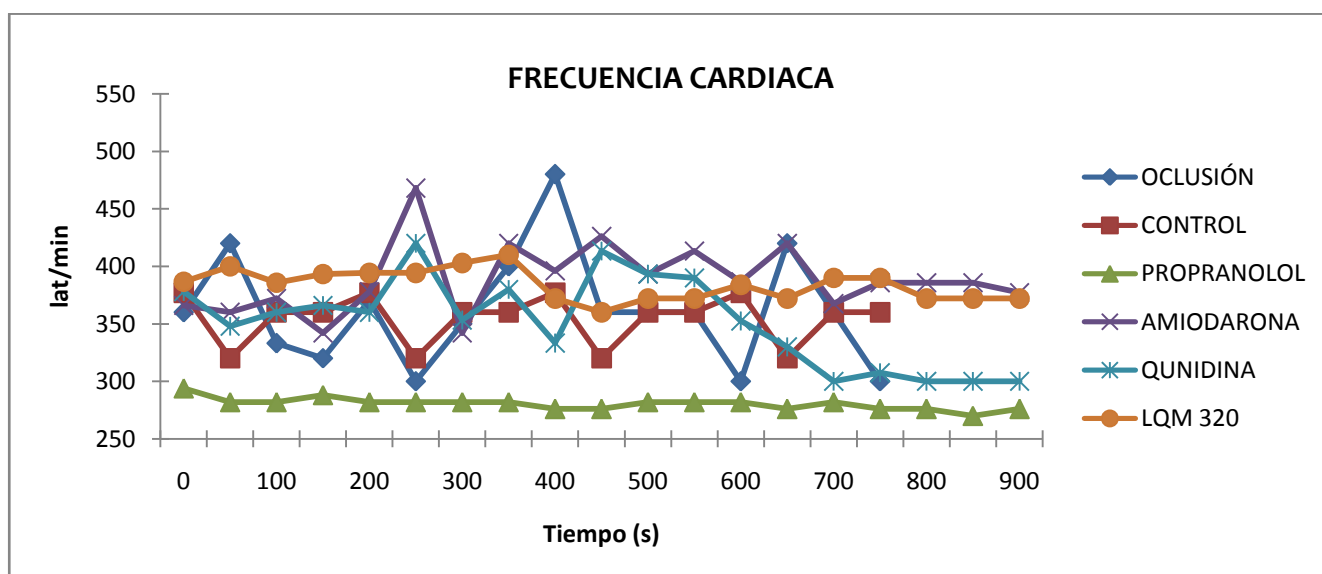
Gráfica 17. En la gráfica se muestra la frecuencia cardiaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (*) y LQM353Dimorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95 % de confianza.

6.1.3.F.C. DE COMPUESTOS LQM₃₀₀'s MONOTIOMORFOLÍNICOS

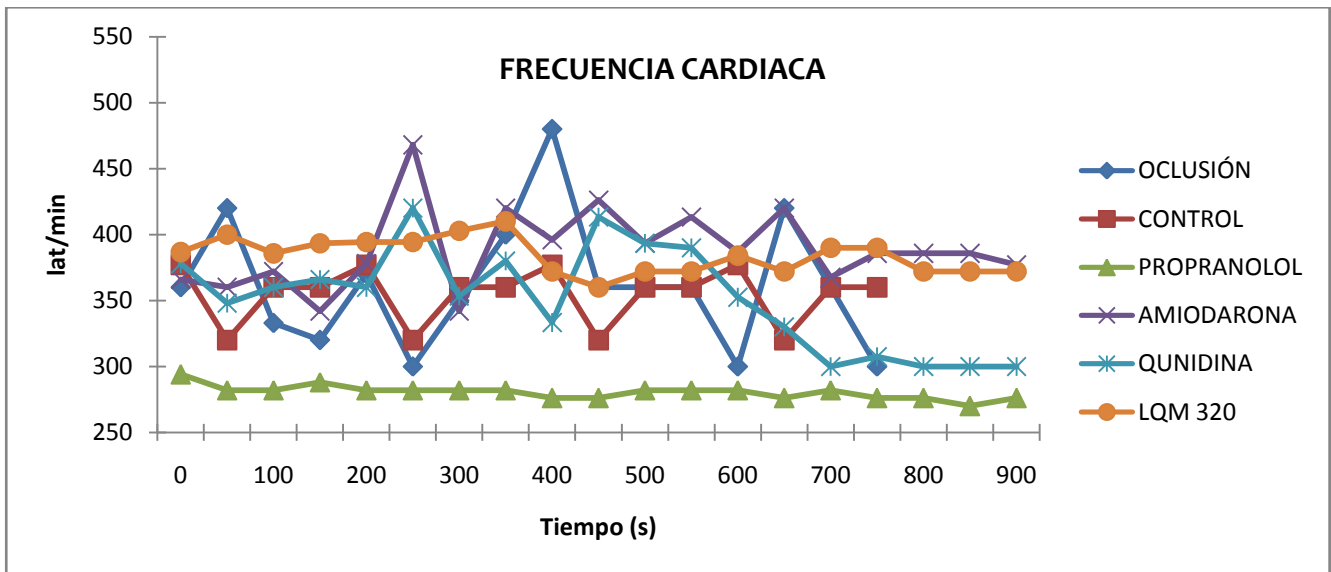


Gráfica 18. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (⋈) y LQM₃₁₈ Monotiomorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95 % de confianza.

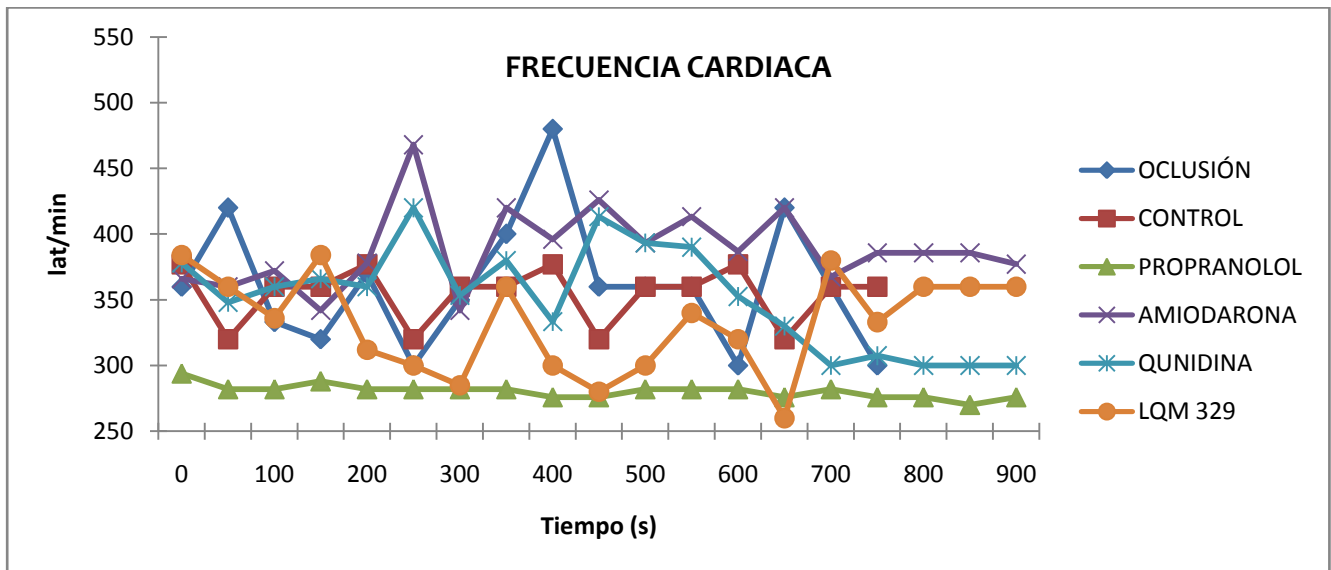
6.1.4.F.C. DE COMPUESTOS LQM₃₀₀'s DITIOMORFOLÍNICOS



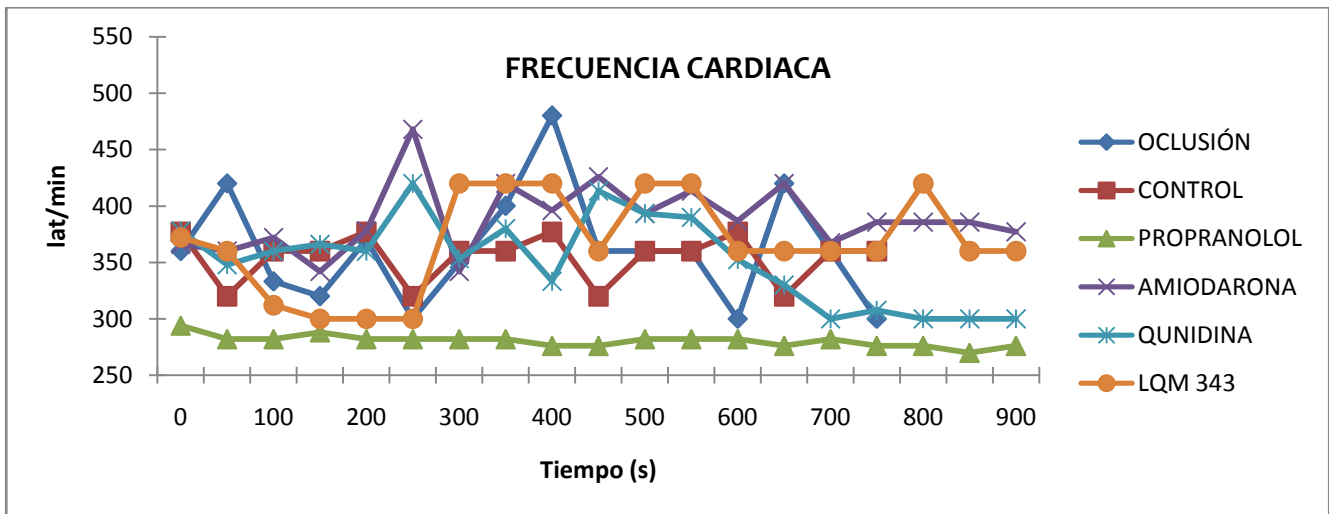
Gráfica 19. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (⋈) y LQM₃₁₉ Ditiomorfolínico (●), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95 % de confianza.



Gráfica 20. En la gráfica se muestra la frecuencia cardiaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (✱) y LQM320 Ditiomorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 21. En la gráfica se muestra la frecuencia cardiaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (✱) y LQM329 Ditiomorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05\%$ y con un 95% de confianza.

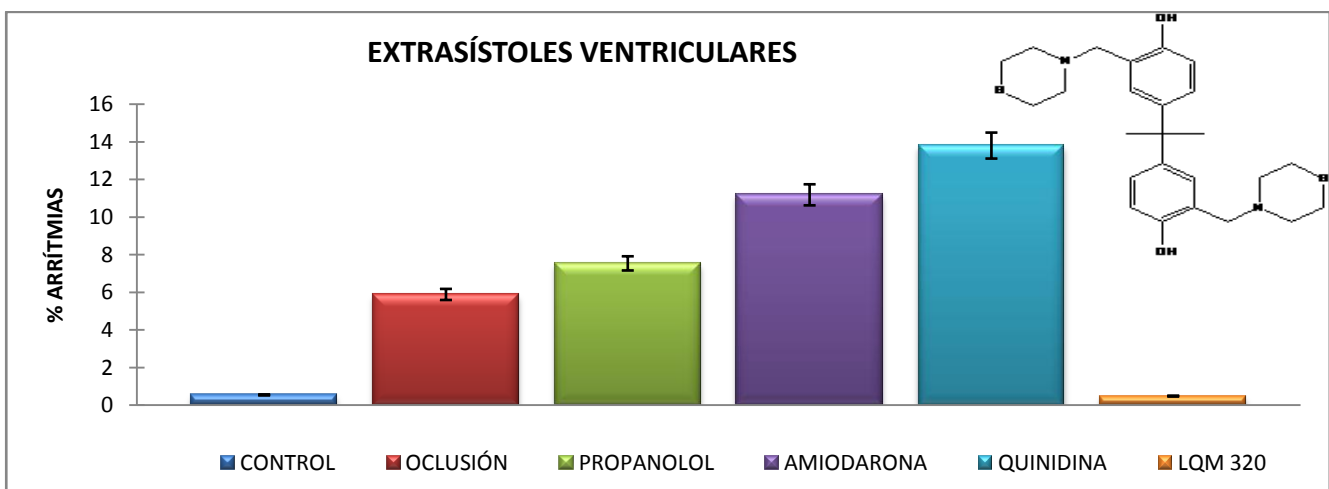


Gráfica 22. En la gráfica se muestra la frecuencia cardíaca de los grupos Control (■), Oclusión (◆), Propranolol (▲), Amiodarona (x), Quinidina (✱) y LQM343 Ditiomorfolínico (•), determinándose que el grupo propranolol disminuye significativamente este parámetro comparado con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

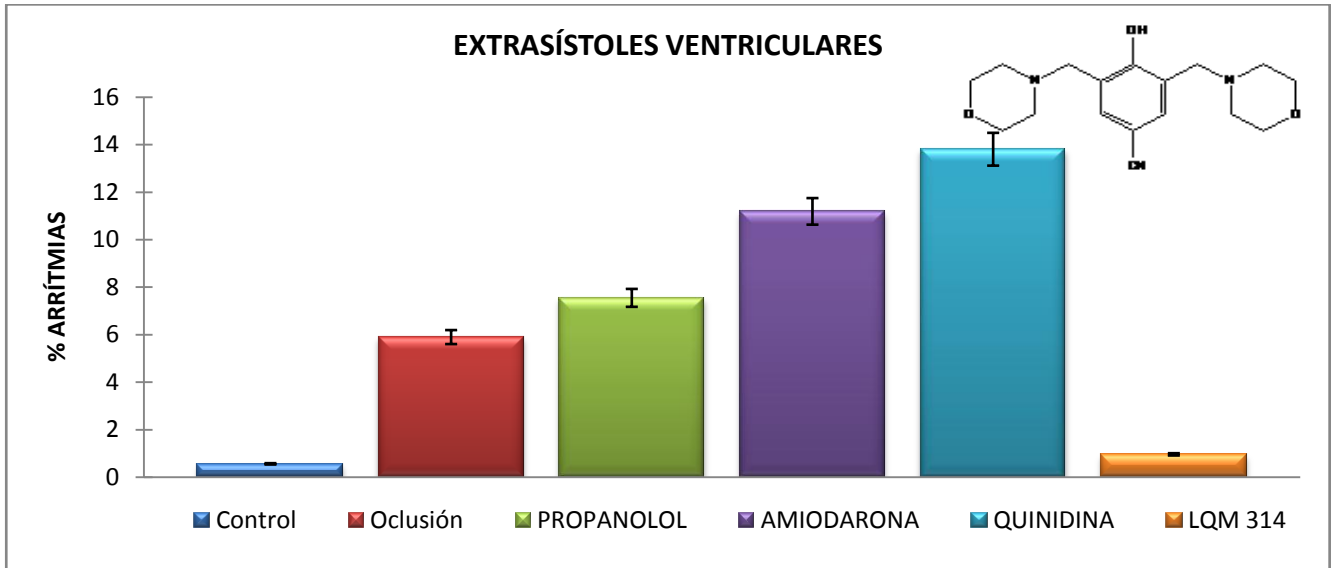
6.2. TIPOS DE ARRITMIAS CARDIACAS

De las gráficas 23 a 94 se muestran los resultados obtenidos de los diferentes tipos de arritmias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM. En las gráficas se encuentran barras, la primera corresponde al grupo Control, le sigue Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM finalmente, también se muestra la estructura química del compuesto LQM que se analiza en cada gráfica.

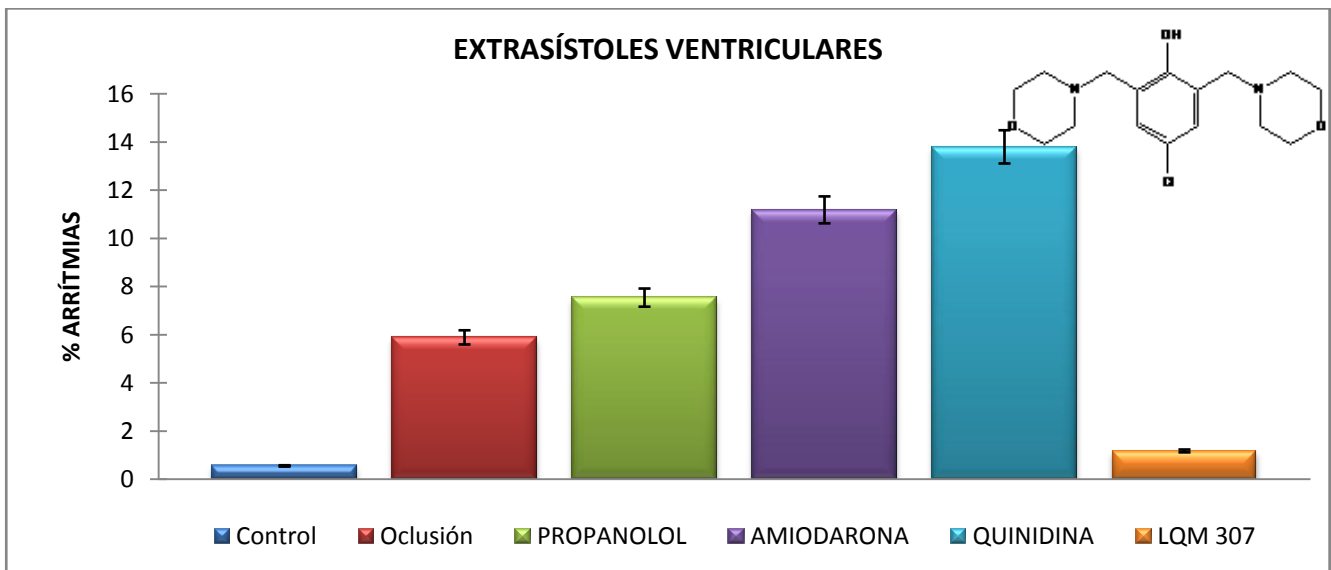
6.2.1. EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES



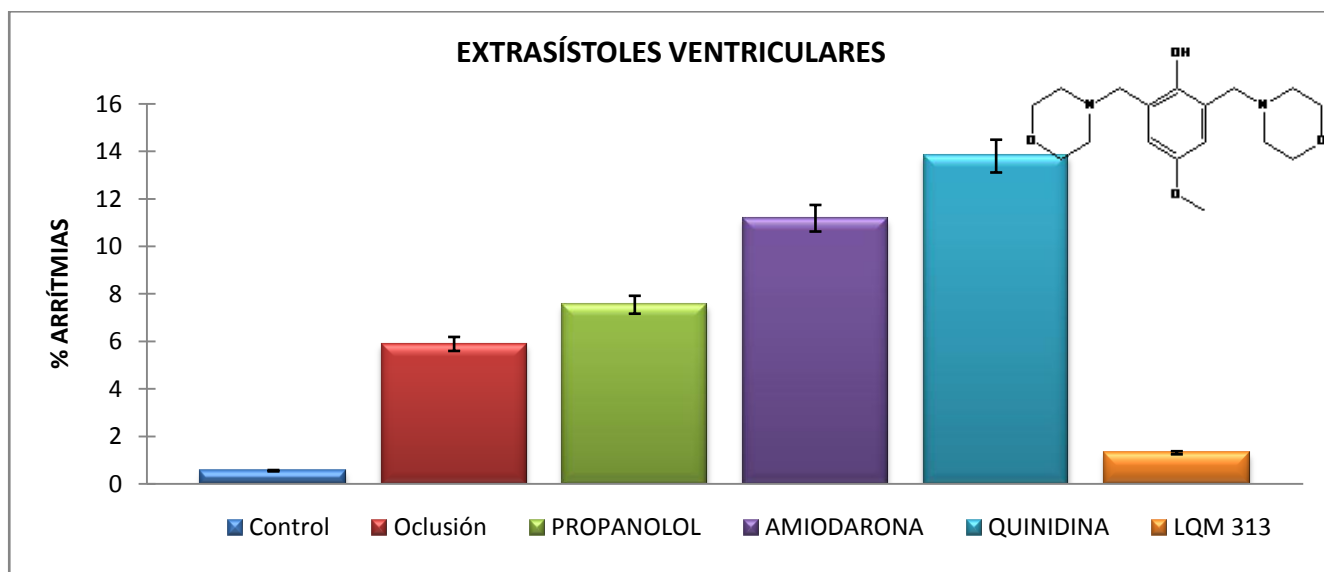
Gráfica 23. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM320 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM320 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina e incluso disminuyó el porcentaje de arritmias por debajo del grupo Control. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



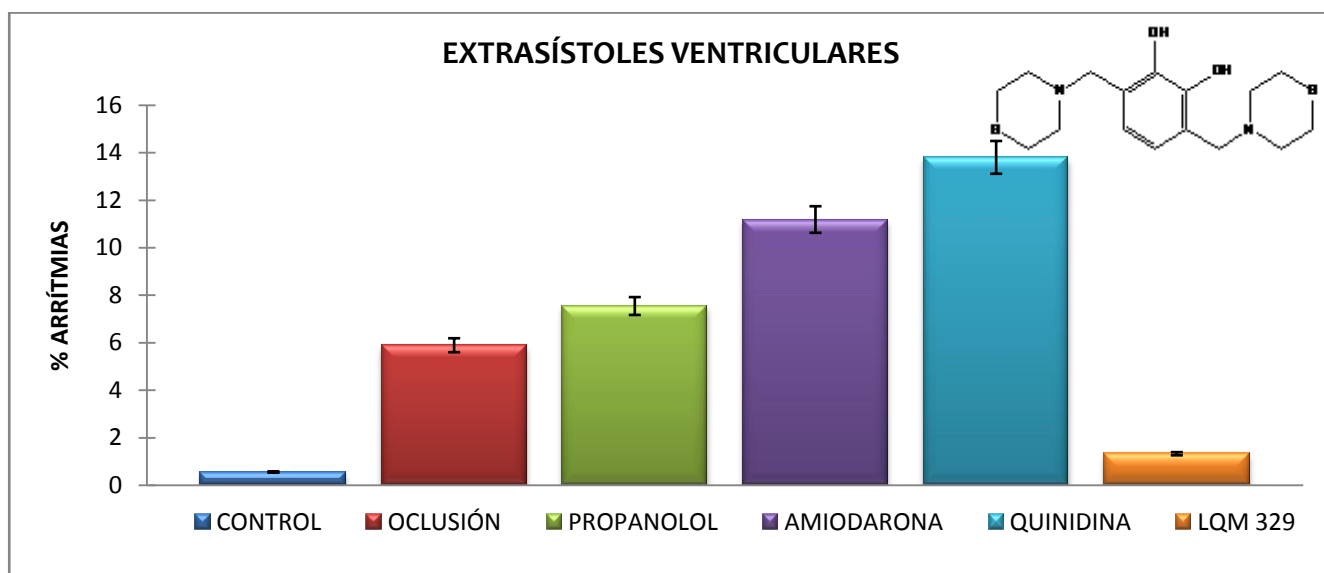
Gráfica 24. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM314 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



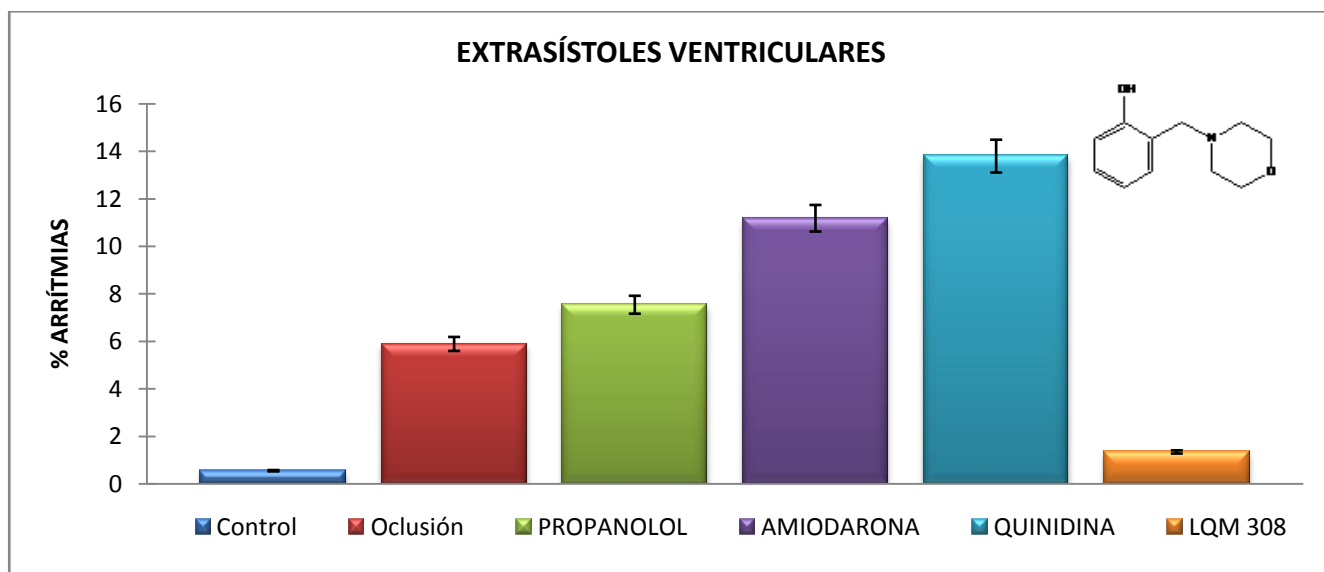
Gráfica 25. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM317 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



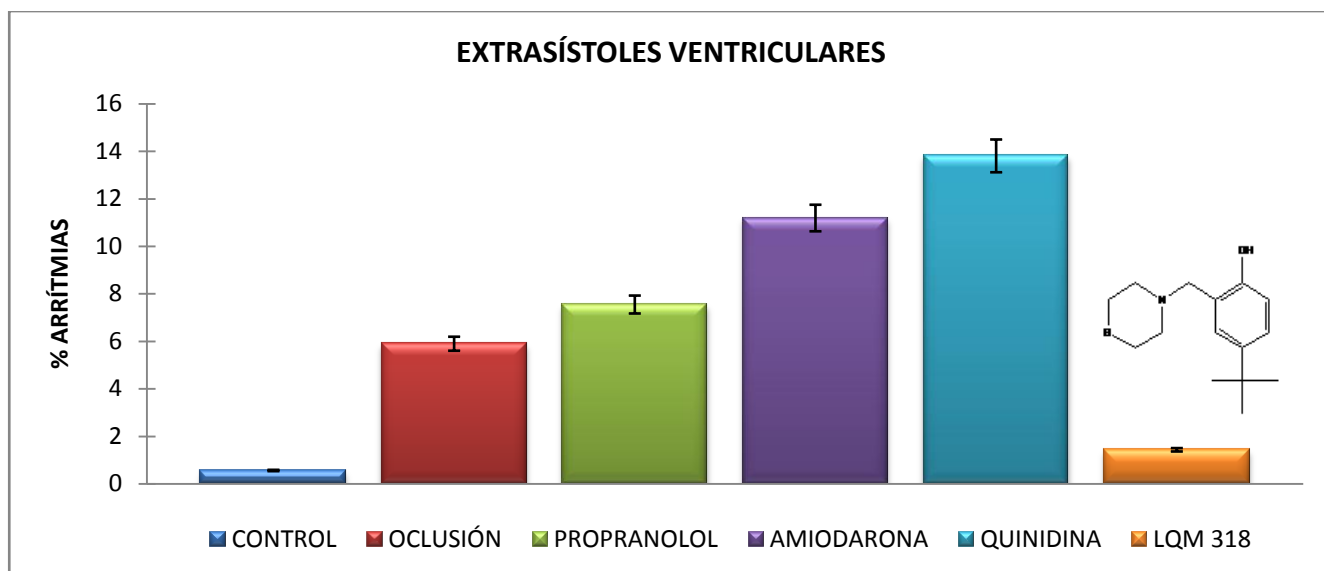
Gráfica 26. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM313 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



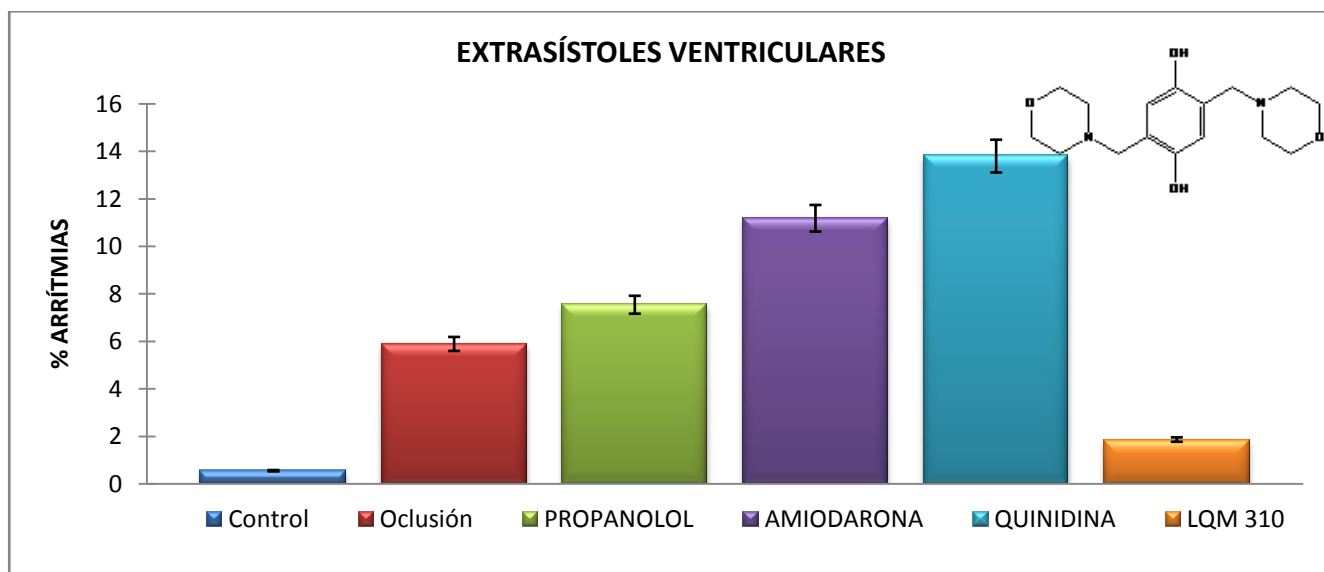
Gráfica 27. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM329 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



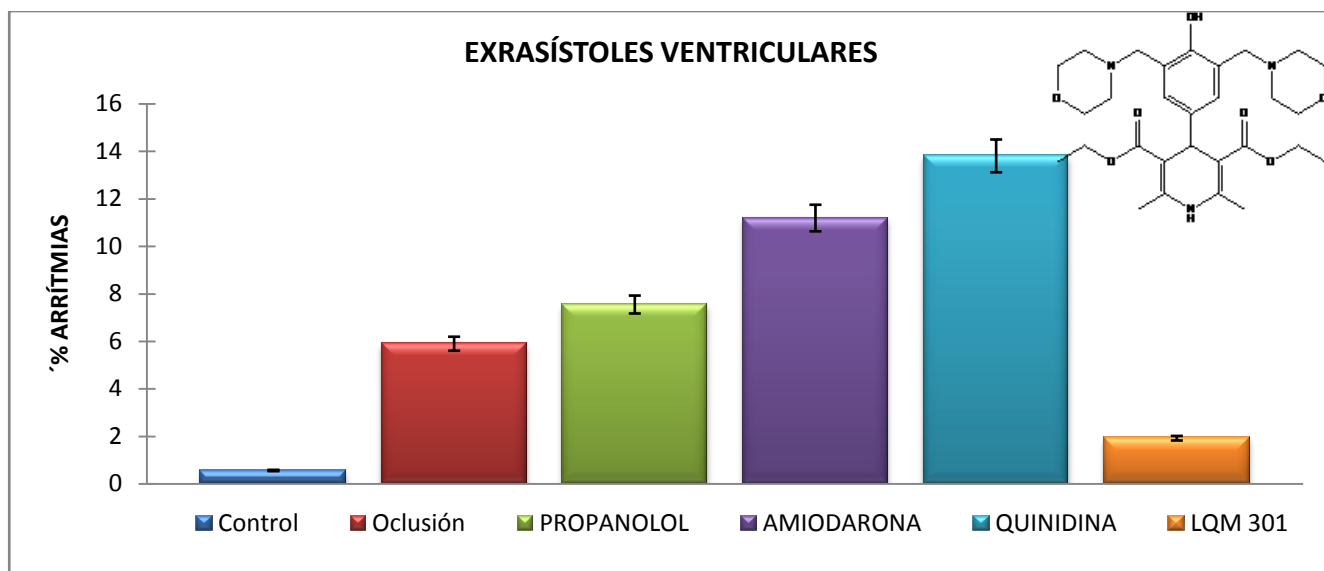
Gráfica 28. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM308 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM308 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



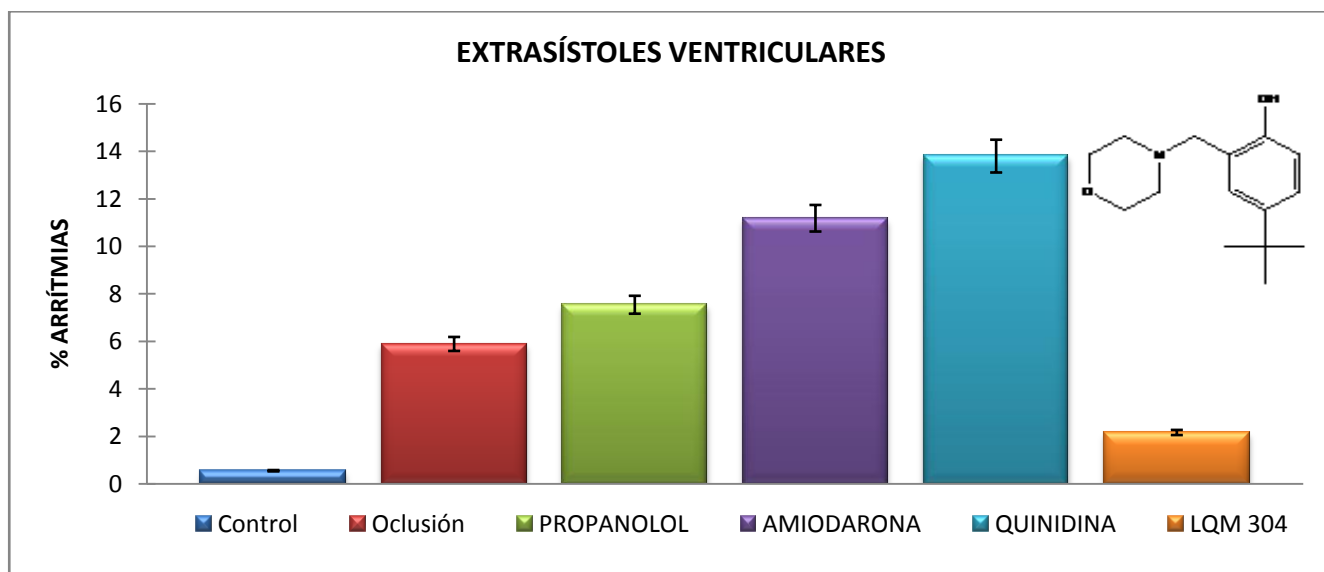
Gráfica 29. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM318 Monotiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM318 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



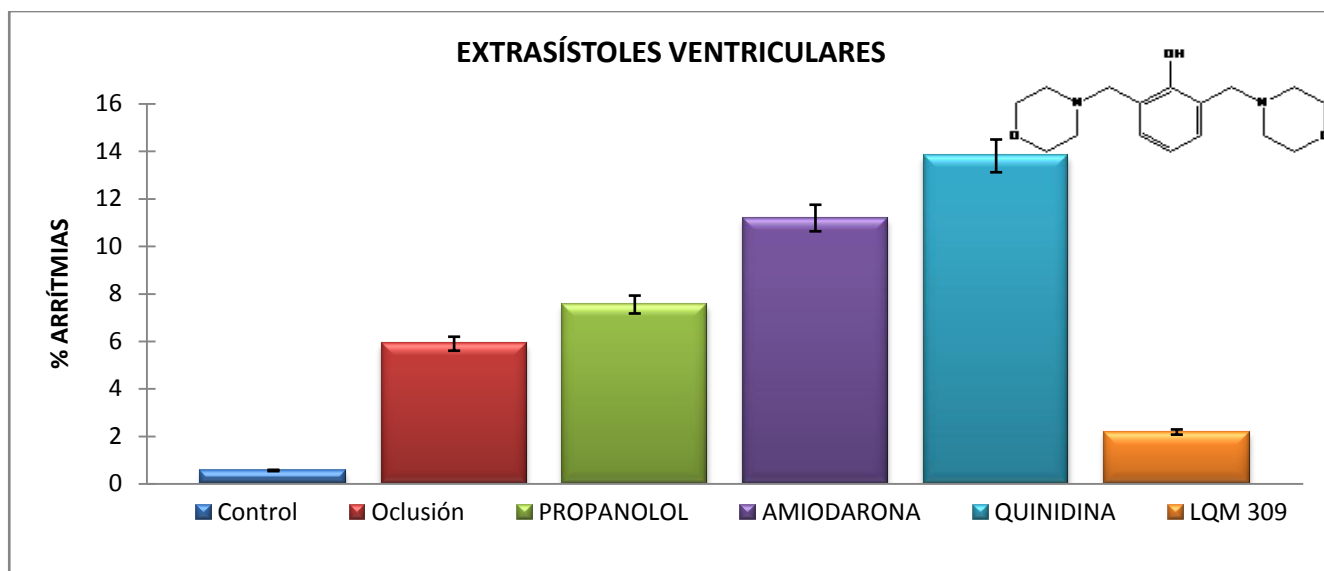
Gráfica 30. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM310 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM310 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



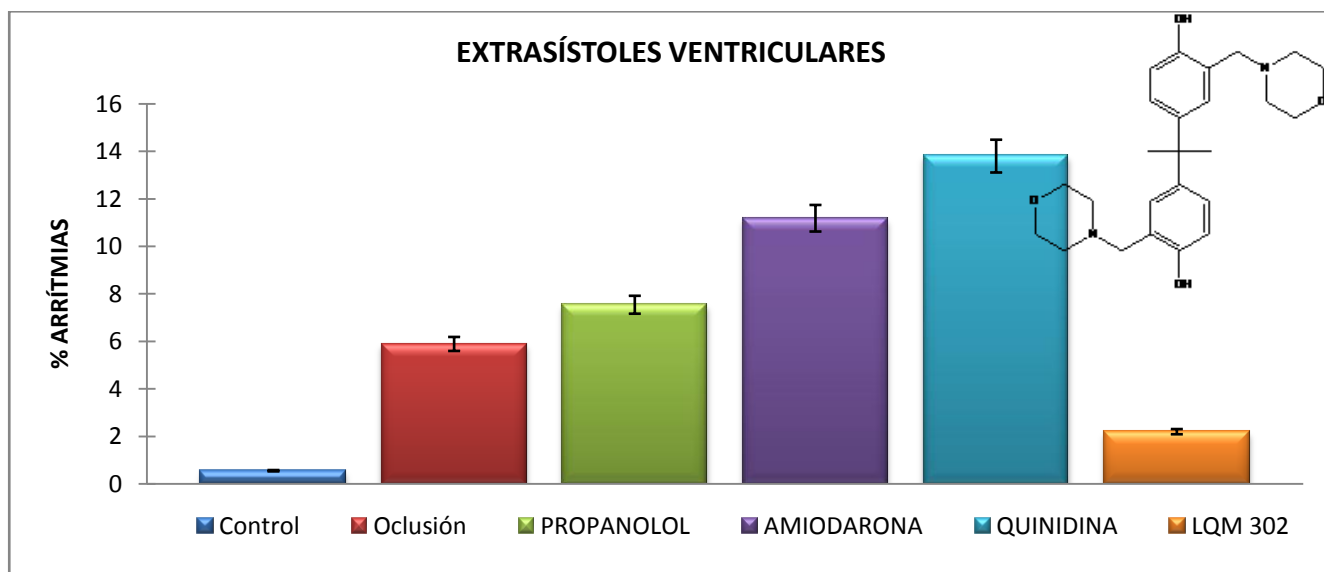
Gráfica 31. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM301 redujo no significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



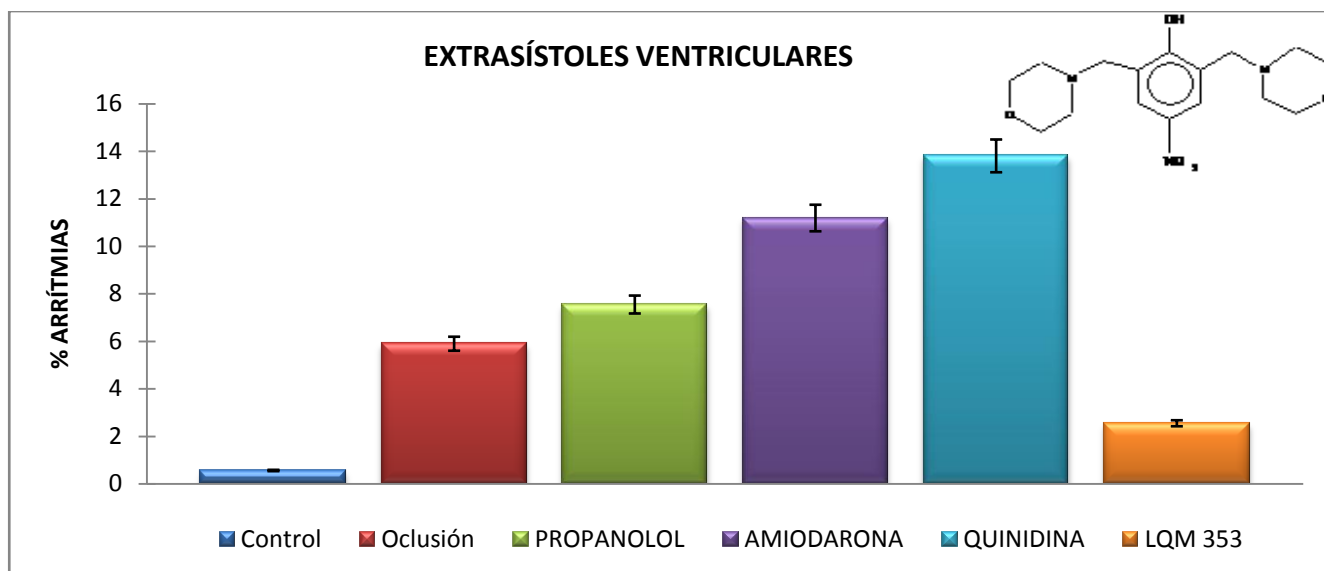
Gráfica 32. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM304 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM304 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



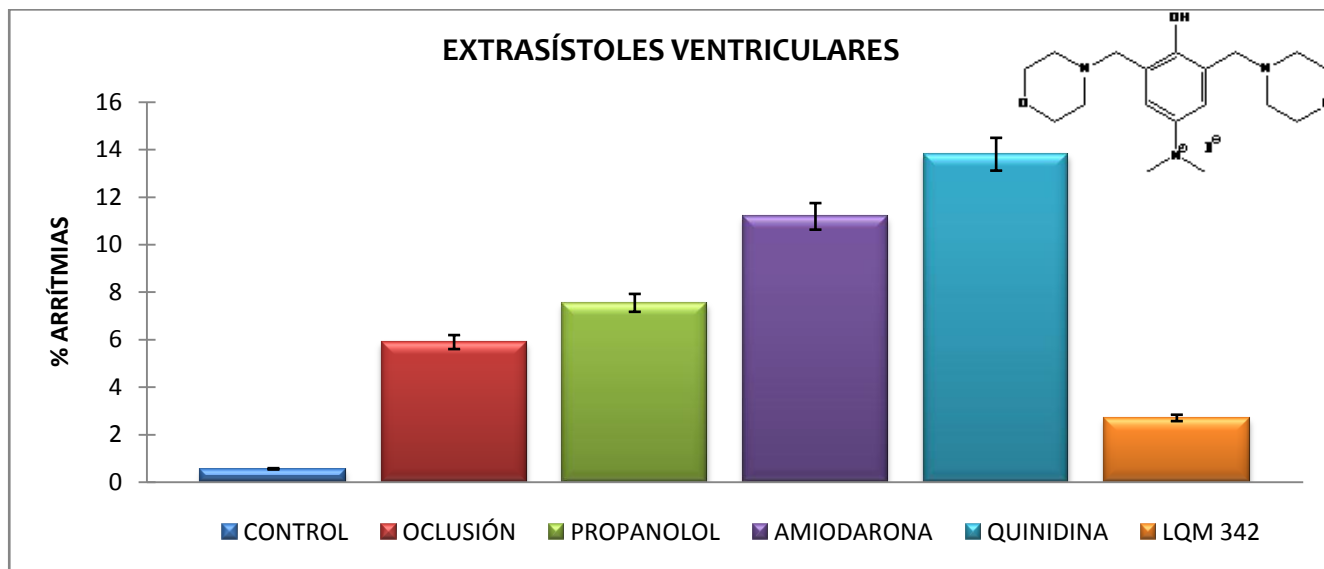
Gráfica 33. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM309 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



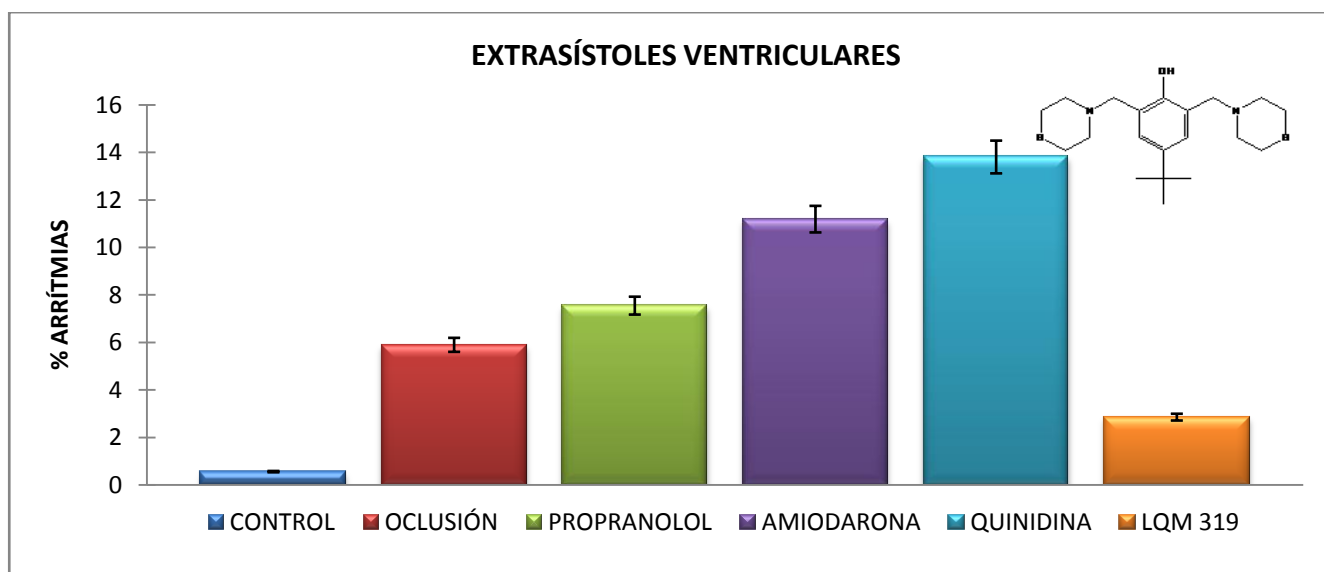
Gráfica 34. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM302 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



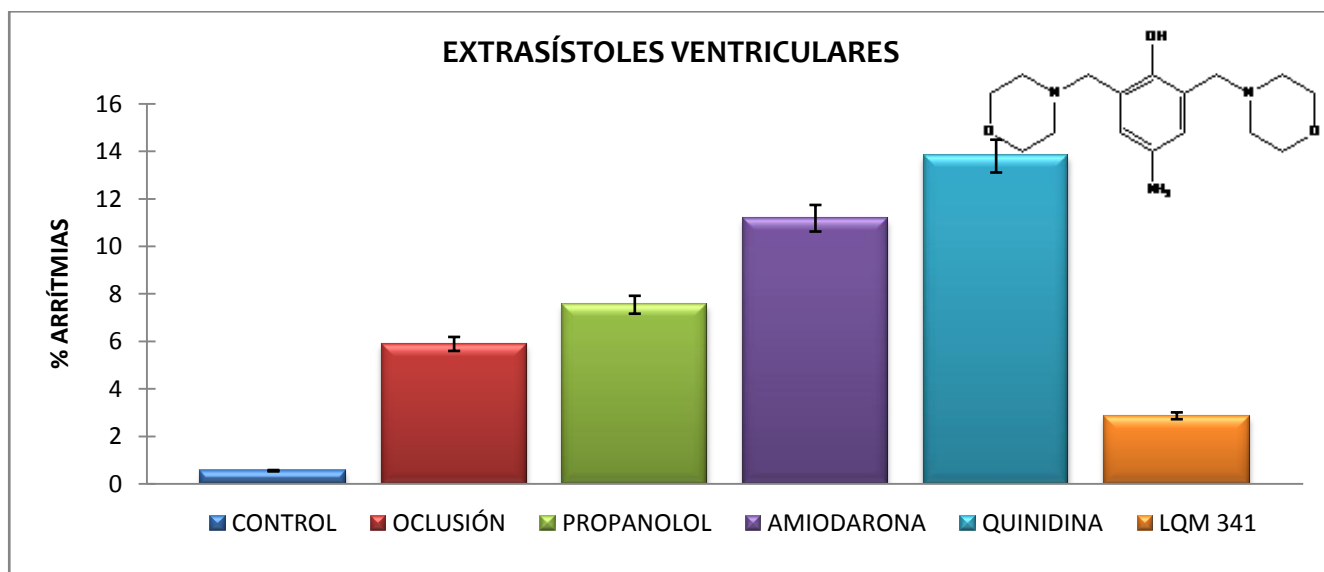
Gráfica 35. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM353 redujo no significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



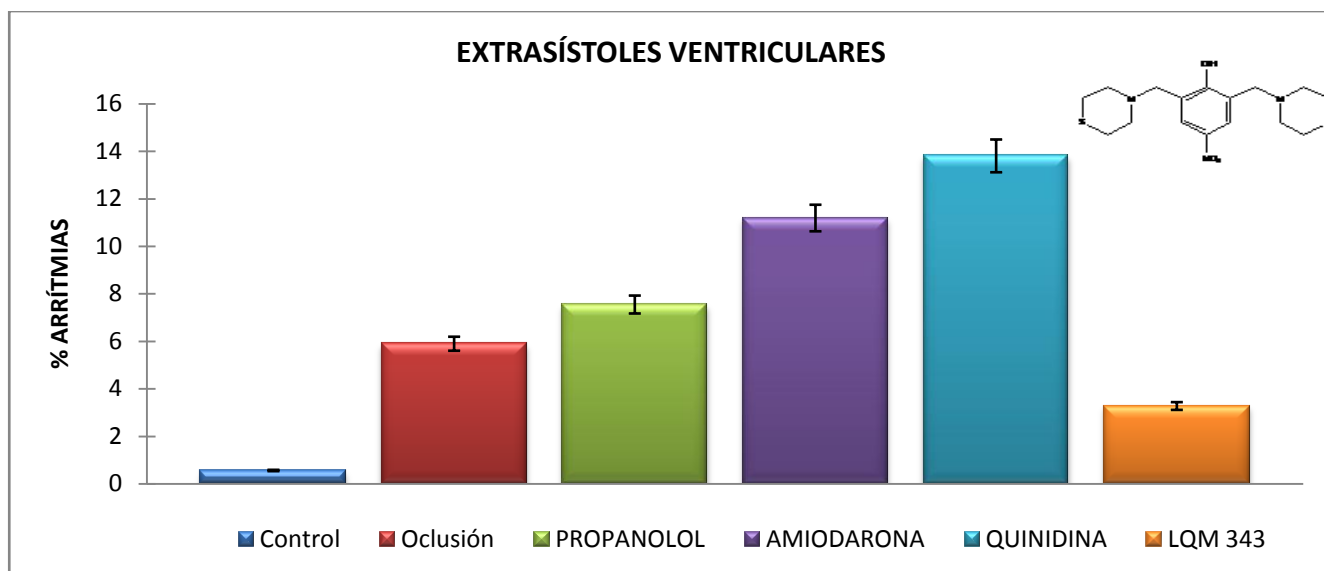
Gráfica 36. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM342 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



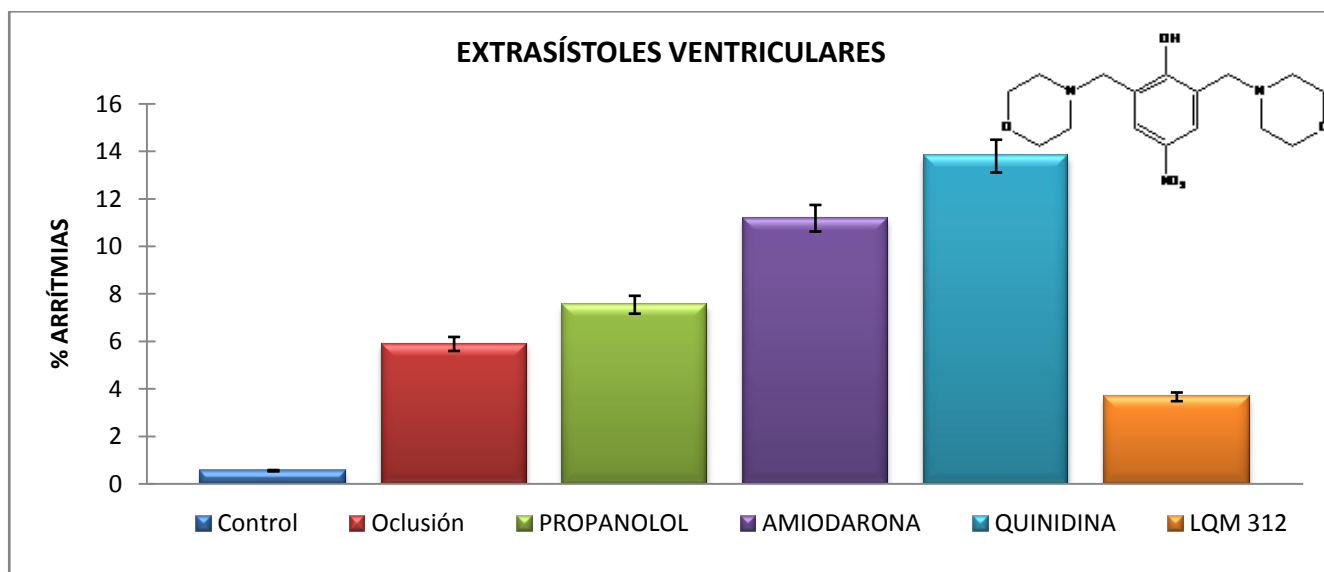
Gráfica 37. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM319 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



Gráfica 38. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM341 redujo significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con los grupos Oclusión, Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

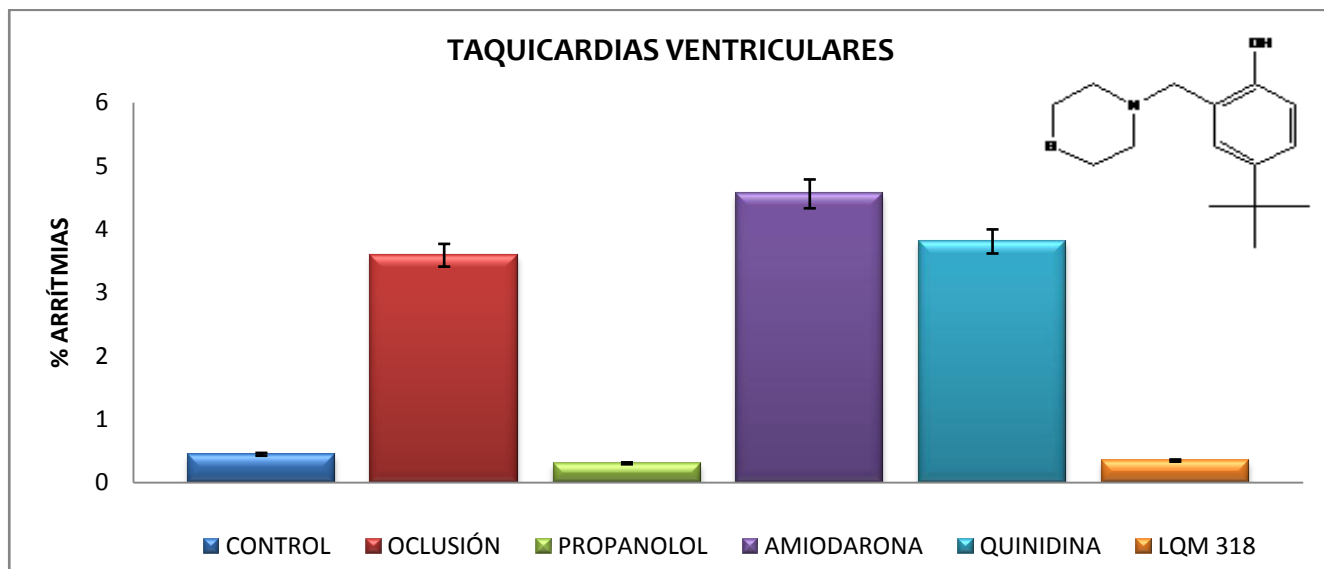


Gráfica 39. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM343 redujo no significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

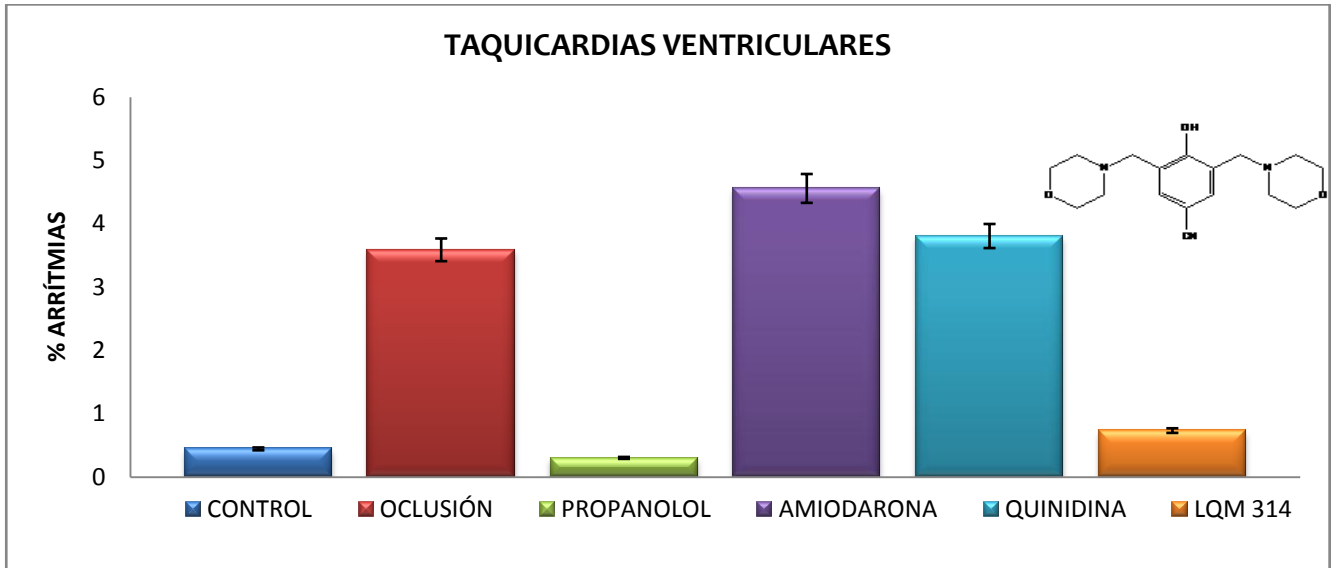


Gráfica 40. En la gráfica se presenta el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM₃₁₂ Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM₃₁₂ redujo no significativamente la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

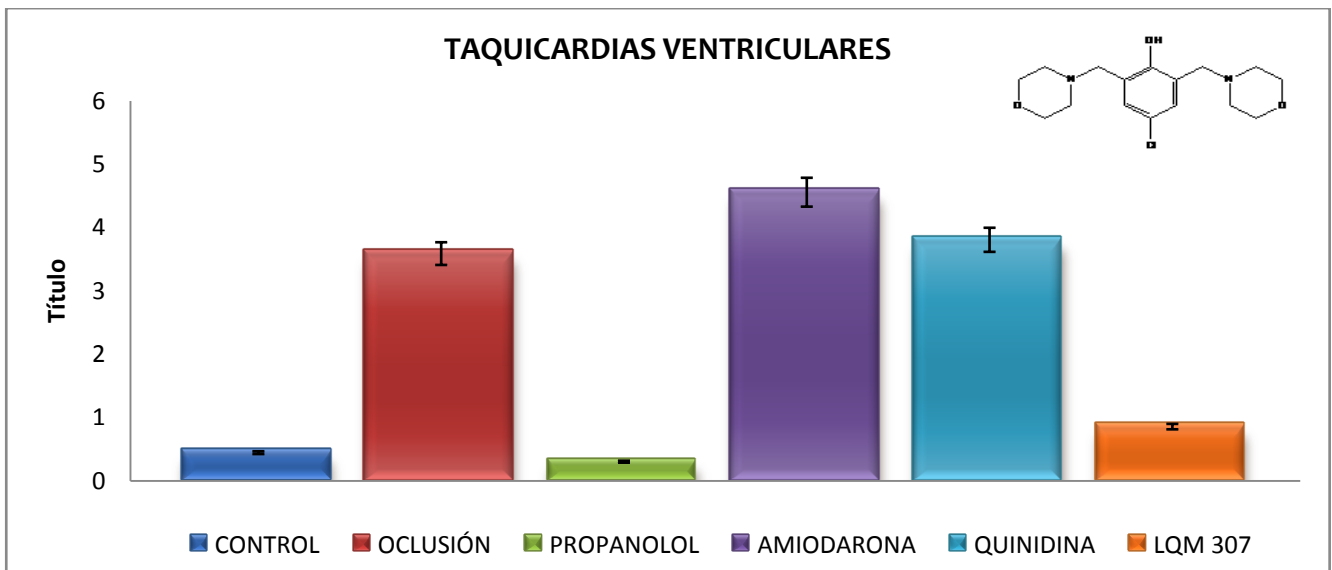
6.2.2. TAQUICARDIAS VENTRICULARES



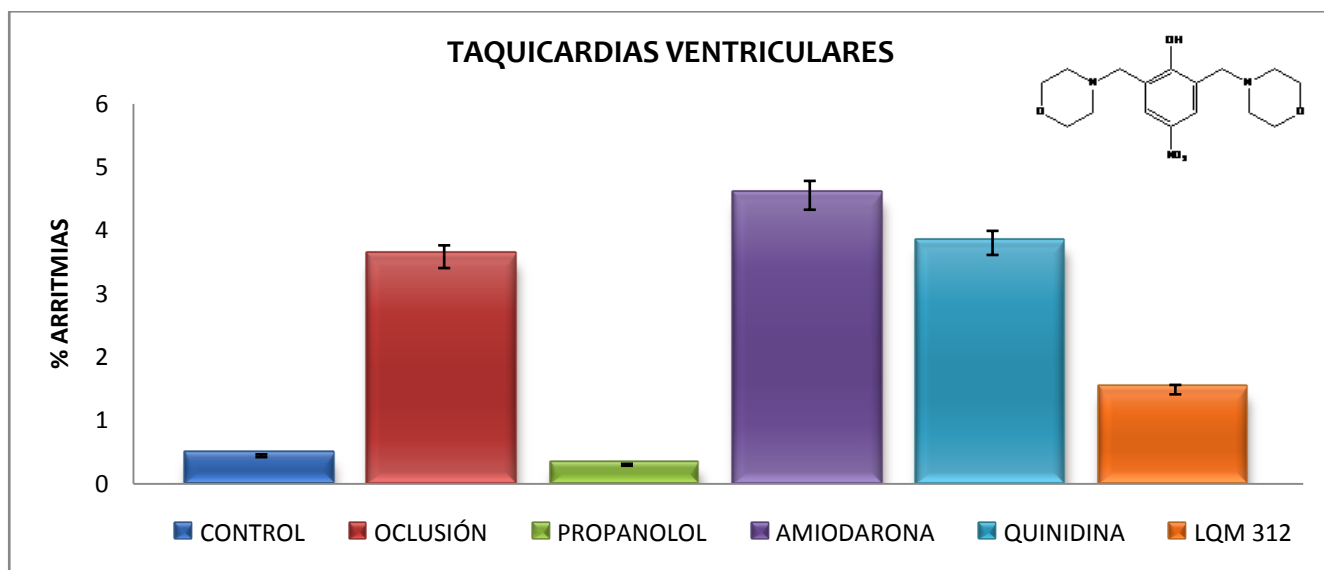
Gráfica 41. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM₃₁₈ Monotiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM₃₁₂ redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



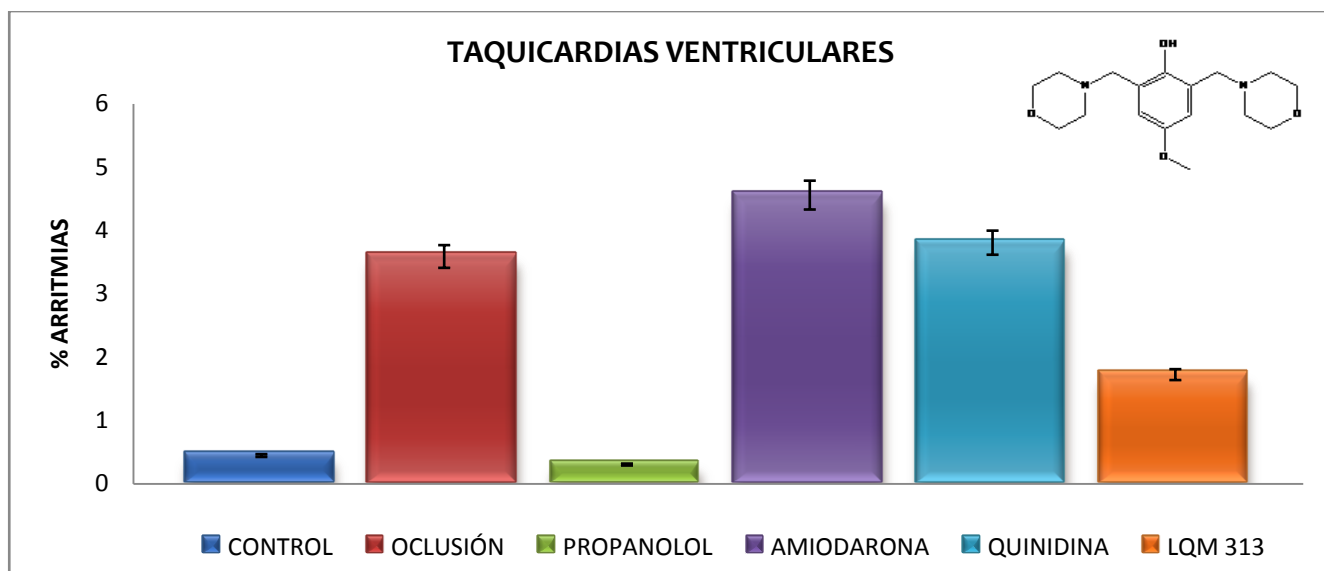
Gráfica 42. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM314 redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



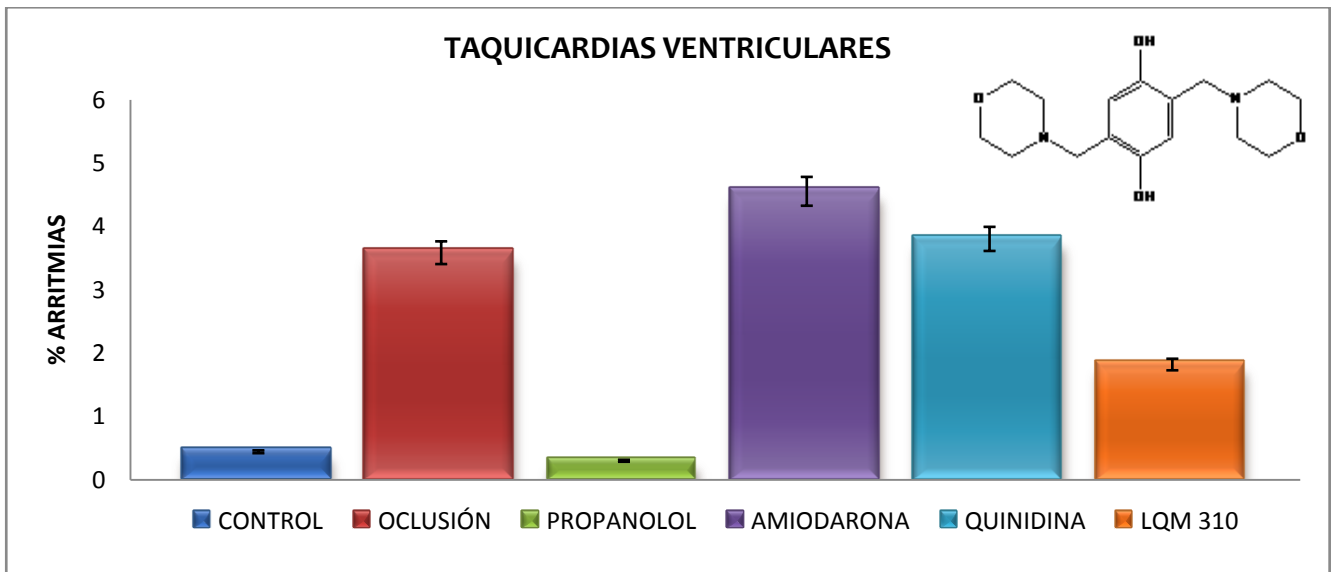
Gráfica 43. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM307 redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



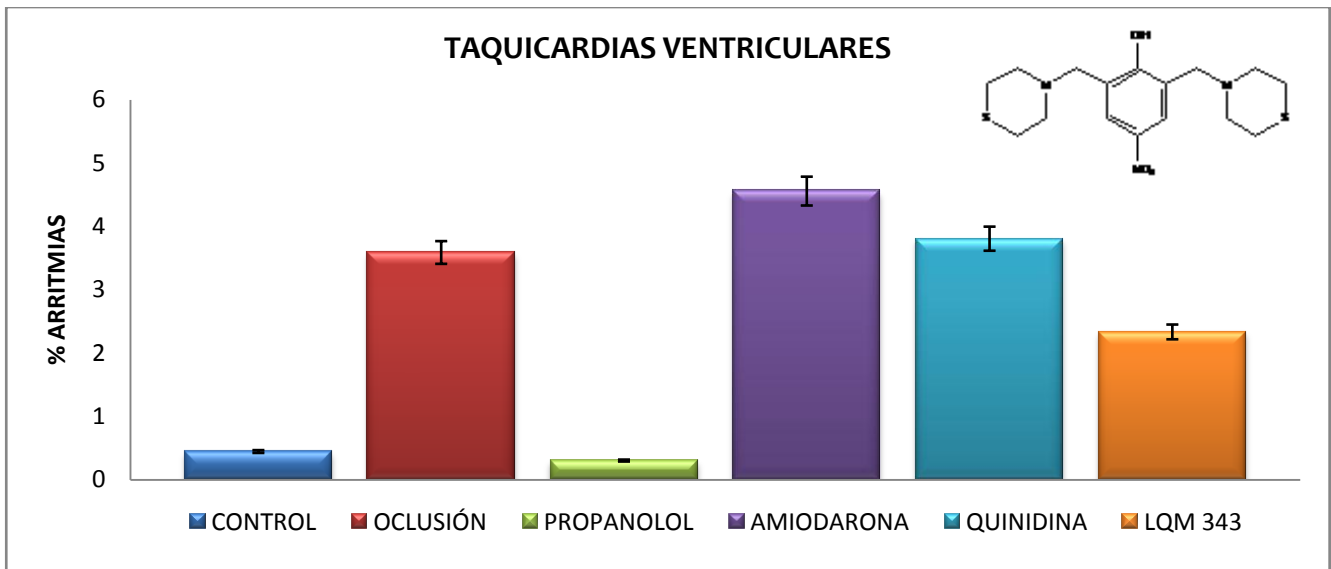
Gráfica 44. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM312 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM312 redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



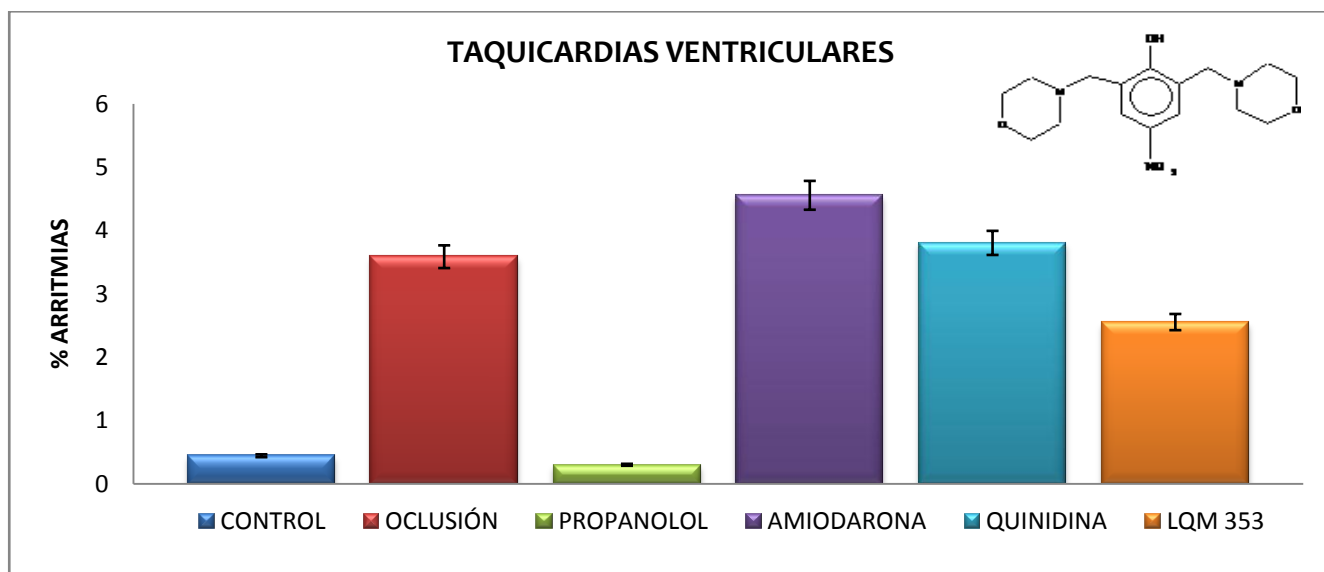
Gráfica 45. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM313 redujo no significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



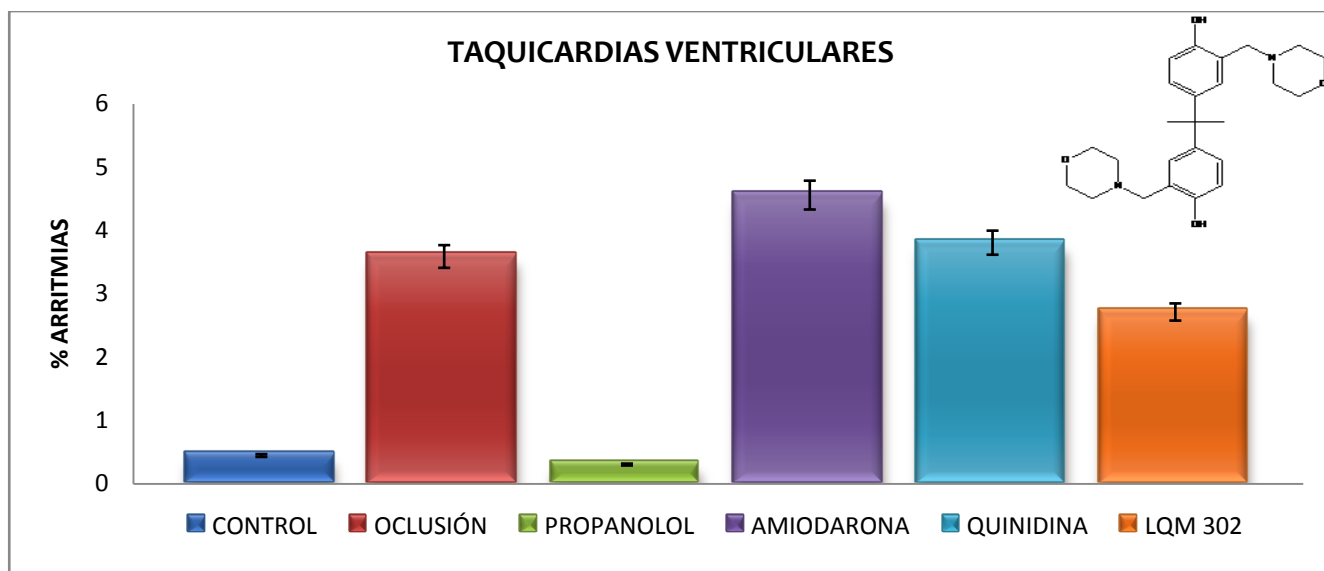
Gráfica 46. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM307 redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



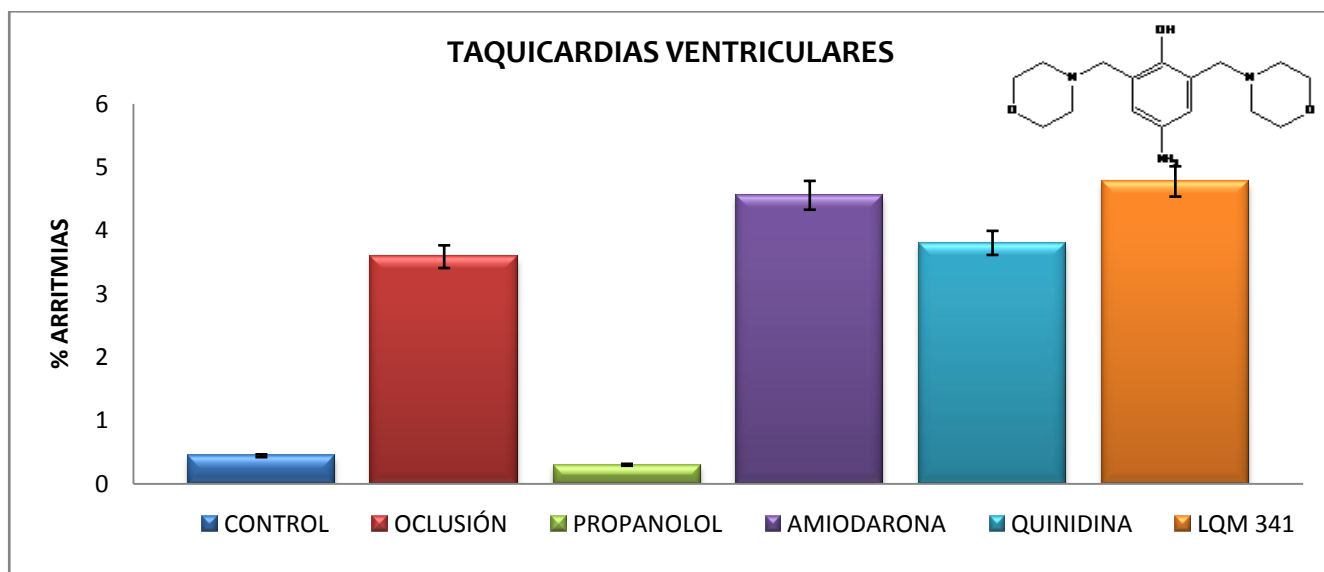
Gráfica 47. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM343 redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



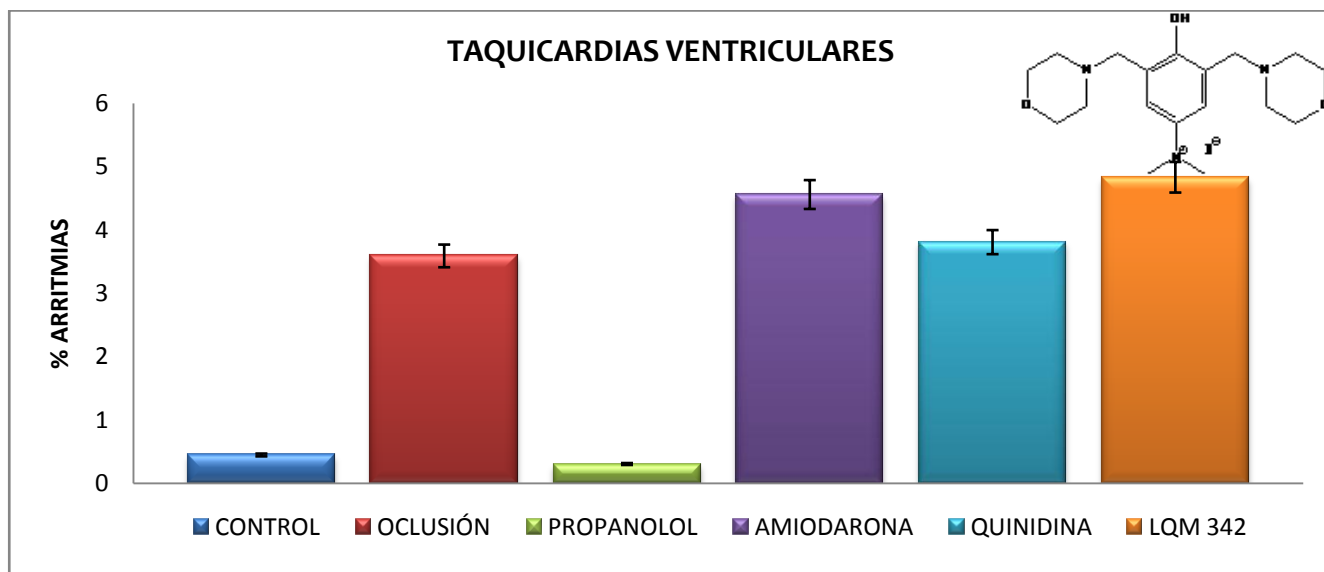
Gráfica 48. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Amiodarona, Quinidina y LQM353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM353 redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



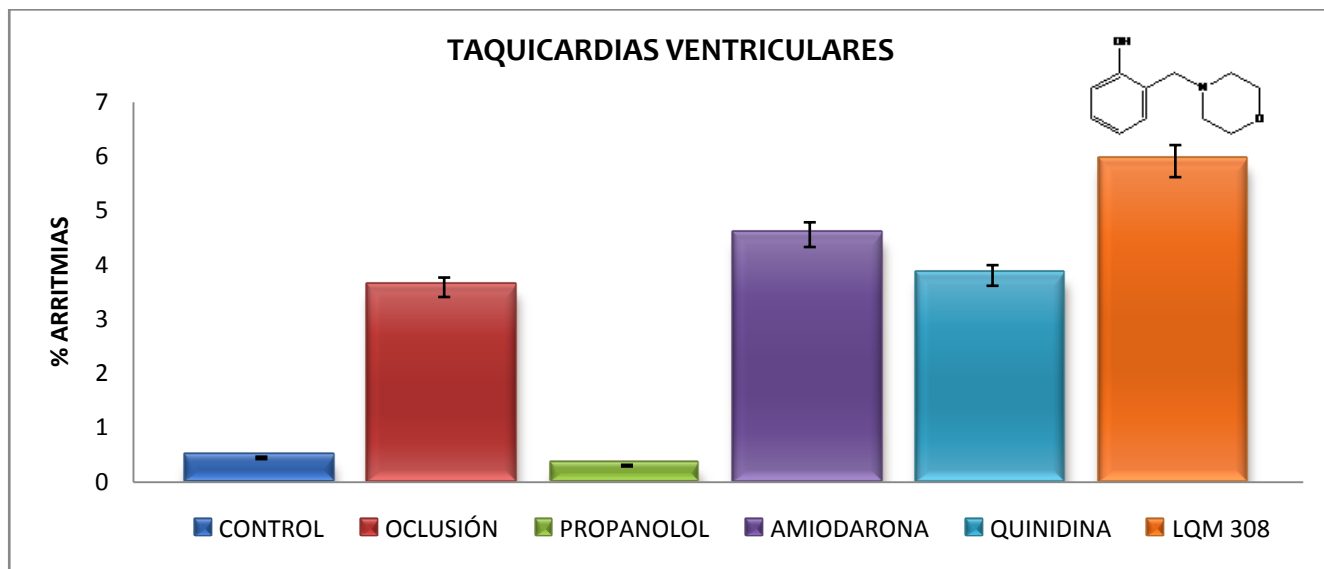
Gráfica 49. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM302 redujo no significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó una disminución comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



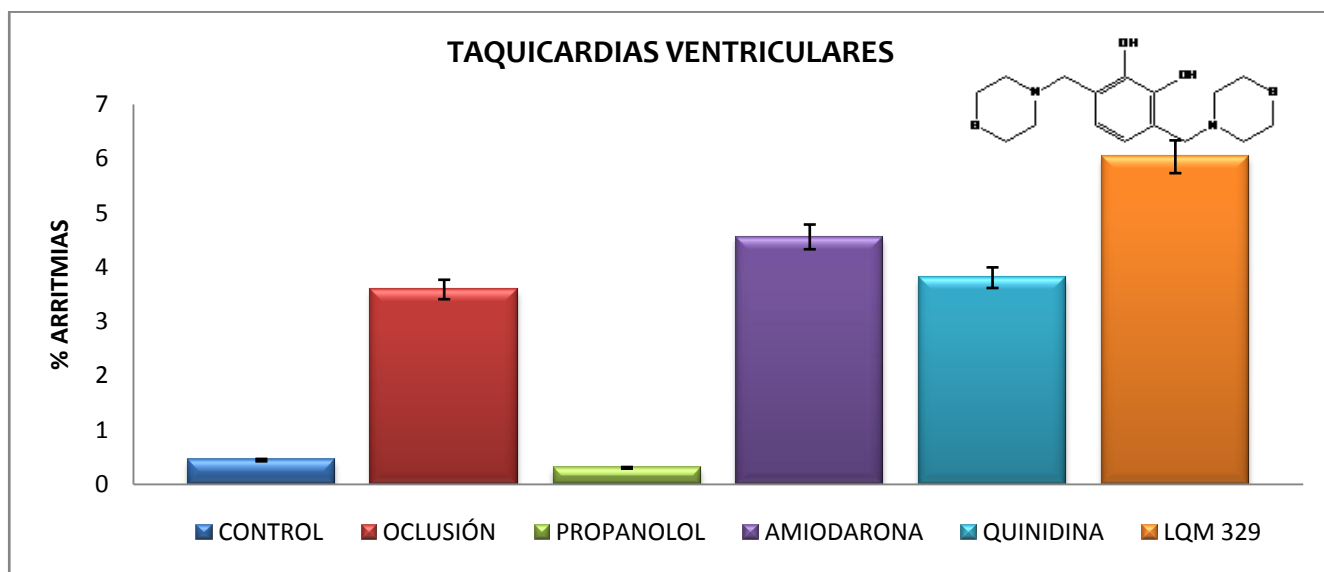
Gráfica 50. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM341 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



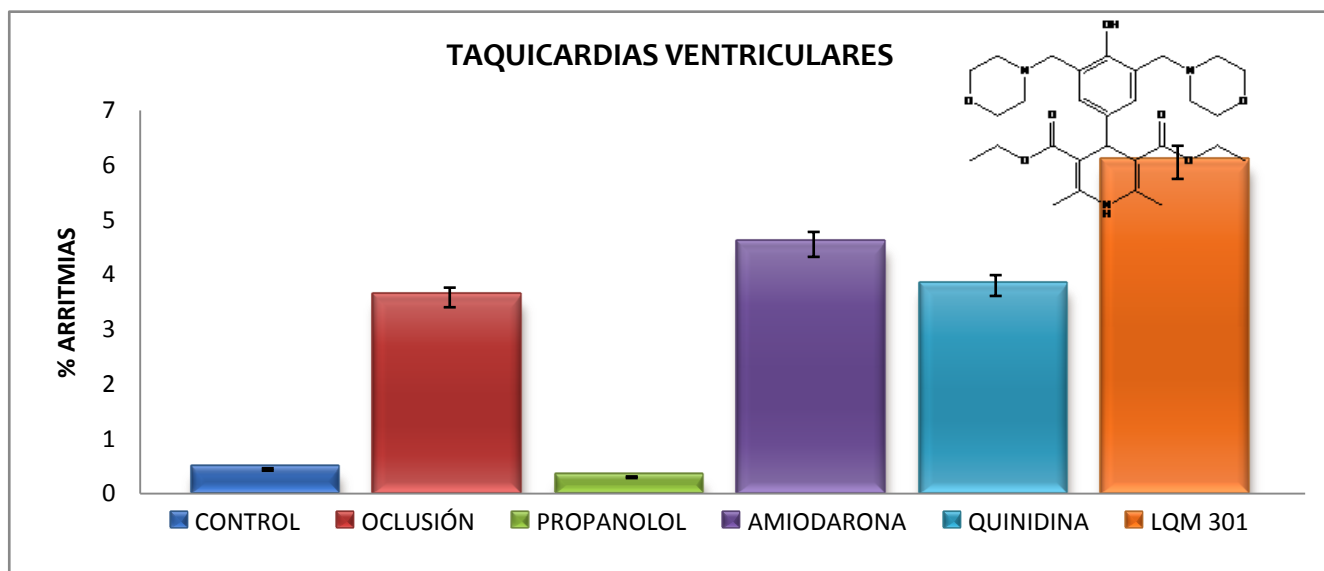
Gráfica 51. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM342 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



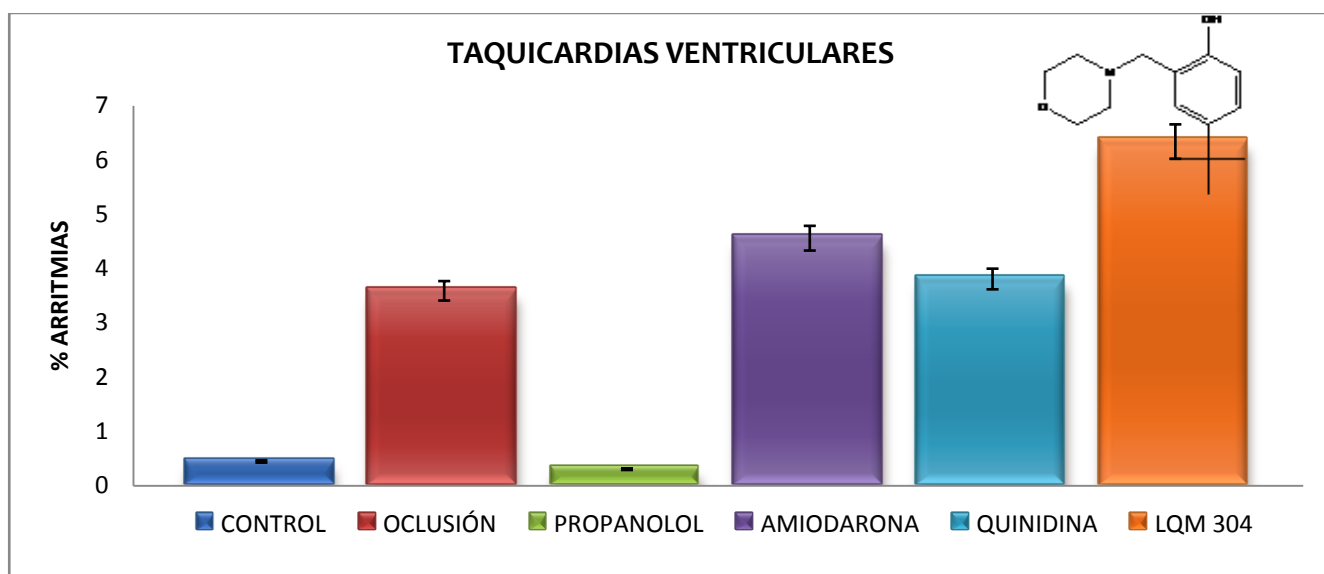
Gráfica 52. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM308 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM308 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



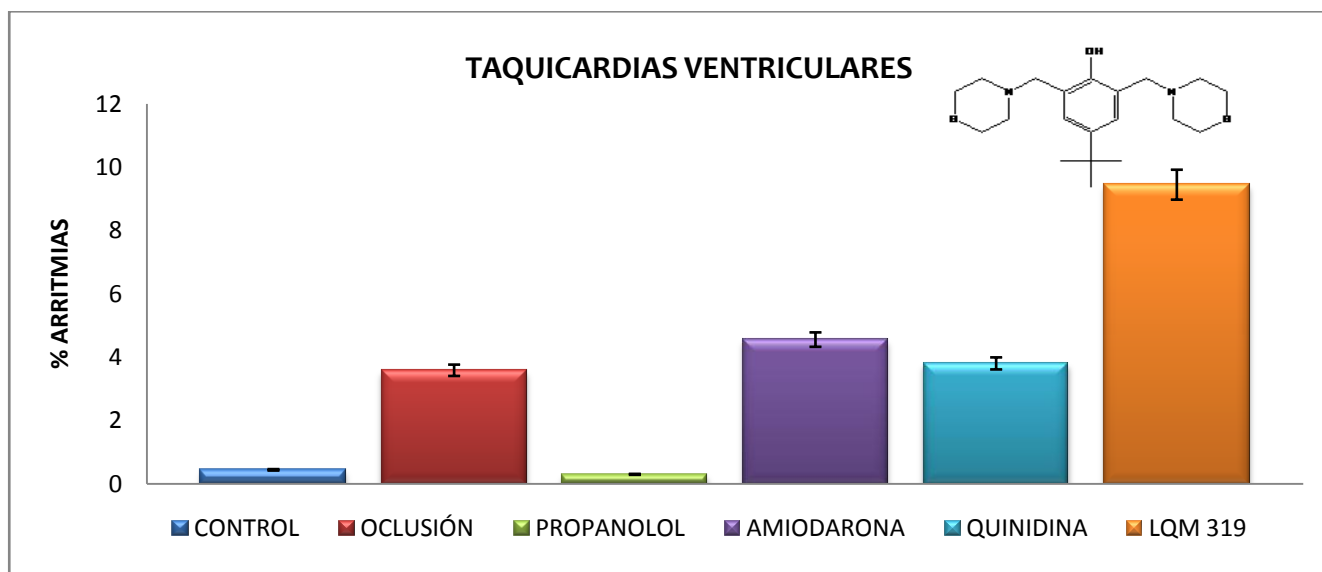
Gráfica 53. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM329 presentó un aumento significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con los demás grupos. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



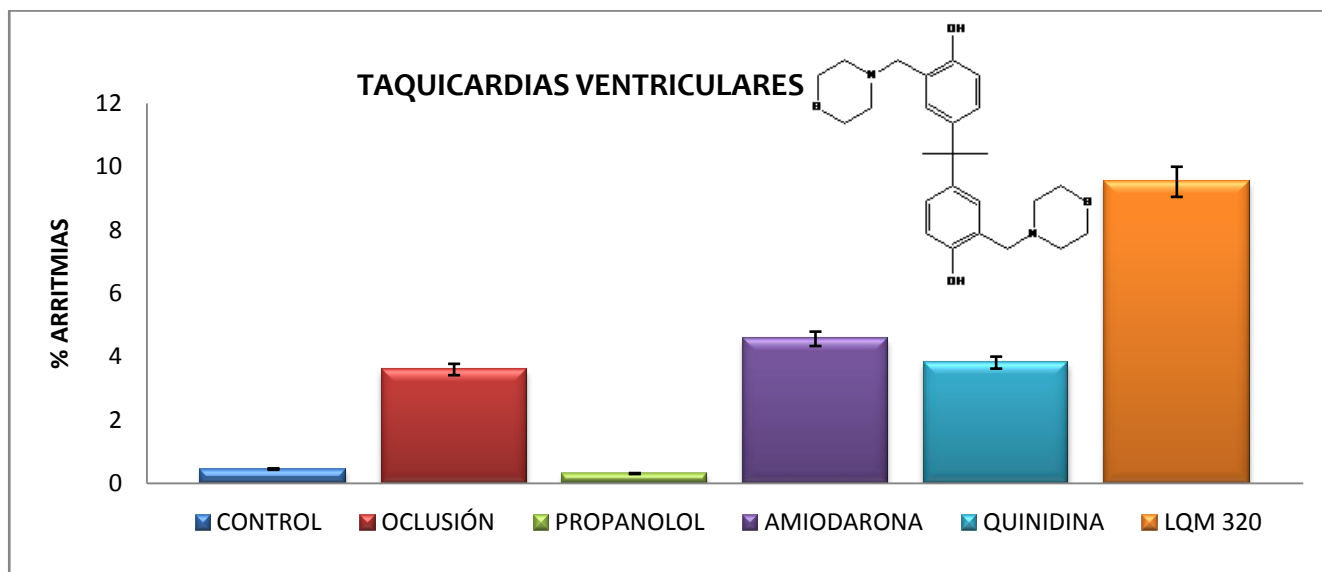
Gráfica 54. En este histograma En la gráfica se presenta el por ciento de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM301 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



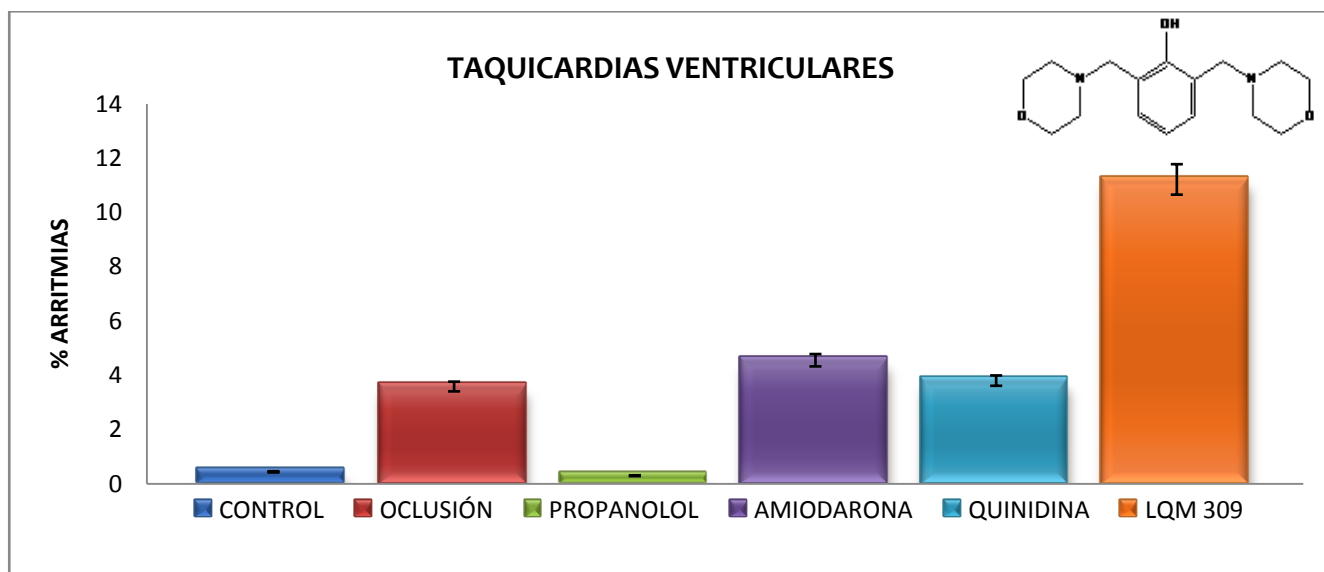
Gráfica 55. En la gráfica se presenta el por ciento de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM304 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM304 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



Gráfica 56. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM319 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

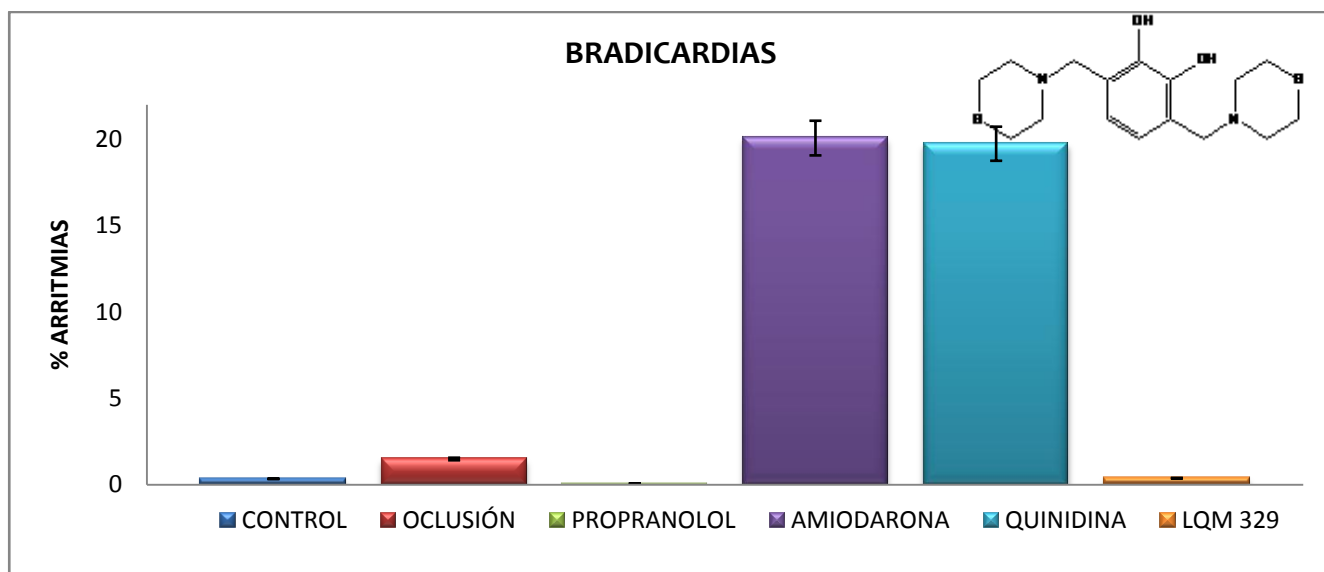


Gráfica 57. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM320 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM320 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

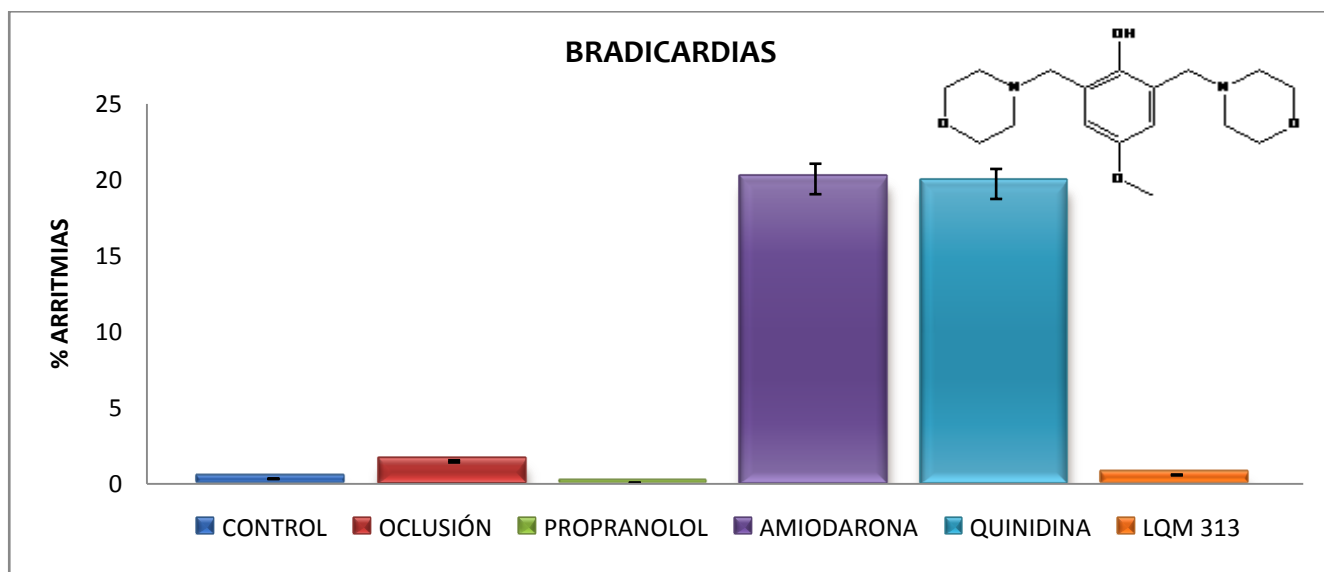


Gráfica 58. En la gráfica se presenta el porcentaje de taquicardias ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM309 no redujo significativamente la incidencia de taquicardias ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

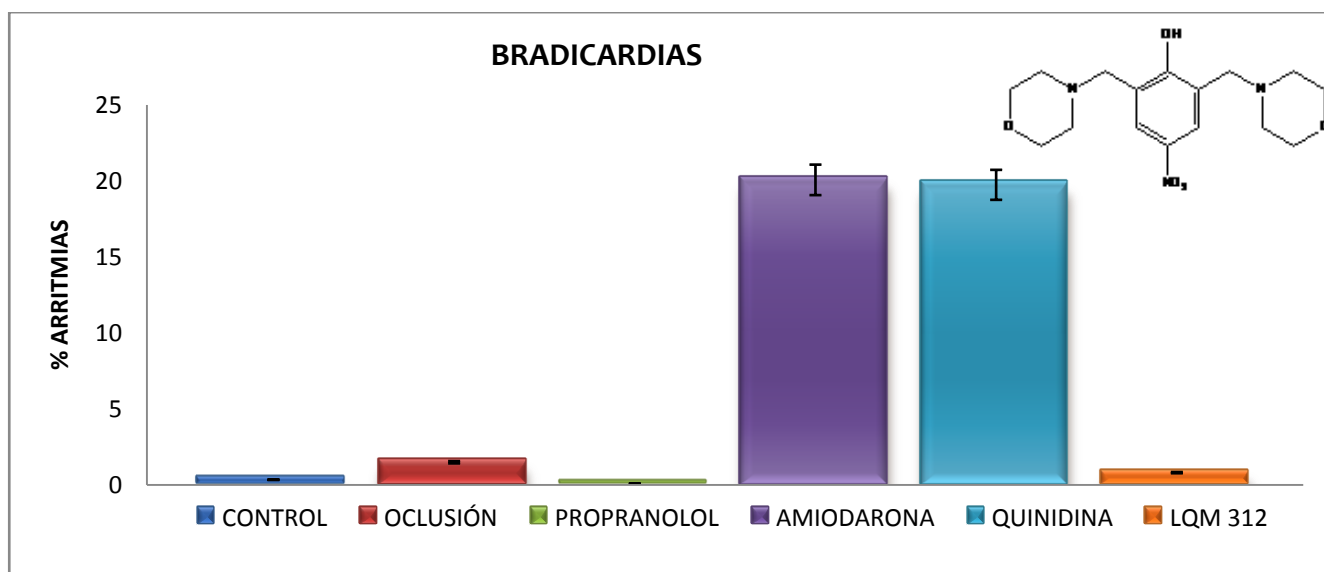
6.2.3. BRADICARDIAS



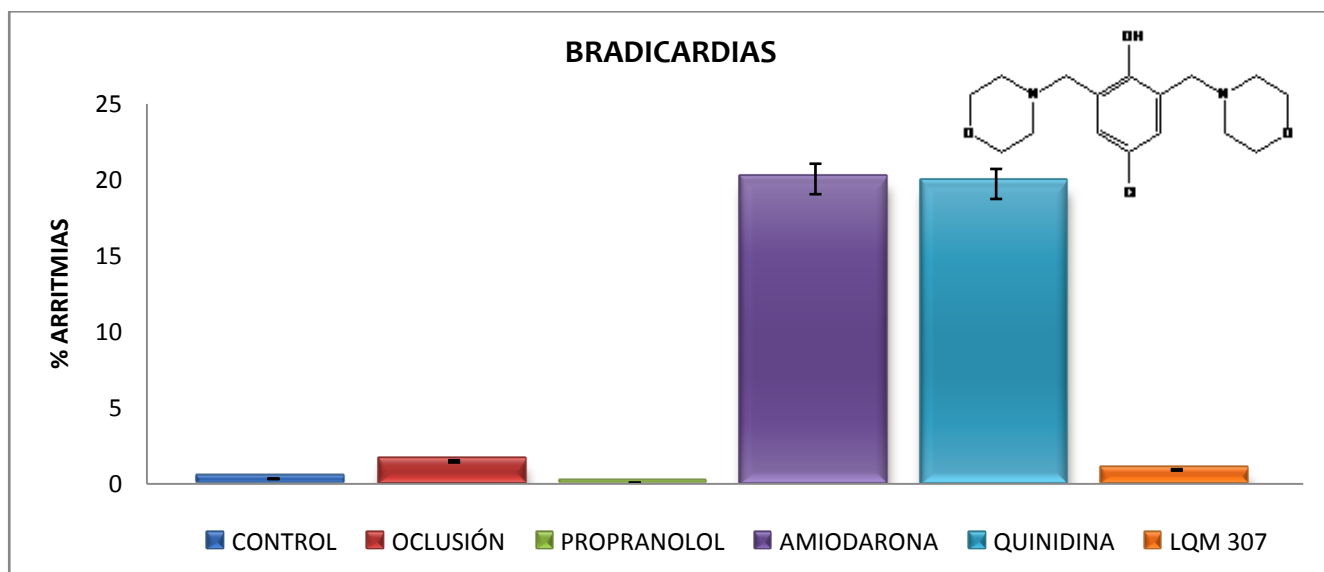
Gráfica 59. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM329 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



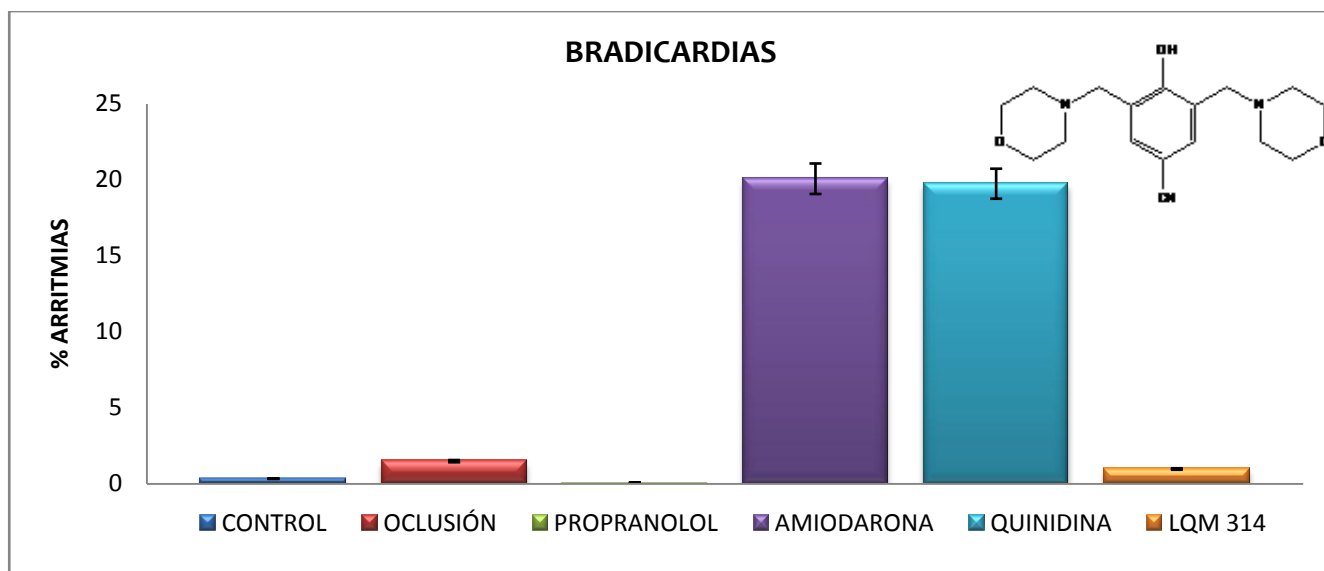
Gráfica 60. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM313 redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



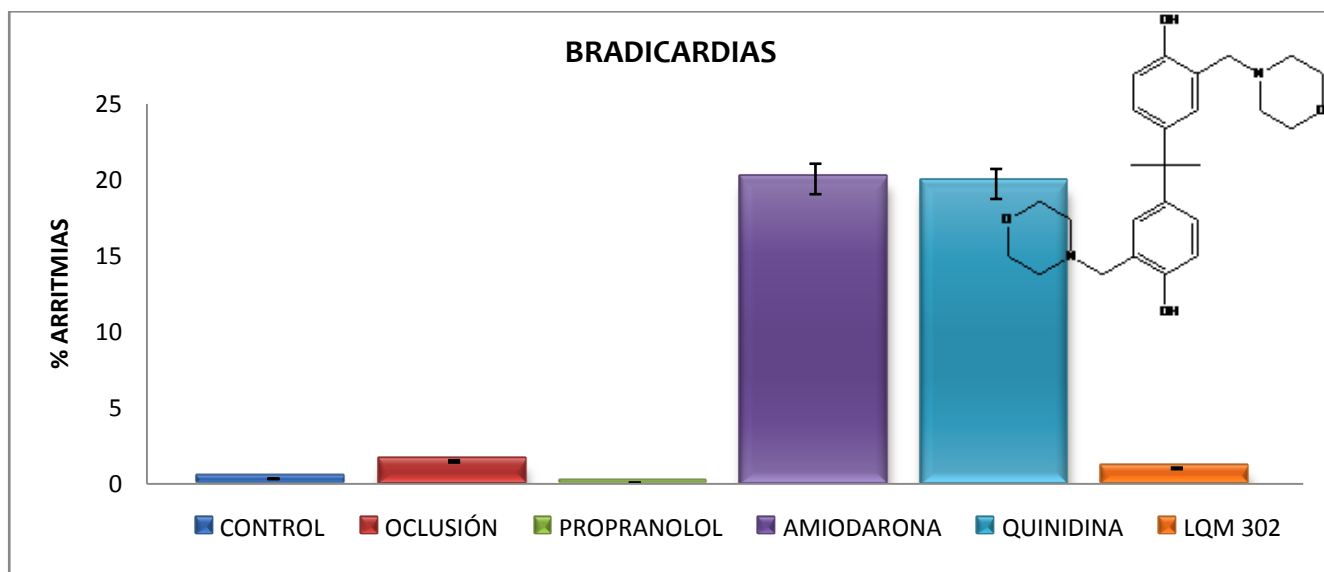
Gráfica 61. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM312 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM312 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



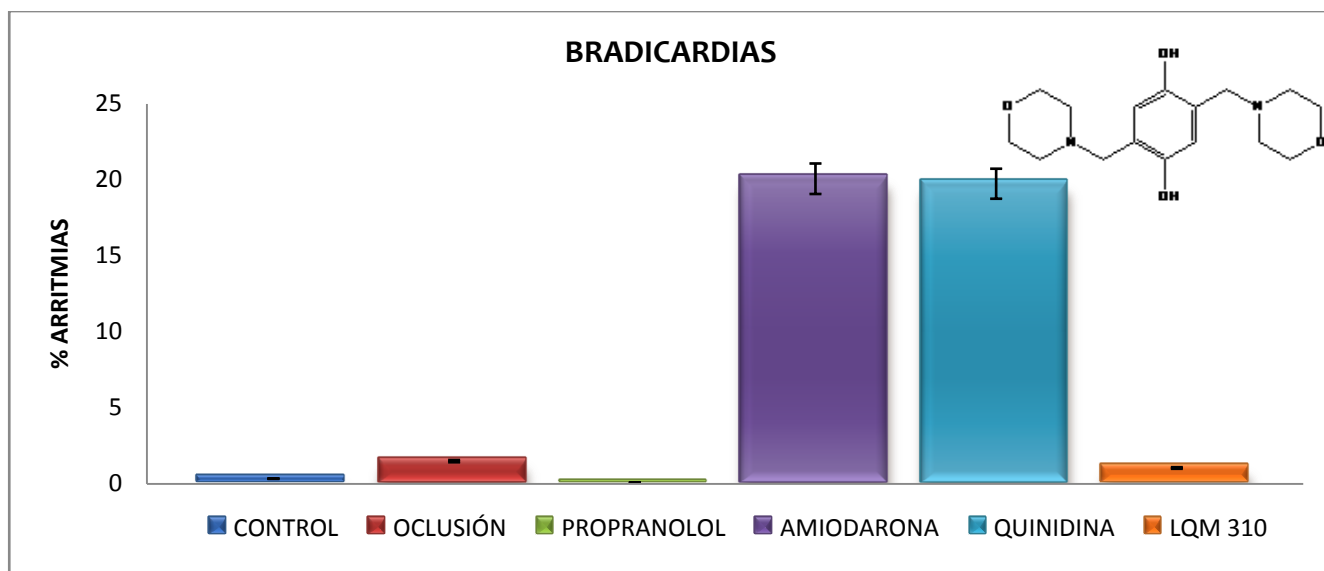
Gráfica 62. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM307 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



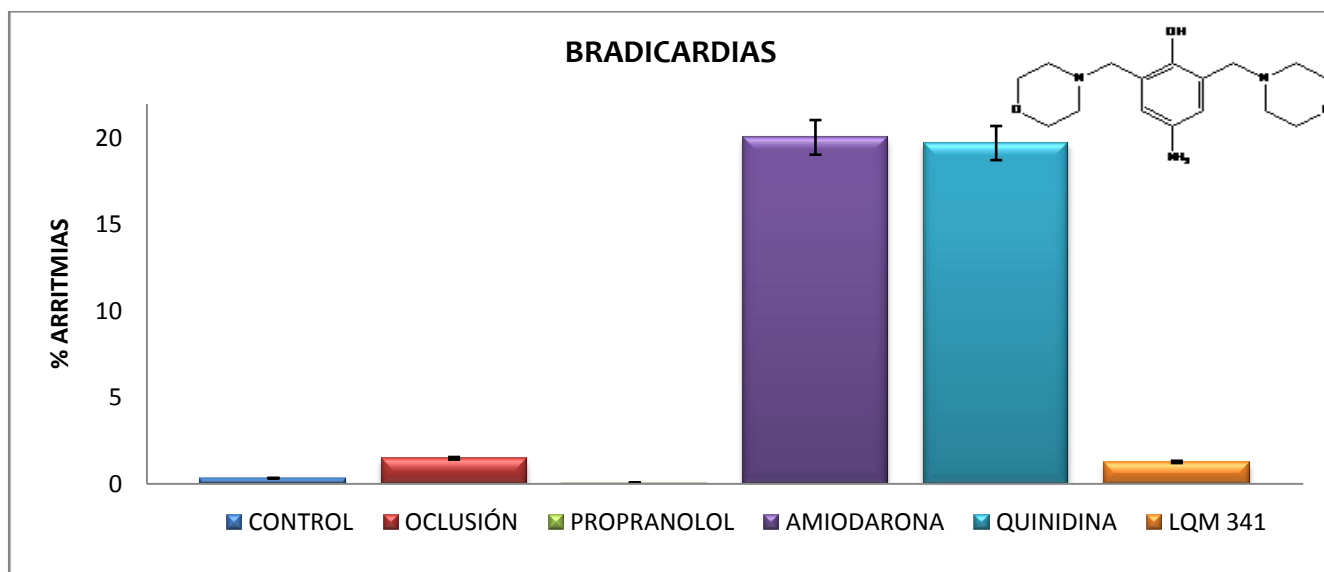
Gráfica 63. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM314 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



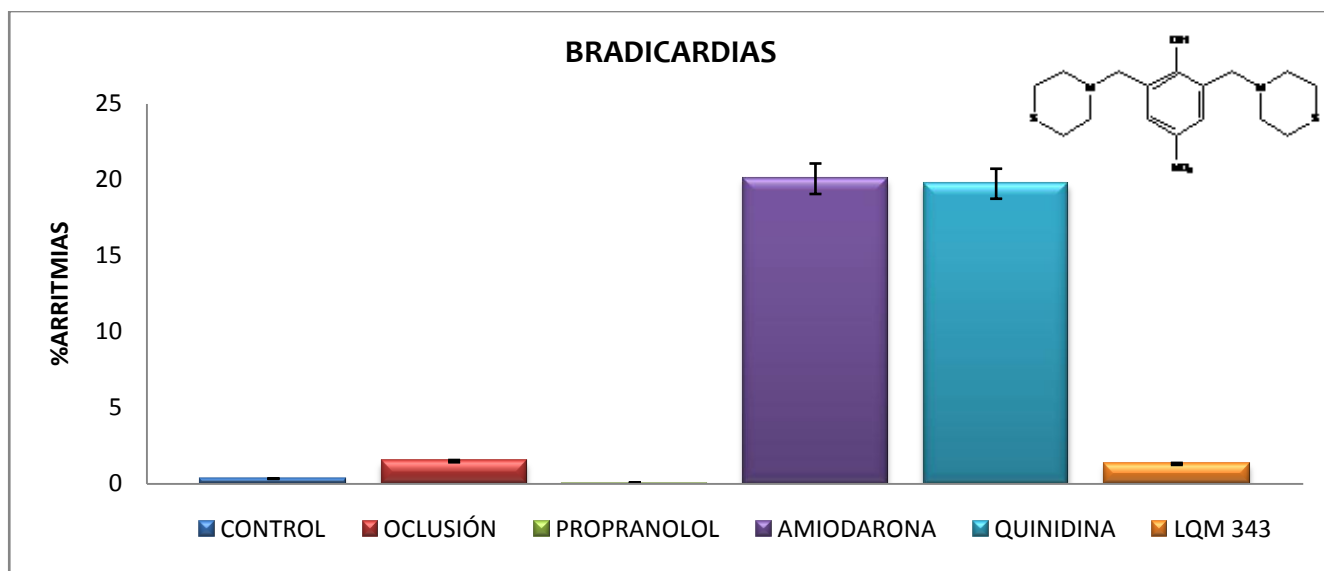
Gráfica 64. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM302 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



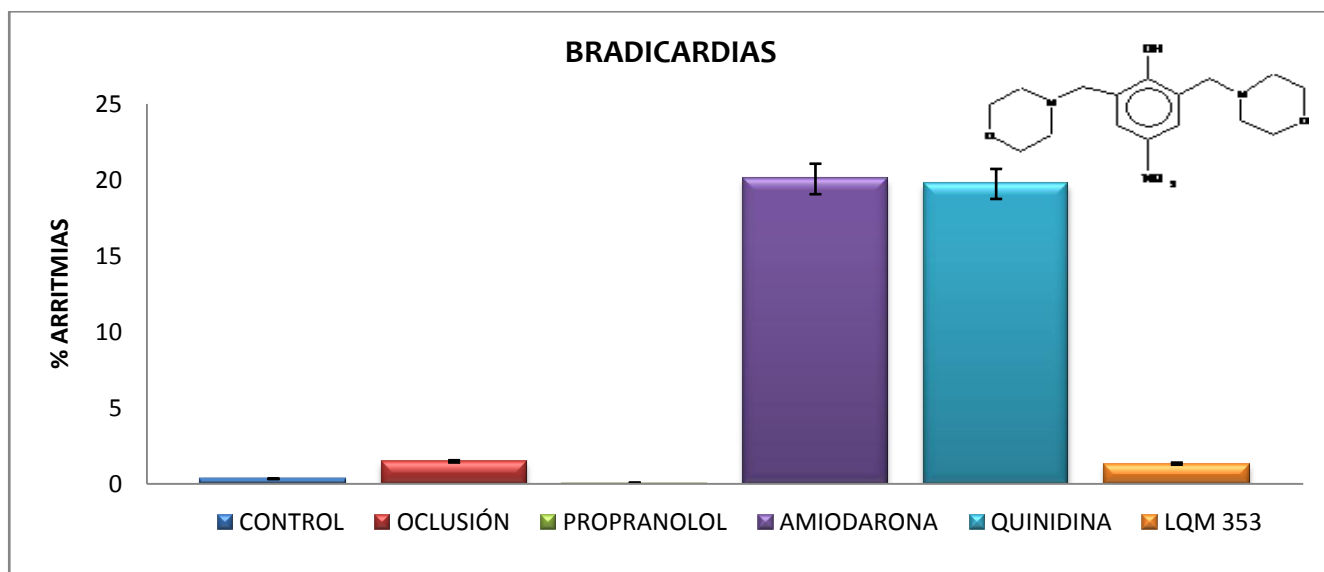
Gráfica 65. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM310 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM310 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



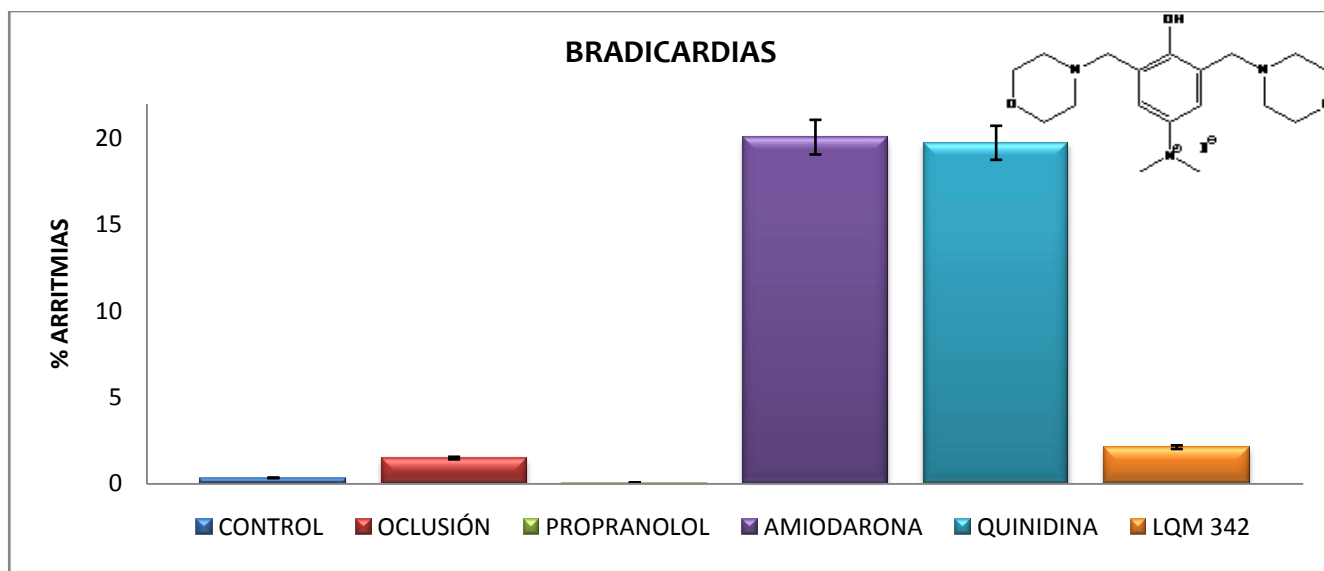
Gráfica 66. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM341 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



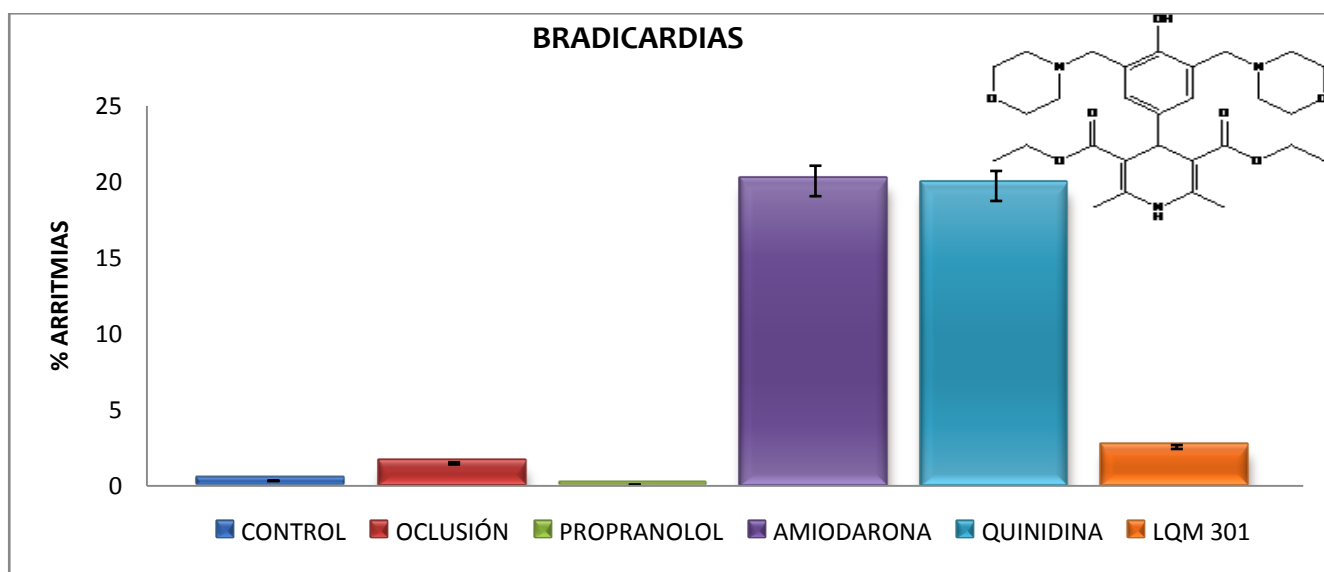
Gráfica 67. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM343 redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



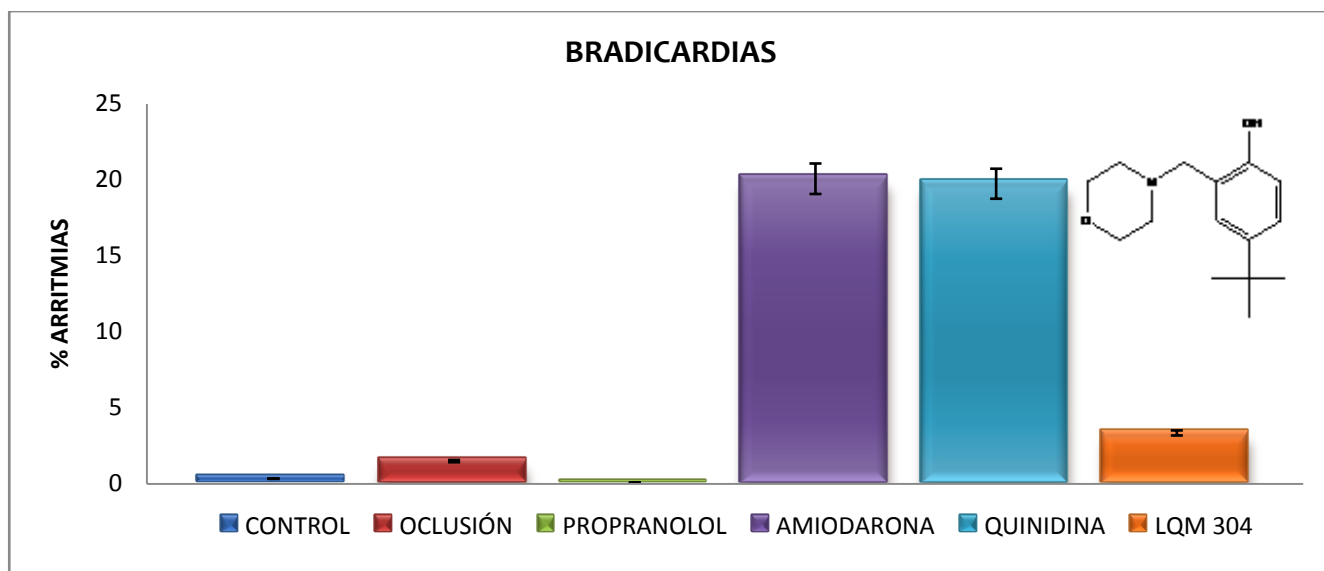
Gráfica 68. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM353 redujo no significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



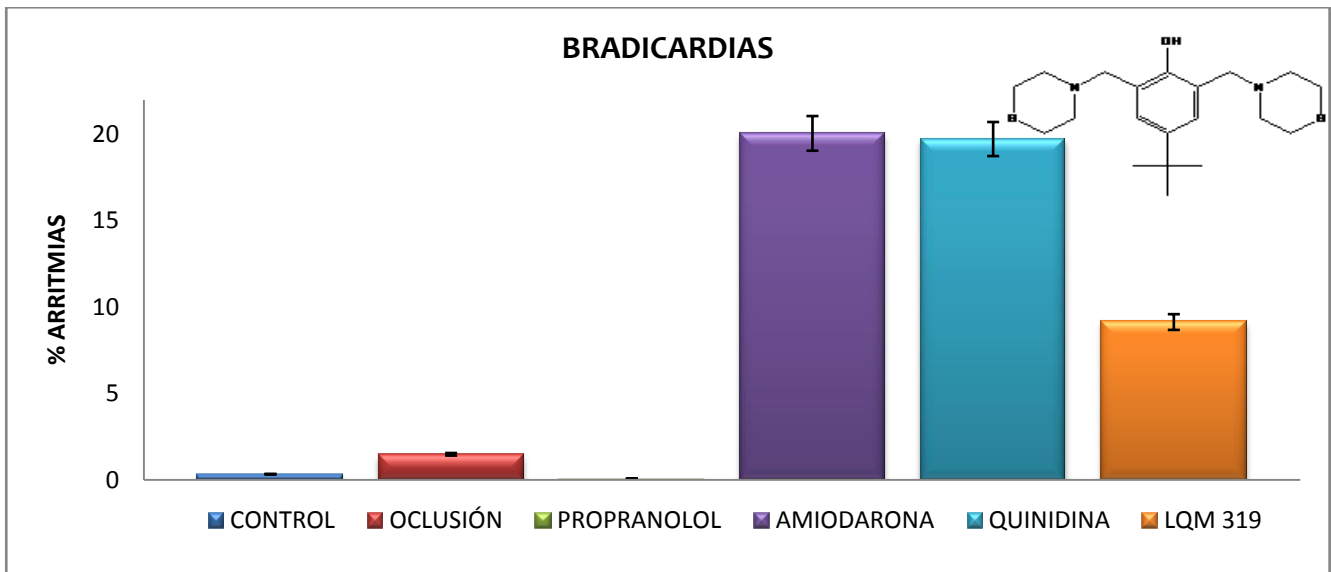
Gráfica 69. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM342 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



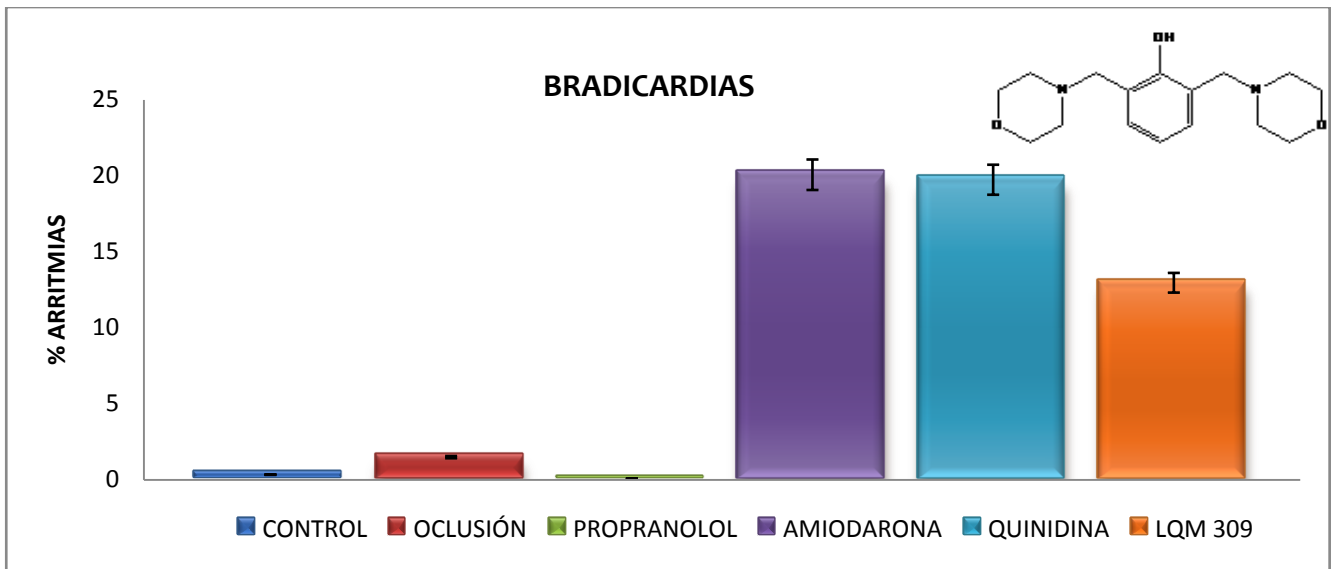
Gráfica 70. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM301 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



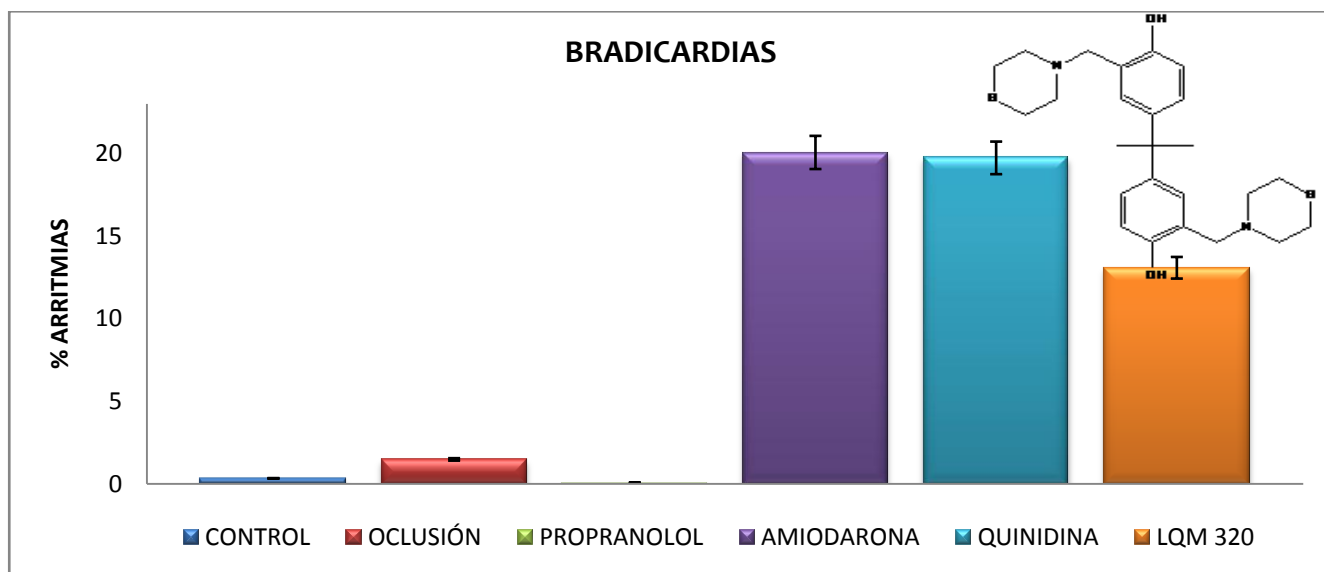
Gráfica 71. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM304 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM304 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



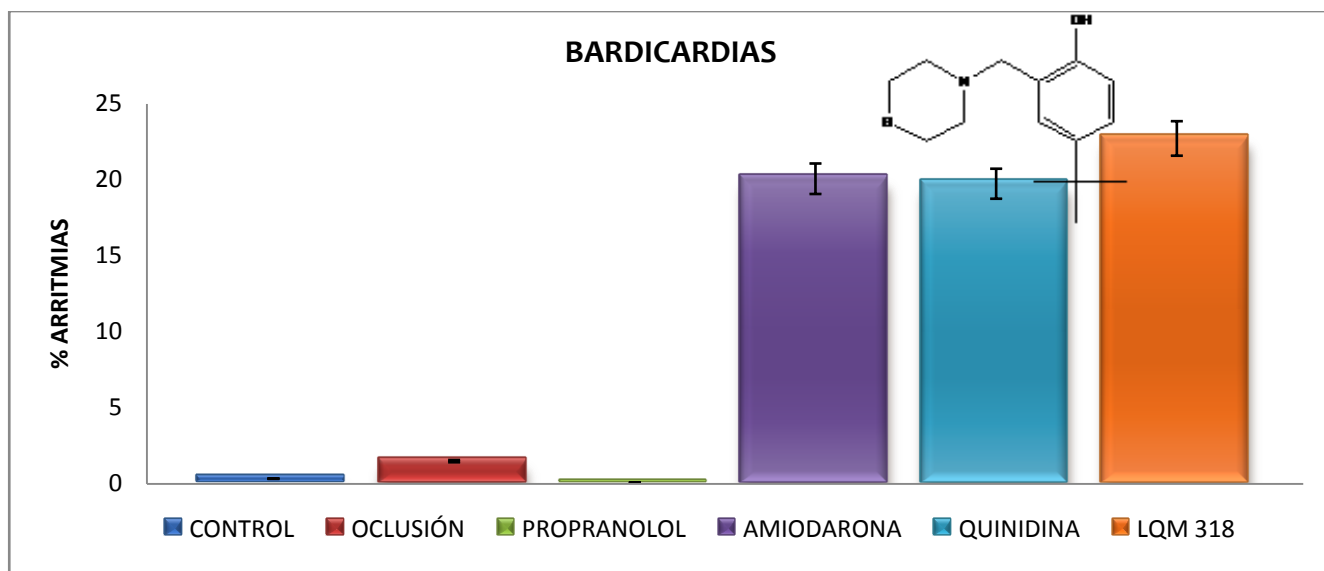
Gráfica 72. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM319 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



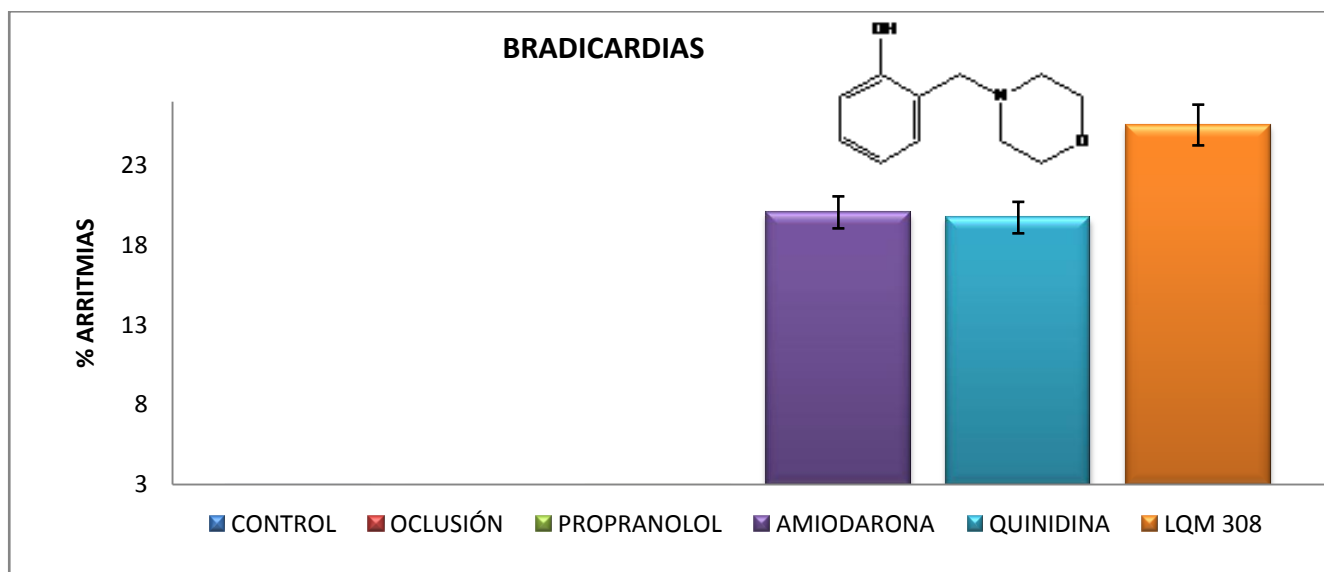
Gráfica 73. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM309 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



Gráfica 74. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM320 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM320 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con los grupos Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

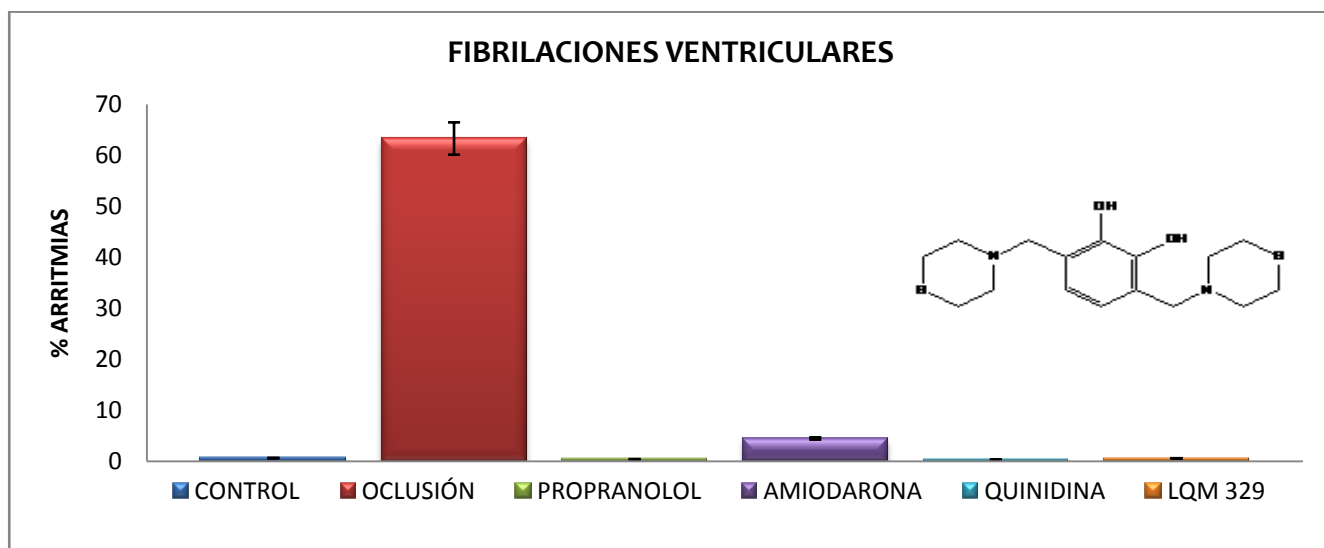


Gráfica 75. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM318 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM318 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

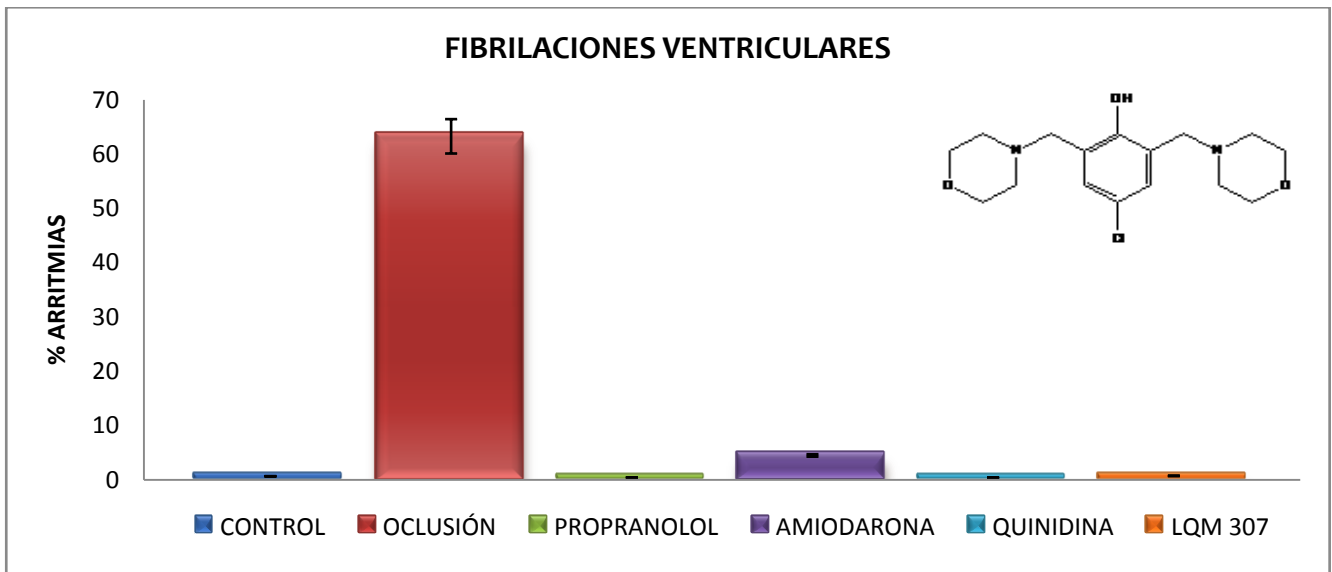


Gráfica 76. En la gráfica se presenta el porcentaje de bradicardias en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM308 Monotiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM308 no redujo significativamente la incidencia de bradicardias en comparación con el grupo Oclusión y presentó un mayor porcentaje comparado con los grupos Propranolol, Amiodarona y Quinidina. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

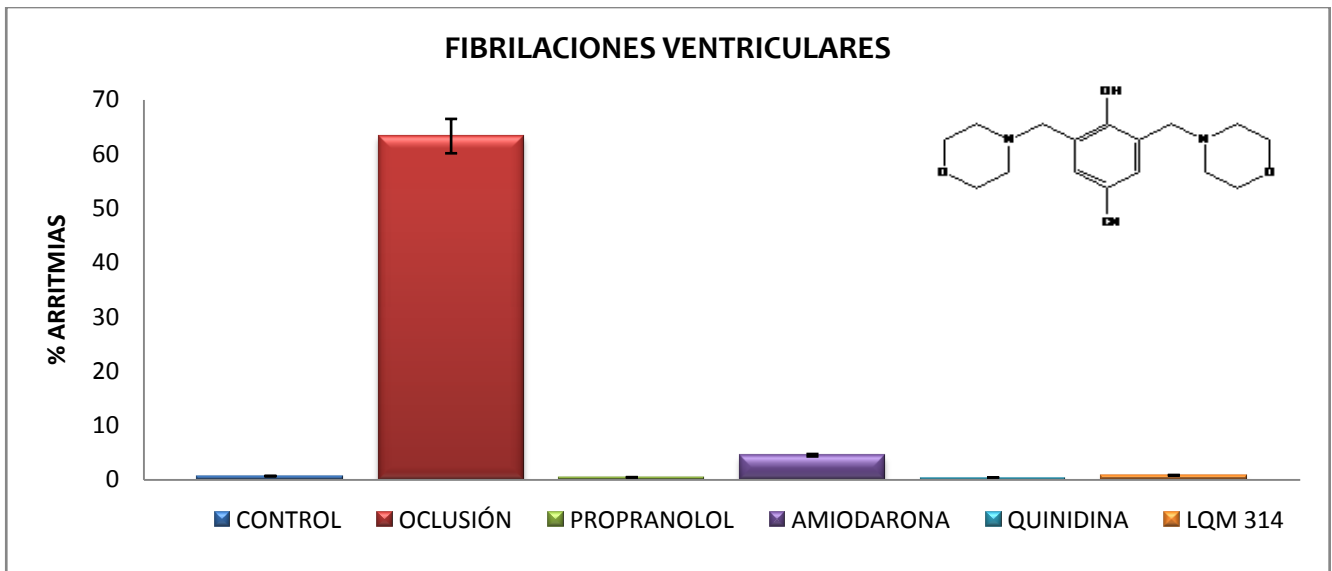
6.2.4. FIBRILACIONES VENTRICULARES



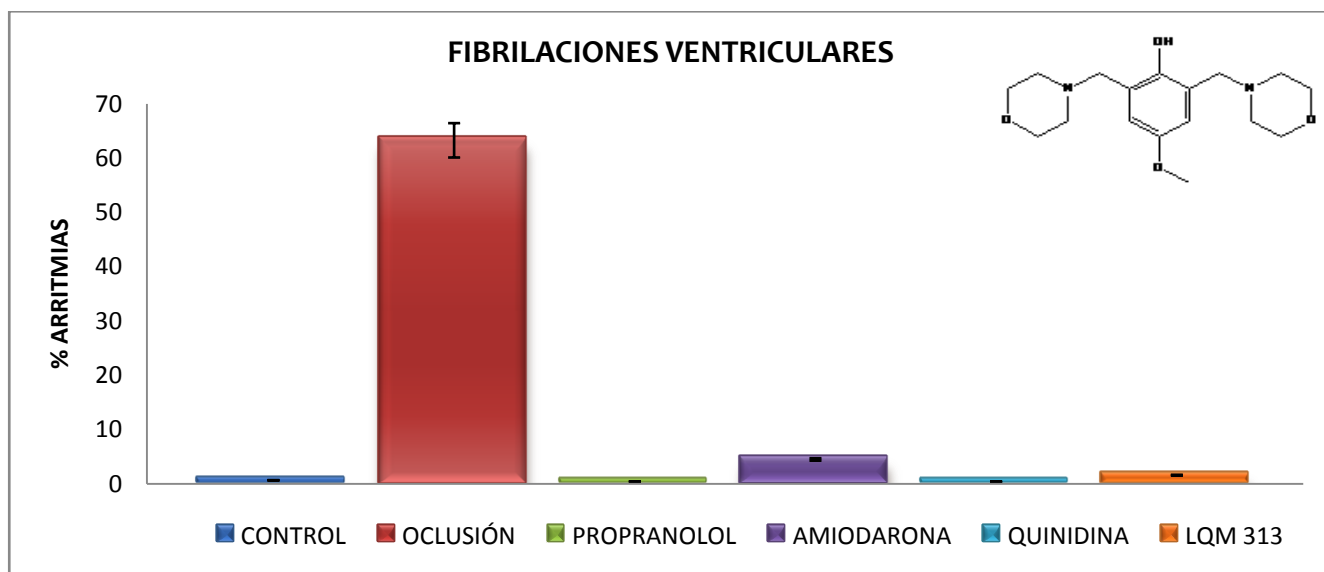
Gráfica 77. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM329 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



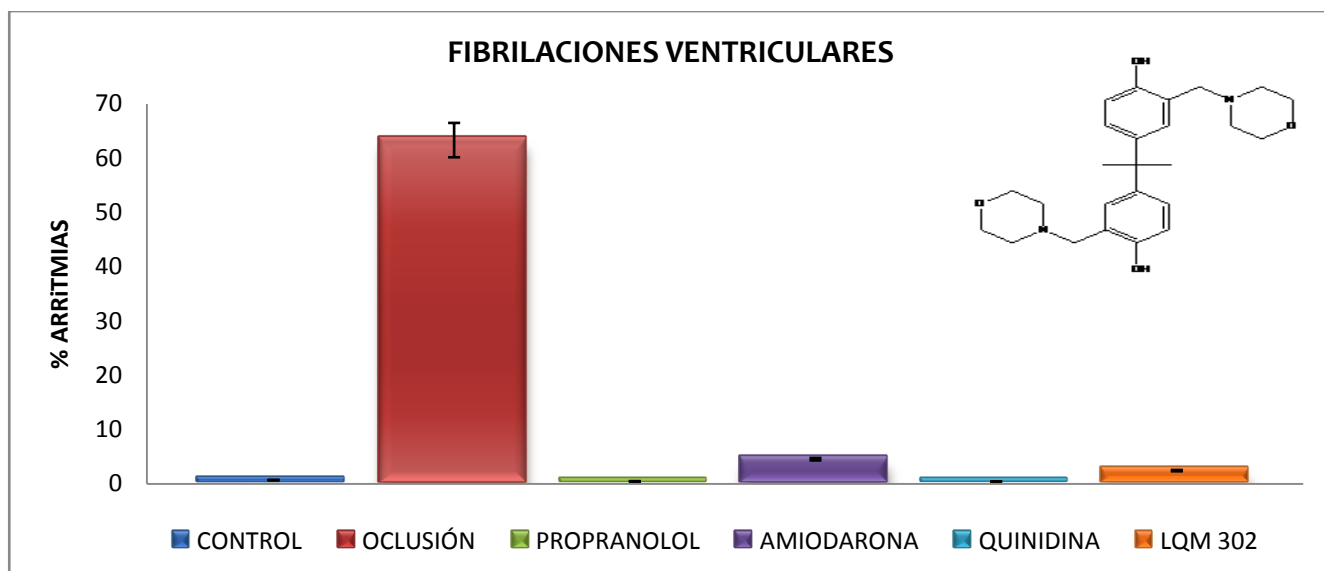
Gráfica 78. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM307 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



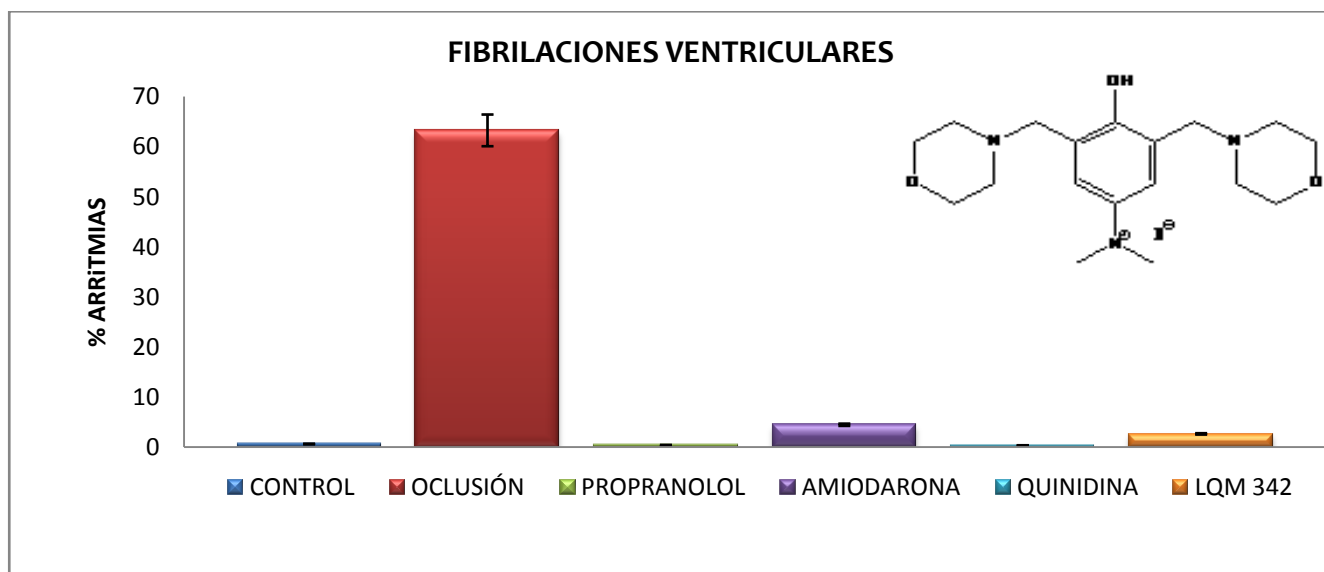
Gráfica 79. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM314 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



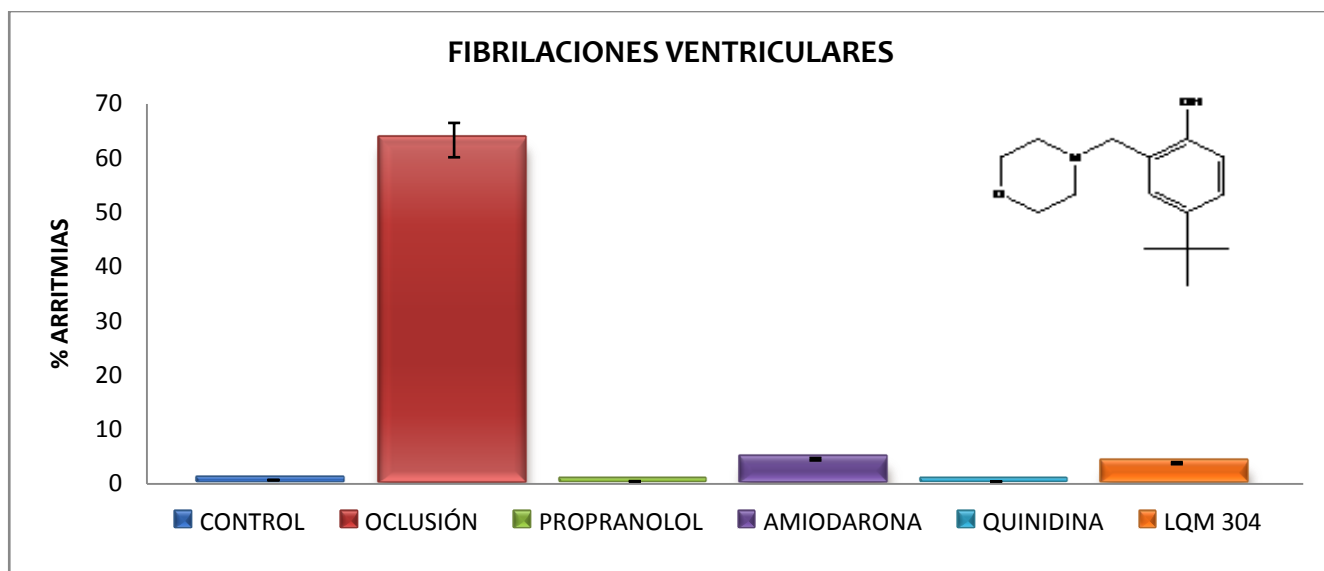
Gráfica 80. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM313 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



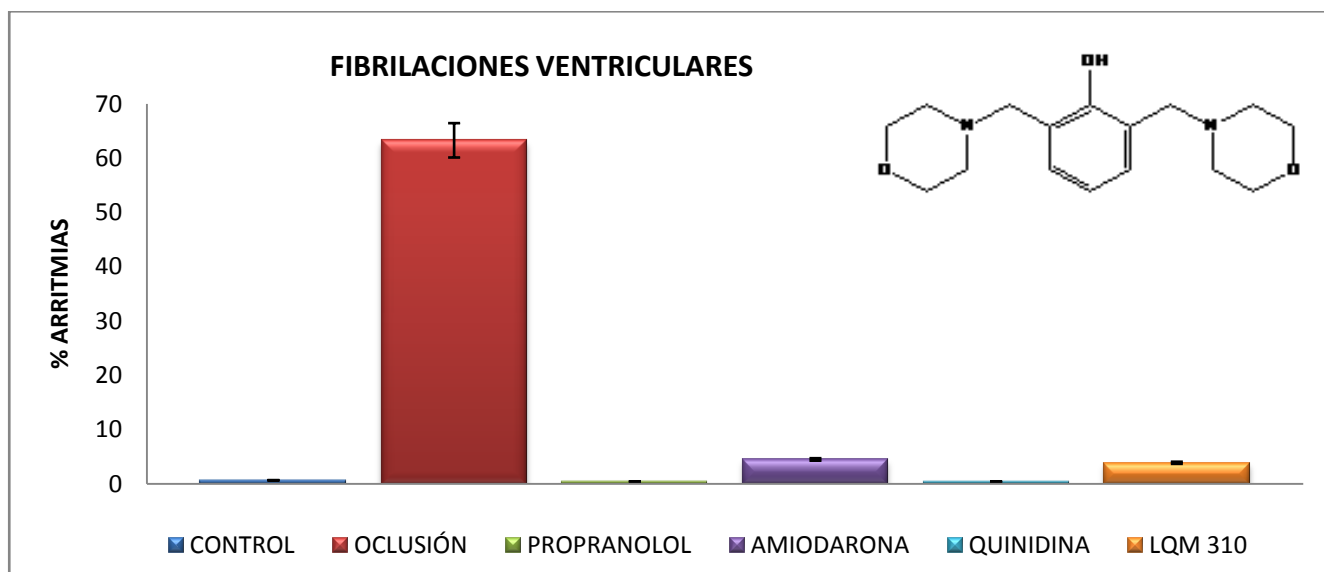
Gráfica 81. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM302 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



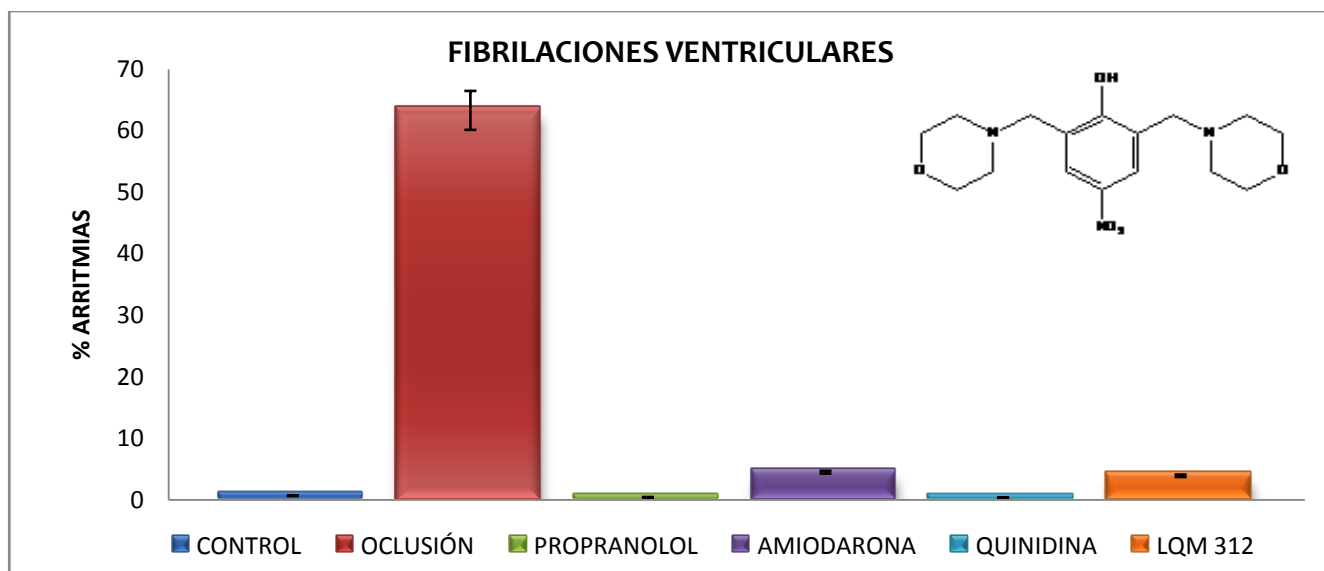
Gráfica 82. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM342 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



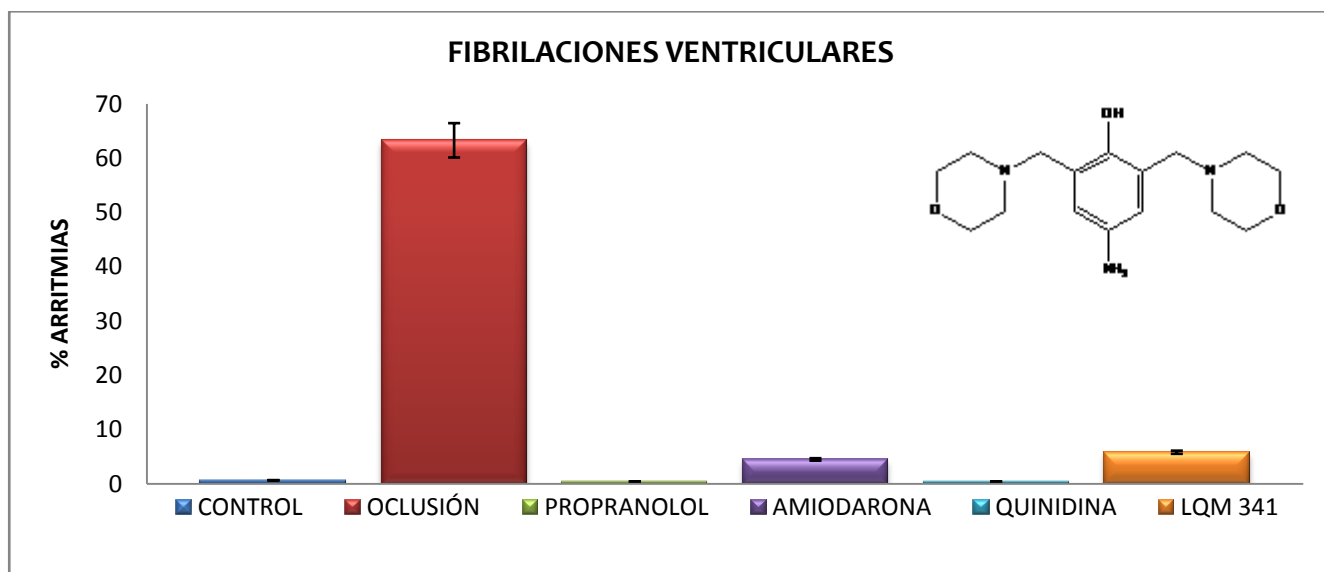
Gráfica 83. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM304 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM304 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



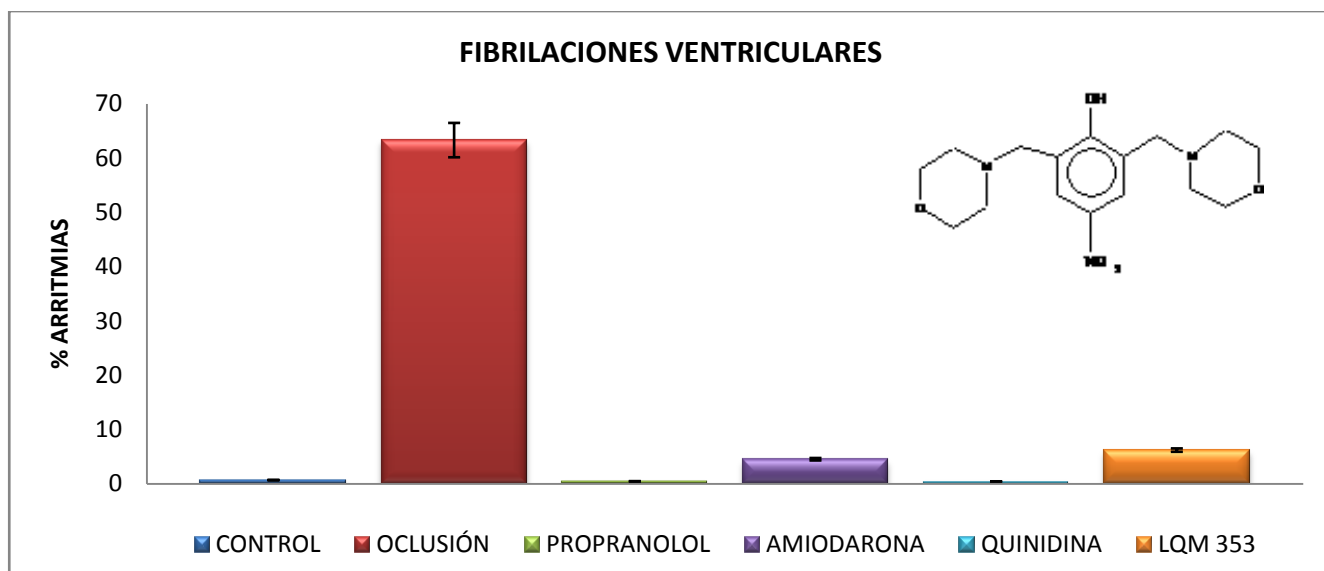
Gráfica 84. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM310 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM310 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



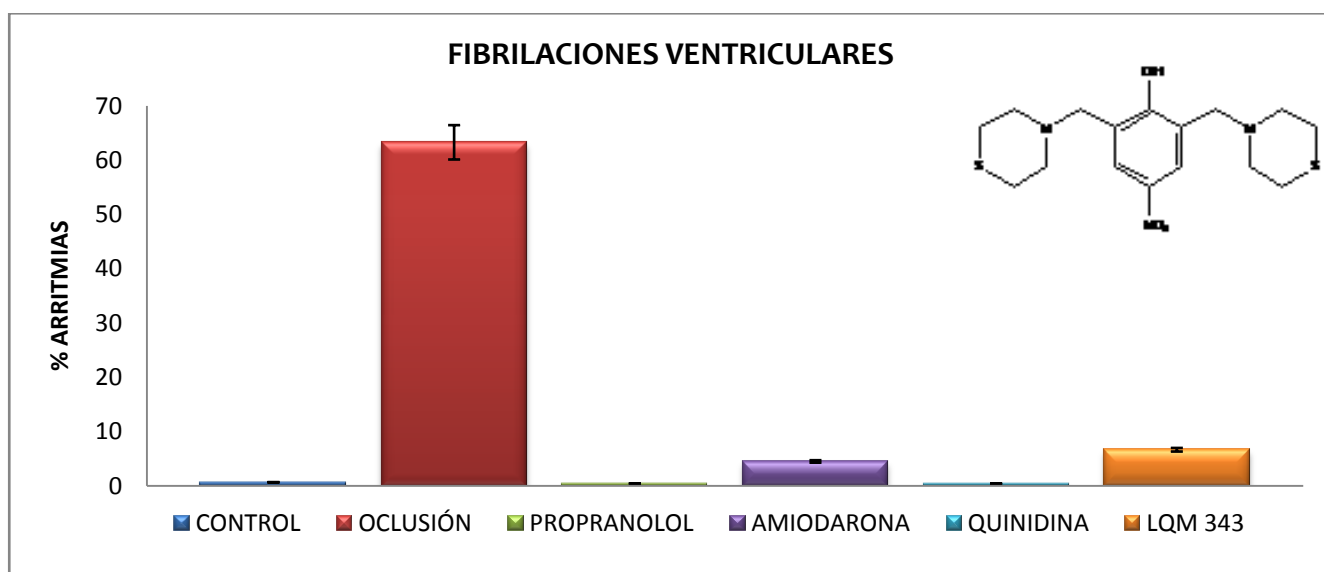
Gráfica 85. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM312 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM312 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión y presentó un menor porcentaje comparado con el grupo Amiodarona. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



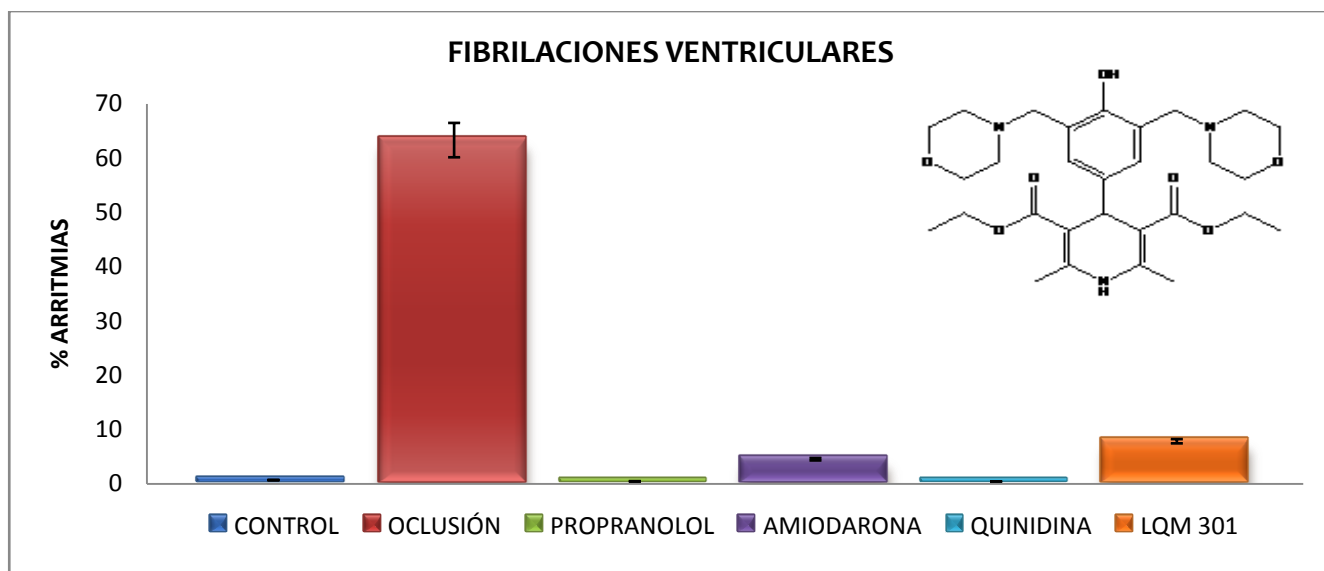
Gráfica 86. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM341 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



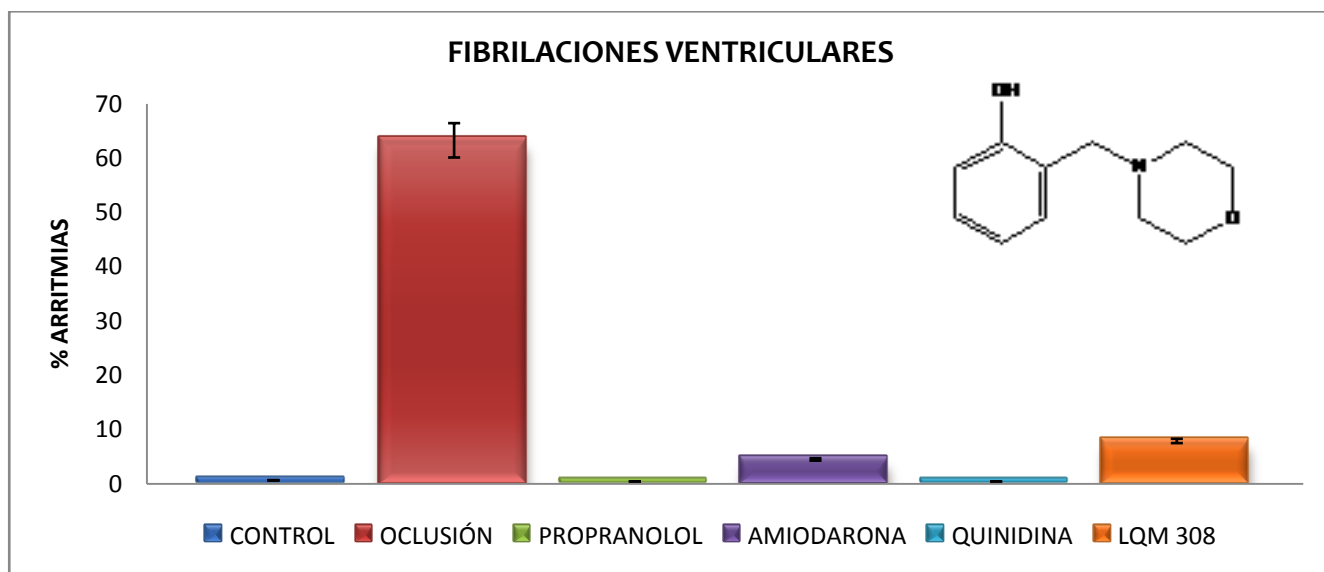
Gráfica 87. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM353 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



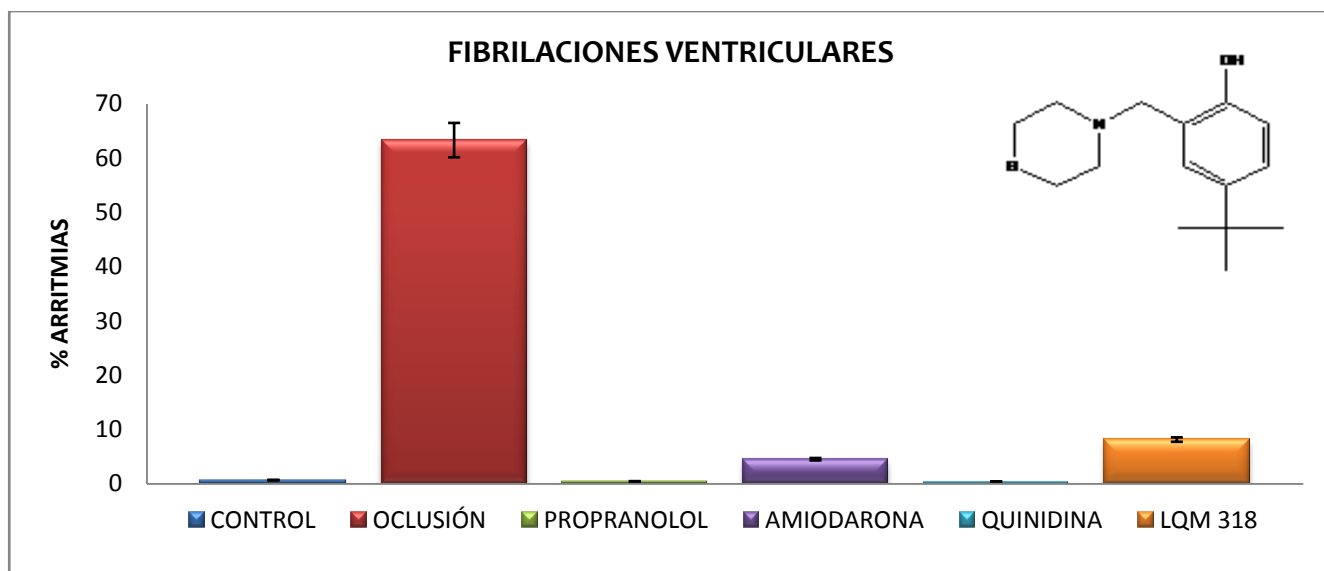
Gráfica 88. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM343 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



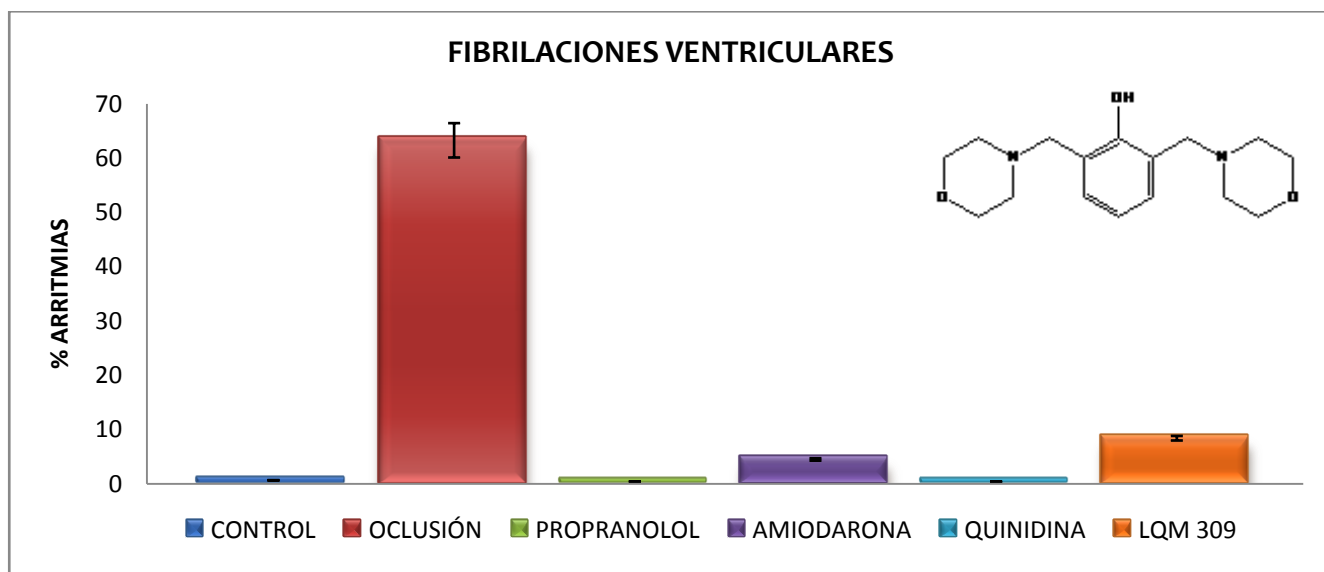
Gráfica 89. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM301 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de *T Student* $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



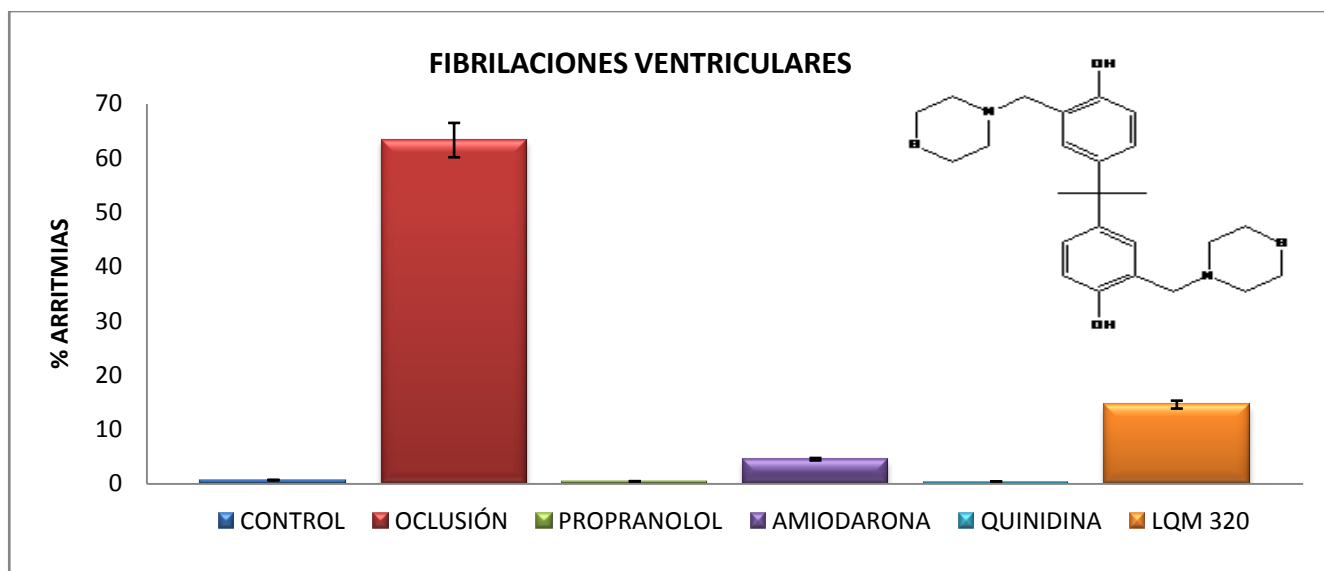
Gráfica 90. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM308 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM308 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



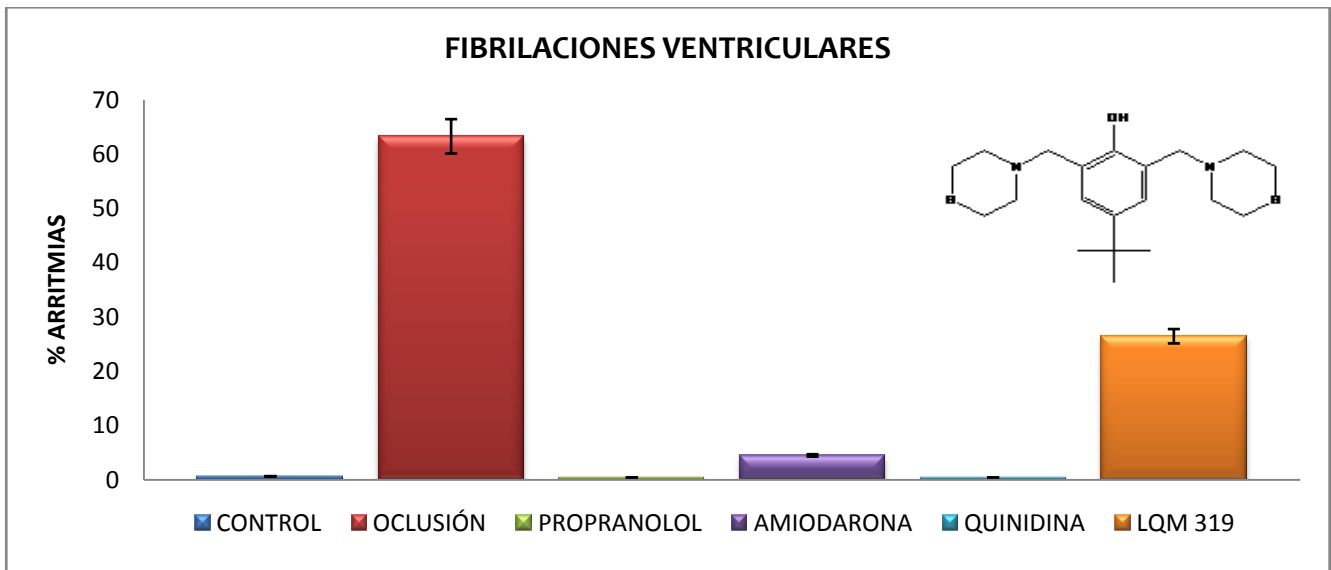
Gráfica 91. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM318 Monotiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM318 redujo significativamente la incidencia de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) ±Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.



Gráfica 92. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM309 redujo la incidencia significativamente de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo de Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

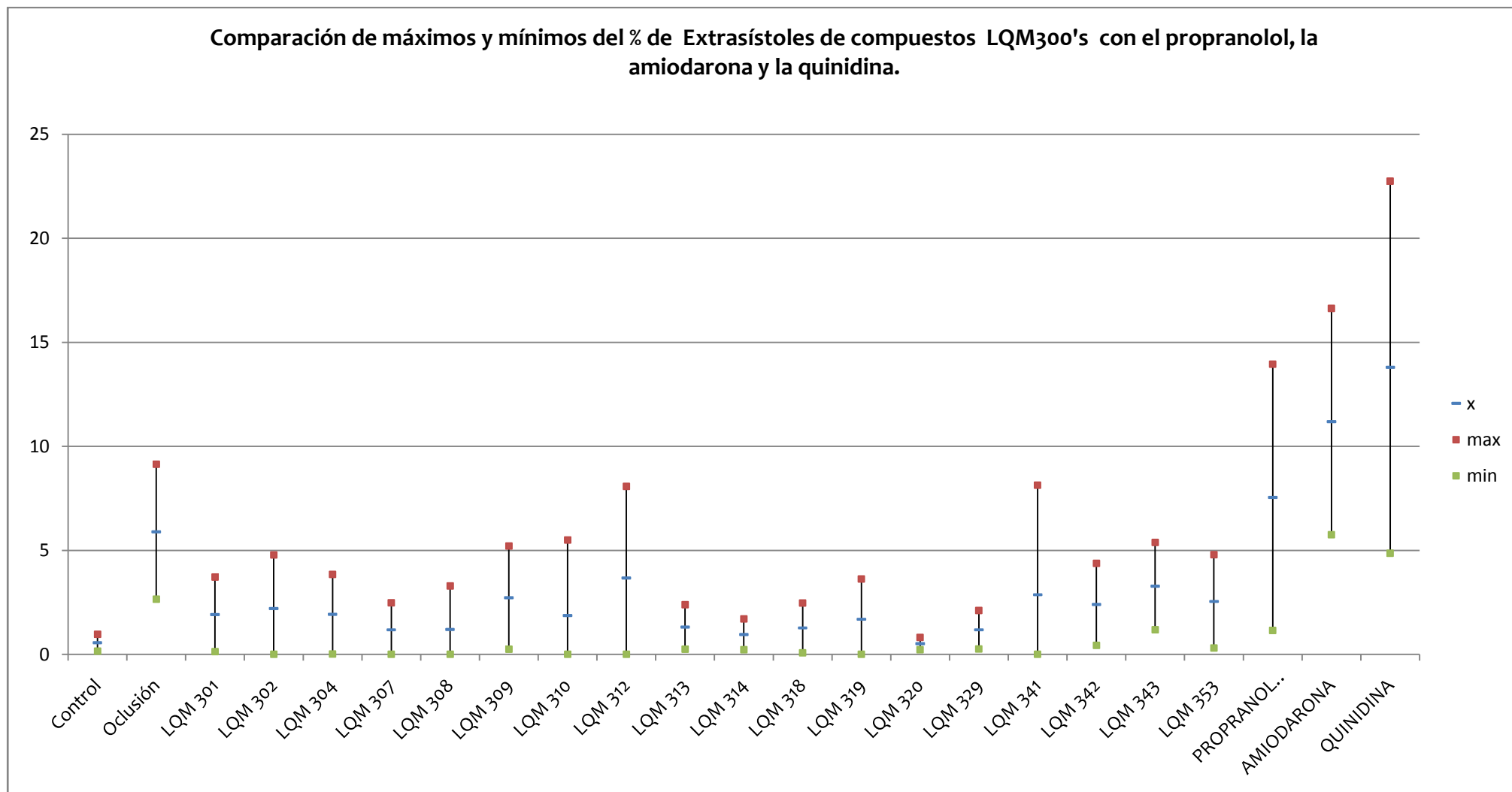


Gráfica 93. En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM320 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM320 redujo la incidencia significativamente de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo de Oclusión. Los valores son expresados como promedio (X) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

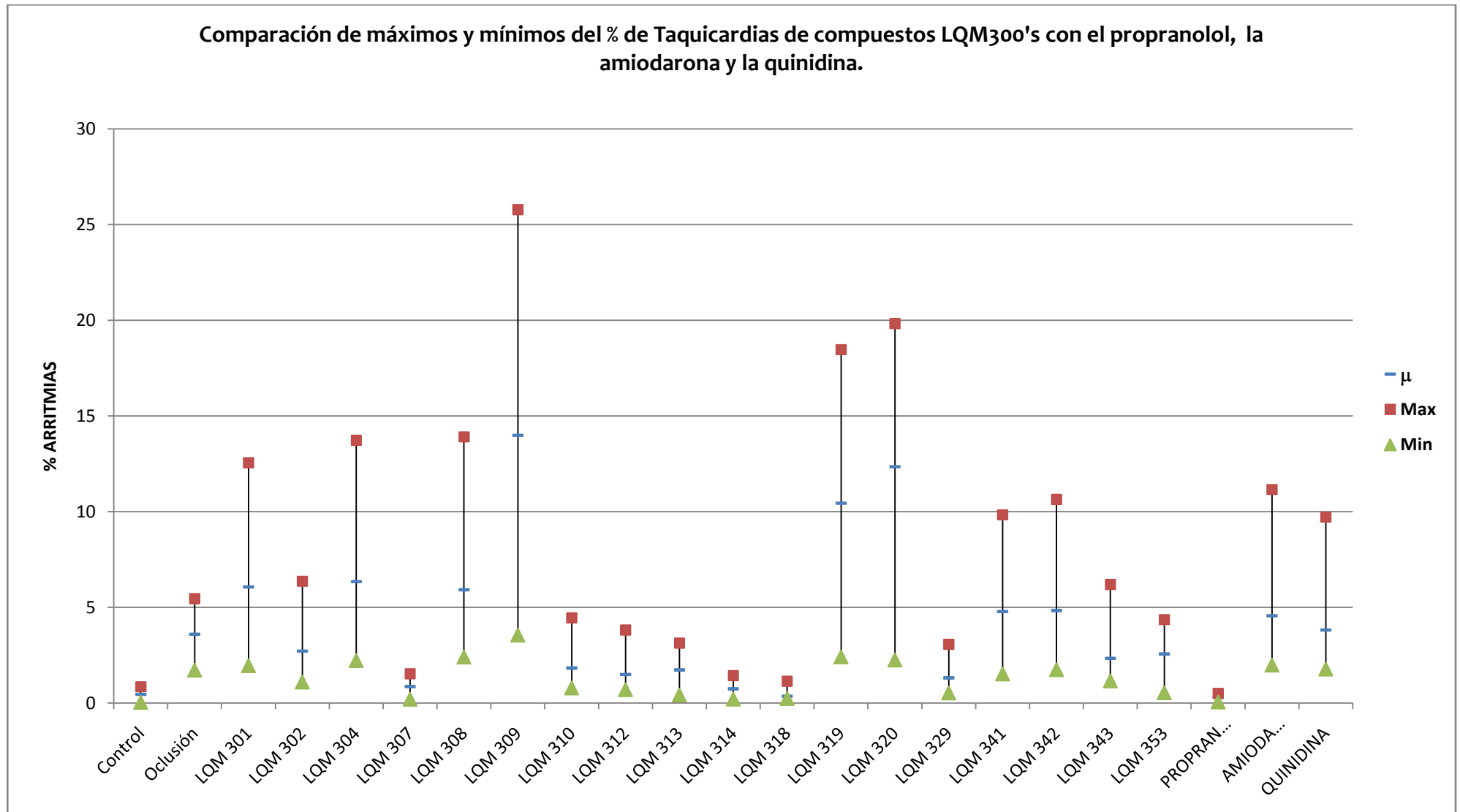


Gráfica 94. La gráfica muestra En la gráfica se presenta el porcentaje de fibrilaciones ventriculares en los grupos Control, Oclusión, Propranolol, Amiodarona, Quinidina y LQM319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto LQM319 redujo la incidencia significativamente de fibrilaciones ventriculares en comparación con el grupo de Oclusión. Los valores son expresados como promedio (\bar{X}) \pm Error Estándar (EE) y cuentan con un valor de T Student $p \geq 0.05$ % y con un 95 % de confianza.

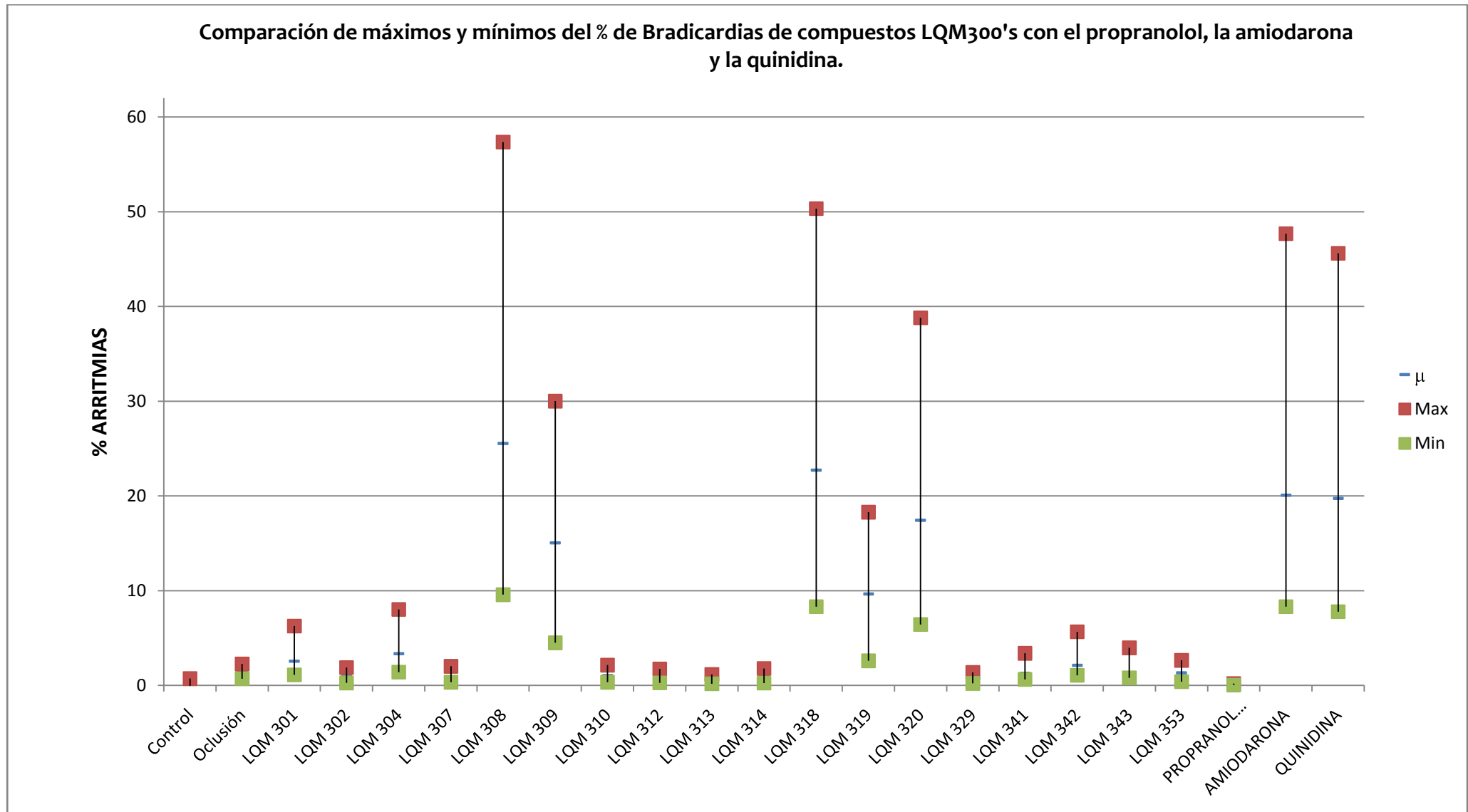
6.3. COMPARACIÓN DE MÁXIMOS Y MÍNIMOS DEL % DE ARRITMIAS.



Gráfica 95. En la gráfica se muestran los porcentajes máximos (■ rojo), mínimos (■ verde) y medias (- azul) de extrasístoles de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina. Se observa que todos los compuestos LQM300's presentan menor porcentaje de máximos y mínimos que los 3 fármacos comerciales, siendo el compuesto Ditiomorfolínico LQM320 quien muestra los valores menores.

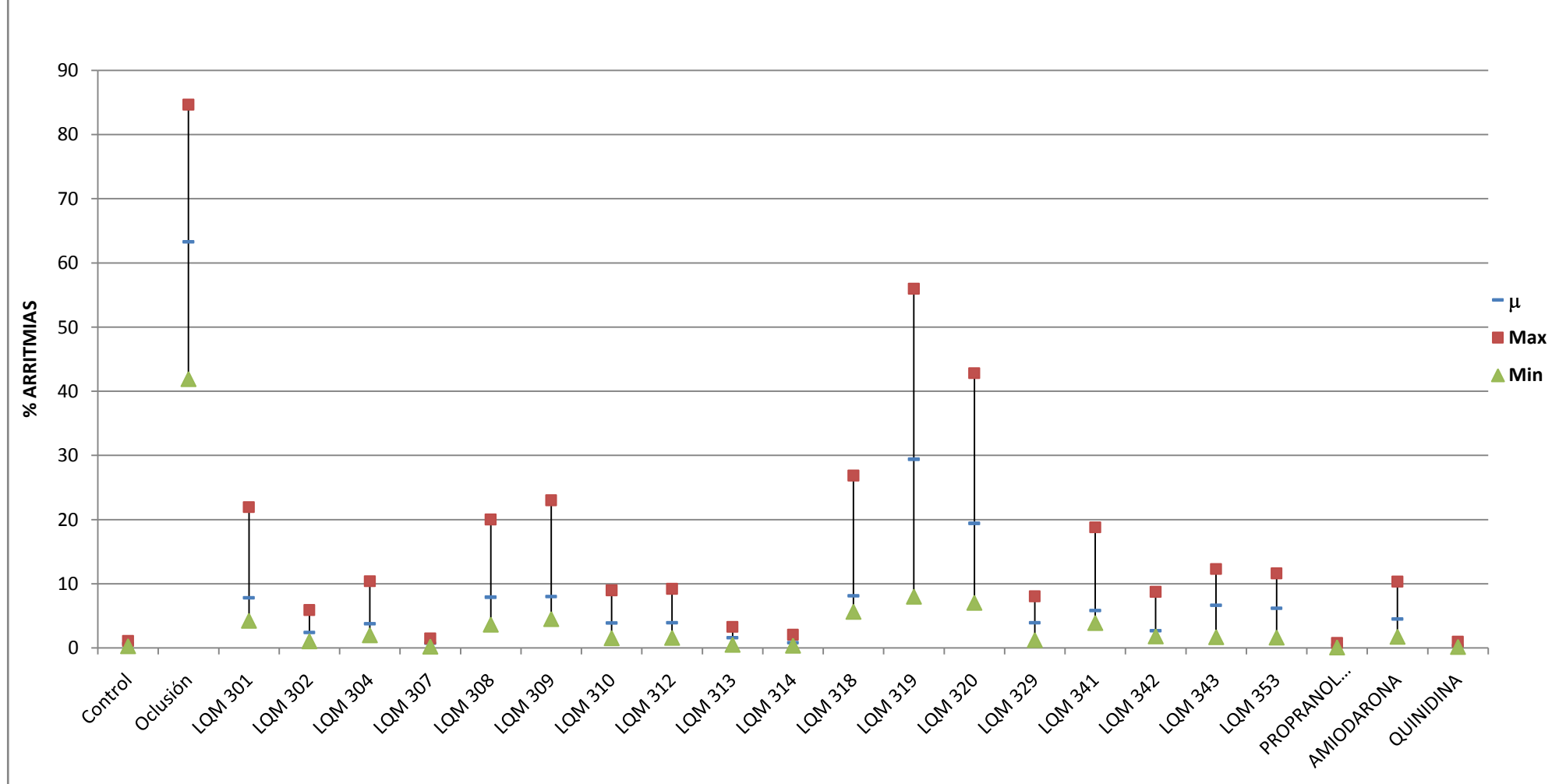


Gráfica 96. En la gráfica se muestran los porcentajes máximos (■ rojo), mínimos (■ verde) y medias (- azul) de taquicardias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina. Se observa que el propranolol presenta los valores más bajos seguido del compuesto Monotiomorfolínico LQM318.



Gráfica 97. En la gráfica se muestran los porcentajes máximos (■ rojo), mínimos (■ verde) y medias (- azul) de bradicardias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina. Se observa que el propranolol presenta los valores más bajos seguido de los compuestos Ditiomorfolínicos LQM329 y los Dimorfolínicos LQM313 y LQM312.

Comparación de máximos y mínimos del % de Fibrilaciones de compuestos LQM300's, con el propranolol, la amiodarona y la quinidina.



Gráfica 98. En la gráfica se muestran los porcentajes máximos (■ rojo), mínimos (■ verde) y medias (- azul) de fibrilaciones de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina. Se observa que la quinidina, el propranolol y los compuestos Dimorfolínicos LQM307 y LQM314 presenta los valores más bajos.

Tabla 1. Índice de mortalidad en porcentaje de las ratas administradas con los compuestos Propranolol, Amiodarona, Quinidina y compuestos LQM300's.

GRUPO	COMPUESTO	% MORTALIDAD
β bloqueador	PROPRANOLOL	0
Dimorfolínico	LQM302	0
Dimorfolínico	LQM307	0
Dimorfolínico	LQM313	0
Dimorfolínico	LQM314	0
Ditiomorfolínico	LQM329	0
Dimorfolínico	LQM342	0
Dimorfolínico	LQM309	18.75
Dimorfolínico	LQM301	20
Monomorfolínico	LQM304	20
Dimorfolínico	LQM310	20
Dimorfolínico	LQM312	20
Dimorfolínico	LQM341	20
Bloqueador de canales Na ⁺	QUINIDINA	26.666
Monotiomorfolínico	LQM318	28.58
Bloqueador de canales K ⁺	AMIODARONA	30
Ditiomorfolínico	LQM320	33.30
Monomorfolínico	LQM308	40
Ditiomorfolínico	LQM319	40
Dimorfolínico	LQM353	60
Ditiomorfolínico	LQM343	80

En la tabla 1 se presentan los índices de mortalidad de cada uno de los 3 fármacos analizados y los compuestos LQM300 de tipo monomorfolínicos, monotiomorfolínicos, dimorfolínicos, ditiomorfolínicos. Se observa que el Propranolol tiene un índice de mortalidad nulo lo que nos indica su eficacia como agente antiarrítmico. Los compuestos que presentaron un alto índice de mortalidad son los ditiomorfolínicos (LQM319, LQM320 Y LQM343), los dimorfolínicos (LQM353) y Monomorfolínico (LQM308). Por otro lado, aquellos que disminuyen el índice de mortalidad comparados con la Amiodarona y Quinidina son monomorfolínicos (LQM304), dimorfolínicos (LQM301, LQM309, LQM310, LQM312 y LQM341).

Siendo los dimorfolínicos LQM302, LQM307, LQM307, LQM314 Y LQM342 y ditiomorfolínicos (LQM329) los que presentan un índice nulo de mortalidad al igual que el Propranolol.

Se realizó el cálculo de máximos y mínimos para determinar qué compuestos y/o fármacos comerciales proporcionan un mayor efecto antiarrítmico en las arritmias post-infarto.

Tabla 2. Diferencias significativas entre compuesto LQM300's, Propranolol, Amiodarona y Quinidina con el grupo Oclusión en la Frecuencia Cardíaca y los 4 tipos de arritmias cardiacas.

Clasificación	Clave del compuesto	FRECUENCIA CARDIACA	TIPO DE ARRITMIA			
			EXTRASÍSTOLES	TAQUICARDIAS	BRADICARDIAS	FIBRILACIONES
Monomorfolínico	LQM304	Aumento no significativo	Disminución significativa	Aumento no significativo	Aumento no significativo	Disminución significativa
	LQM308	Aumento significativo	Disminución significativa	Aumento no significativo	Aumento no significativo	Disminución significativa
Dimorfolínico	LQM301	Aumento no significativo	Disminución significativa	Aumento no significativo	Aumento no significativo	Disminución significativa
	LQM302	Aumento no significativo	Disminución significativa	Disminución no significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa
	LQM307	Disminución no significativa	Disminución significativa	Disminución significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa
	LQM309	Aumento significativo	Disminución no significativa	Aumento significativo	Aumento significativo	Disminución significativa
	LQM310	Disminución no significativa	Disminución significativa	Disminución significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa
	LQM312	Disminución no significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa
	LQM313	Aumento no significativo	Disminución significativa	Disminución significativa	Disminución significativa	Disminución significativa
	LQM314	Disminución no significativa	Disminución significativa	Disminución significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa
	LQM341	Aumento no significativo	Disminución no significativa	Aumento no significativo	Disminución no significativa	Disminución significativa
	LQM342	Aumento no significativo	Disminución significativa	Aumento no significativo	Aumento no significativo	Disminución significativa
	LQM353	Disminución no significativa	Disminución significativa	Disminución no significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa
Monotiomorfolínico	LQM318	Aumento no significativo	Disminución significativa	Disminución significativa	Aumento no significativo	Disminución significativa
Ditiomorfolínico	LQM319	Aumento no significativo	Disminución no significativa	Aumento no significativo	Aumento significativo	Disminución significativa
	LQM320	Aumento no significativo	Disminución significativa	Aumento significativo	Aumento no significativo	Disminución significativa
	LQM329	Disminución no significativa	Disminución significativa	Aumento no significativo	Disminución significativa	Disminución significativa
	LQM343	Disminución no significativa	Aumento no significativo	Disminución no significativa	Disminución no significativa	Disminución significativa

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Sabemos que el sistema cardiovascular cumple con una función muy importante ya que proporciona la cantidad adecuada de oxígeno a través del flujo sanguíneo al organismo para que se puedan llevar a cabo todas las funciones vitales del ser humano. Cuando este sistema se ve alterado se rompe el equilibrio en las funciones que realiza y por lo tanto se ve afectada la salud del individuo. En la actualidad existen herramientas importantes para detectar las anomalías en el componente principal de este sistema que es el corazón, sus células y del sistema de conducción eléctrica y así llevar a cabo el registro de una función cardíaca, entre ellos uno muy importante es el ECG que es empleado para determinar alguna alteración en la frecuencia cardíaca y su registro proporciona información que es primordial para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cardíacas tales como las arritmias asociadas al infarto post-miocárdico, que es una de las patologías de mayor prevalencia a nivel mundial.^{7,19}

En los últimos años en México han fallecido miles de personas a causa de alguna enfermedad cardíaca, por lo que es importante considerar que dichas alteraciones pueden desencadenar una serie de eventos que ponen en riesgo la calidad e incluso la vida de una persona y pueden desatar en una muerte súbita o una crónica degeneración en el corazón entre otras.^{34, 35}

En nuestro país no existe una industria farmacéutica que se dedique a la investigación, desarrollo y/o manufactura de fármacos antiarrítmicos destinados específicamente para la sociedad mexicana ya que los que se encuentran en el mercado actualmente son de origen transnacional y por ello el costo de éstos medicamentos es elevado además de que no se garantiza una efectividad total con la población mexicana ya que los estudios y evaluaciones que se les realizan se valieron de pacientes de otras naciones con diferente idiosincrasia.

En México se llevan a cabo investigaciones en diferentes ramas de la ciencia para mejorar el tratamiento de las afecciones cardíacas. Una de las investigaciones que involucran el desarrollo y la manufactura de nuevos fármacos que proporcionen un mayor efecto antiarrítmico que los ya existentes en el mercado se llevan a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal donde se sintetizan nuevos compuestos con actividad antiarrítmica y se trabaja sobre la sustitución de región aromática de la Changrolina, dichos sustituyentes le confieren la actividad farmacológica. Estos compuestos sintetizados son probados en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio ubicado también en la Unidad de Postgrado de FESC donde se les realizan evaluaciones y pruebas farmacológicas fundamentales para comprobar el efecto esperado en el Sistema Cardiovascular.^{2, 3, 4}

La importancia de esta investigación que involucra la síntesis y el diseño de fármacos adecuados para la disminución de la mortalidad y el tratamiento de ésta afección radica precisamente en la mejora de la calidad de vida de la población mexicana, ofreciéndoles una alternativa que beneficie a su salud a precios relativamente bajos y con la seguridad de que el tratamiento será meramente efectivo ya que estará implicada la idiosincrasia de los individuos de por medio. Esto sin dejar de mencionar que la economía del país se vería favorecida al patentar alguno de estos fármacos ya que se recabarían recursos que no sólo servirán para continuar con su producción sino también para impulsar demás investigaciones.

La frecuencia cardíaca es el número de veces que el corazón late por minuto, cuando el corazón impulsa la sangre a través de las arterias estas se dilatan y se contraen con el flujo sanguíneo. Este parámetro es uno de los más importantes para obtener un prematuro diagnóstico de alguna enfermedad cardíaca u otras. En base a los resultados obtenidos el fármaco comercial Propranolol no sólo estabilizó sino también disminuyó el número de latidos por minuto, no siendo así para la amiodarona y la quinidina.^{8,10}

La mayoría de los compuestos LQM300's no presentan cambios en la frecuencia cardíaca; el compuesto Monomorfolínico (LQM304) exhibe una frecuencia cardíaca regular al igual que los Dimorfolínicos (LQM301, LQM302, LQM309, LQM313, LQM341 y LQM342) y los compuestos Monotiomorfolínicos (LQM318, LQM319 y LQM320) cabe mencionar que el Propranolol sí presenta una disminución significativa y un efecto estabilizador de la frecuencia cardíaca.

Cuando se da un infarto agudo al miocardio le prosigue una alta incidencia de extrasístoles durante las primeras horas, como se observa en los resultados los compuestos monomorfolínicos, monotiomorfolínicos, dimorfolínicos y Ditiomorfolínicos resultaron estadísticamente ser más eficaces que los tres fármacos comerciales propranolol, amiodarona y quinidina ya que en la prueba de comparación de medias (en los cuales se calculan los porcentajes máximos y mínimos de arritmias) estos fármacos comerciales exhiben una mayor porcentaje de arritmias llegando al 22.744% por parte de la quinidina mientras que los compuesto LQM300's mostraron un porcentaje máximo de 8.124% que proporcionó el LQM341. De los compuestos sintetizados en la FESC los ditiomorfolínicos LQM320 y LQM329, dimorfolínicos LQM313 y LQM314 y monotiomorfolínico LQM318 presentaron mayor efectividad para extrasístoles ventriculares.¹³

Además en el infarto agudo al miocardio se presenta el evento de la taquicardia ventricular y se recurre comúnmente a la amiodarona y el propranolol para su tratamiento. En base a nuestros resultados el β -bloqueador adrenérgico, propranolol, resultó ser uno de los fármacos más eficaces para este tipo de arritmia al presentar un porcentaje máximo del 0.501%, también los compuestos monotiomorfolínicos LQM318, dimorfolínicos LQM314 Y LQM307 y ditiomorfolínico LQM329 que mostraron una tendencia semejante al propranolol mostrando un porcentaje máximo de taquicardias de 1.142%, 1.428%, 1.531 % y 3.072 % respectivamente por lo que posiblemente puedan ser antagonistas β -adrenérgicos y que compitan con los neurotransmisores adrenérgicos (adrenalina y noradrenalina) para llegar al receptor del Simpático y la neuroestimulación simpática se vea retardada y por lo tanto no haya contracción en el músculo estriado cardíaco de manera que tienda a disminuir la frecuencia cardíaca bloqueando la acción cardiotóxica de las catecolaminas cuando se encuentran presentes en cantidades mayores a los valores de referencia.^{13,17}

La bradicardia es la arritmia más frecuente en un periodo post infarto agudo al miocardio, el propranolol es el fármaco antiarrítmico indicado para este tipo de afecciones ya que tiende a proteger a los miocitos cardíacos del efecto cardiotóxico que ejercen las catecolaminas cuando se encuentran presentes en valores mayores a los de referencia; el compuesto Ditiomorfolínico LQM329 presentó una eficacia semejante a la del propranolol ya que sus porcentajes máximos resultaron ser de 1.373% y 0% respectivamente y es probable que siga el mismo mecanismo de acción, disminuyendo así el gasto cardíaco con independencia de la disminución o aumento de la frecuencia cardíaca. La amiodarona y la quinidina están contraindicados para el tratamiento de las bradicardias ya que la primera tiende a disminuir la frecuencia cardíaca y la segunda prolonga el periodo refractario especialmente si las dosis son elevadas por ello en los resultados se observa una alta incidencia de éste tipo de arritmia, lo mismo ocurre con los compuestos monomorfolínicos

LQM308 y monotiormorfólico LQM318 quienes presentan valores de porcentaje máximos de bradicardia de 57.357% y 50.326% respectivamente siendo ligeramente mayores que los valores máximos calculados para los porcentajes de bradicardia con la amiodarona y la quinidina.^{25, 27}

La fibrilación es una alteración muy frecuente en el postinfarto agudo del miocardio y es considerada la arritmia más peligrosa; la quinidina es el fármaco indicado para este tipo de arritmia y su efectividad se ve reflejada en los resultados obtenidos ya que presentan un menor porcentaje de esta alteración en el ritmo cardiaco presentando un porcentaje máximo de 0.955% al igual que el propranolol con un porcentaje máximo del 0.744; se puede decir que los compuestos LQM307, 314 y 313 mostraron un efecto semejante a dos de los fármacos comerciales (mostrando porcentajes máximos de fibrilaciones de 1.447%, 2.031% y 3.263% respectivamente) al propranolol que disminuye la velocidad de conducción eléctrica, la excitabilidad y la contractilidad del miocardio y a la quinidina que bloquea la entrada del ion Na⁺ a través de los canales rápidos de Na⁺ de las membranas del músculo cardiaco y/o compiten con los neurotransmisores adrenérgicos aumentando el período refractario y la duración del potencial de acción suprimiendo así la fibrilación.²⁸

Como se puede observar en las gráficas y las tablas el propranolol resultó ser significativamente eficaz contra la taquicardia, la bradicardia y las fibrilaciones, si bien es un fármaco antihipertensivo también muestra un alto efecto antiarrítmico debido a su capacidad de disminución y estabilización de la frecuencia cardiaca.

Existen compuestos de la serie LQM300's que además de mostrar un efecto antiarrítmico para las extrasístoles, taquicardias, bradicardias y fibrilaciones ventriculares también mostraron una disminución en la incidencia de mortalidad como el Monotiormorfólico LQM318 y siendo nulo este porcentaje para los compuestos Dimorfólicos LQM307, LQM313 y LQM314 y el ditiormorfólico LQM329 al igual que el fármaco comercial propranolol. Otros compuestos de esta serie LQM300's que disminuyeron la incidencia de mortalidad a cero es el monomorfólico LQM302, dimorfólico LQM342. A excepción del LQM329 los compuestos ditiormorfólicos mostraron un mayor índice de mortalidad.

8. CONCLUSIONES

- Se aprendió y realizó la técnica de implantación subcutánea de electrodos de plata en rata Wistar mediante un modelo in vivo y se obtuvieron los registros electrocardiográficos.
- Los compuestos LQM300's del tipo Monomorfolínico, Dimorfolínicos, Monotiomorfolínico y Ditiomorfolínico fueron comparados con los fármacos comerciales propranolol ,amiodarona y quinidina, y presentaron un efecto mayor o semejante de estabilización de la frecuencia cardiaca que la amiodarona y la quinidina, siendo menor su efecto contra el propranolol quien además de estabilizar disminuye el número de latidos por minutos.
- Se comparó el efecto antiarrítmico que producen los compuestos LQM300's (morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos) con el efecto antiarrítmico que proporcionan la quinidina, el propranolol y la amiodarona en las ratas Wistar a las que se les indujeron las arritmias y se determinó que el propranolol fue el mejor para disminuir el número de taquicardias, bradicardias y fibrilación.
- Se determinó que el compuesto Ditiomorfolínico LQM320 fue el que más disminuyó el porcentaje de extrasístoles ventriculares.
- Se determinó que el compuesto Monotiomorfolínico LQM318 ejerce un efecto semejante al propranolol quien redujo el porcentaje de arritmias significativamente en las taquicardias ventriculares.
- Se determinó que el compuesto Dimorfolínico LQM313 ejerce un efecto similar al propranolol el cual fue quien redujo más el porcentaje de bradicardias ventriculares.
- Se determinó que los compuestos Dimorfolínicos LQM307, LQM313 y LQM314 presentan un efecto antiarrítmico semejante al de la quinidina y el propranolol quienes fueron los que disminuyeron más el porcentaje de fibrilaciones ventriculares.
- Se analizaron estadísticamente (mediante Pruebas de T-Student, cálculos de máximos y mínimos) los resultados obtenidos de los electrocardiogramas y se determinó que los compuestos LQM300's presentaron mayor efectividad que los tres fármacos comerciales en las extrasístoles ventriculares, siendo los compuestos Dimorfolínicos LQM307, LQM313 Y LQM314, Ditiomorfolínico LQM329 y Monotiomorfolínico LQM318 los que presentaron una mayor eficacia para los 4 tipos de arritmias. A las dosis administradas ningún compuesto LQM300's tuvo un mayor efecto que el propranolol en bradicardias, taquicardias y fibrilaciones.

9. SUGERENCIAS

Los resultados obtenidos en esta investigación son de gran importancia ya que permiten continuar con estudios sobre mecanismos de acción y determinar si los compuestos LQM son capaces de bloquear los canales de Na^+ , K^+ y/o Ca^{2+} en miocitos cardíacos aislados a través de técnicas convencionales como *Patch clamp* (técnica electrofisiológica para medir corriente eléctrica que pasa a través de la membrana en un canal sencillo de una célula) así como realizar estudios para evaluar y determinar las dosis, los efectos secundarios, adversos, formas farmacéuticas, entre otros.

10. REFERENCIAS

1. 12° Congreso Nacional de Hipertensión Arterial, Cd. de México, 2004; V Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, Habana, 2004
2. VELAZQUEZ, A. (2007). Diseño asistido por computadora, síntesis y actividad antihipertensiva de derivados morfolínicos de fenol. Tesis de Doctorado para la obtención del título de Doctor en Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.
3. MENA, Y, SÁNCHEZ, A. (2010). Determinación del efecto vasodilatador de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y piperidínicos (LQM345) en aorta de rata hipertensa espontánea. Tesis de licenciatura para la obtención de licenciado en Químico Farmacéutico Biólogo, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.
4. FLORES, M. (2005). Efecto del LQM301, LQM304, LQM308, LQM310, LQM318, LQM319, LQM319, LQM320, LQM323 sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo P-R en rata anestesiada. Tesis de licenciatura para la obtención de título de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.
5. CORDOBA, G, RODRÍGUEZ, Z. (2010). Determinación del efecto de los compuestos Monomorfolínicos, Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos y Ditiomorfolínicos en arritmias post-infarto miocárdico. Tesis de licenciatura para la obtención de título de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.
6. AARONSON, P. (1999). El Sistema cardiovascular en esquemas, (pp. 34-37, 96-101.). Whashington: Ars Médica.
7. ALCOCER, L. (2002). El electrocardiograma. Barcelona: Ediciones Médicas Actualizadas.
8. BAINE, W, YU, W. WEIS, KA. (2001). Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders of arrhythmias. (pp 763-770). Rochville.
9. CASTELLANO, C., PÉREZ M.A. (2004). Electrocardiografía Clínica. (pp. 3'9-11). Madrid: Elsevier.

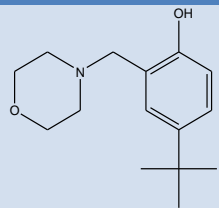
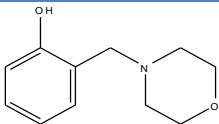
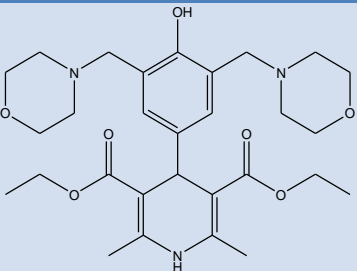
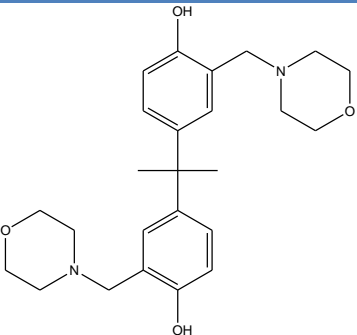
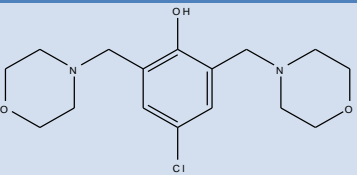
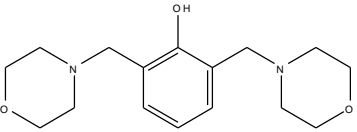
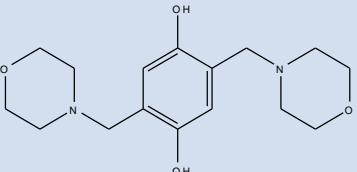
10. CHRISTINI, D., (1993). Mapping and control of complex cardiac arrhythmias. Philadelphia: Lea & Fetiger,
11. CONOLLY, S. (1999). Evidence based analysis of amiodarone efficacy safety circulation (pp 2025-2034). EUA
12. FAJURI, A. (1993). Trastornos del Ritmo Cardíaco. Enfermedades del Corazón, (p.p. 2-8). Madrid: Ed. Mediterráneo.
13. FLOREZ, J. (1997). Farmacología humana (pp. 649-669). Barcelona: Masson.
14. GADSBY, DC. (1980). Normal and anormal electrophysiology of cardiac cell . En Mendel MJ (ed). Cardiac arritmias: Therir mechanism, diagnosis and management. Philadelphia and Toronto. JB Lippincott Co.,- 55-82.
15. GARCÍA, I. (2002). Introducción a la electrocardiografía clínica. Ed. Aries, 2002. pp. 5-32.
16. GLASS, L. ZENG, W. (1996). Dynamics of cardiac arrhythmias. Physics Today 49 (Número 8, Parte 1), 40-45
17. GONZÁLEZ, J. (2001). Tutorial de electrocardiograma. Servicio de cardiología UCC. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago Compostella. España.
18. GOODMAN, A. (2008). Las bases de la farmacología de la terapéutica. México:Editorial. Mc Graw-Hill.
19. GUYTON, A. (1984). Fisiología médica. (pp. 595-612). México: Editorial Interamericana.
20. HARTZEMA, A. (1987). Annual Pharmacotherapy. Washington: PMA
21. JOSEPHSON, E. (2003). Clinical cardiac electrophysiology techniques and interpretation. Filadelfia: Wolters Kluwer
22. KALANT, H. (1996). Farmacología médica (pp. 459-476). México: Mc Graw-Hill.
23. KUMAR, Abbas. (2005). Patología estructural y funcional (pp. 584-588). Madrid: Elsevier.
24. LIONEL, O. (2001). Fármacos en Cardiología (pp. 274-341). México: Ed Oxford.
25. LITTER, (2003). Farmacología experimental y clínica (pp. 541-554, 683-769). México: El ateneo.
26. MATIZ, H. (1995). Arritmias (pp.1-42). Colombia: Maercel
27. OPIE, L. (1994). Antiarrhythmics agents. Drug of the heart (pp 207-246). Philadelphia: W.B Saunders.
28. PRIORI, S. (1995)..Cardiac arrhythmia mechanisms diagnosis and management (pp 951-963). Baltimore

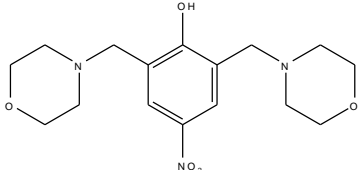
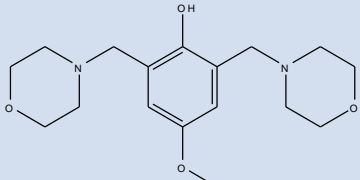
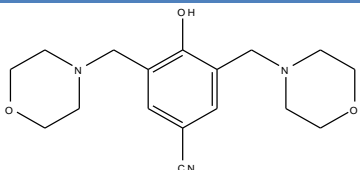
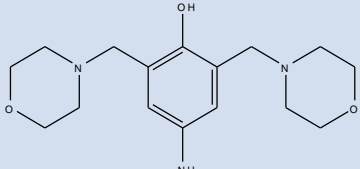
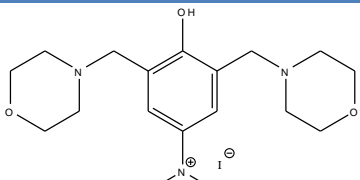
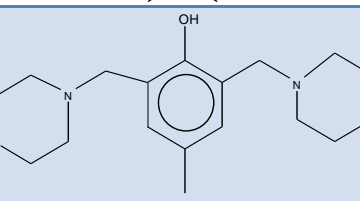
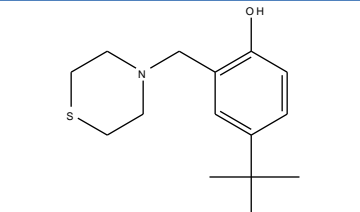
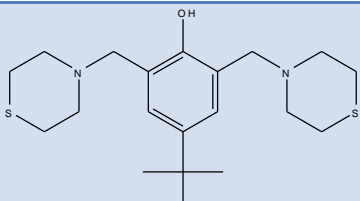
29. PRYSTOWSKY, E. (1994). *Cardiac arrhythmias an integrated approach for the Clinical*. New York: Mc Graw Hill.
30. ROSEN, M., HOFFMAN, BF. (1974). Electrophysiology and Pharmacology of cardiac arrhythmias. I Cellular electrophysiology of the mammalian heart. *Am Heart J.*; 88, 380-385.
31. TRAYANOVA, N. and EASON, J. (2002). Shock induced arrhythmogenesis in the myocardium (pp. 962-972). New York: Chaos.
32. VIRAG, N., JACQUEMET, C. HENRIQUEZ, S., ZOZOR O., BLANC, J.M., VESIN, E., PRUVOT and KAPPENBERGER, L., (2002). Study of atrial arrhythmias in a computer model based on MR images of human atria. *Chaos*. pp. 12, 767-778.
33. Federación Mundial del Corazón (2009). World Heart Day. A workplace that encourages healthy habits can reduce heart disease and stroke. Revisado el 10 de agosto de 2009, de: <http://www.world-heart-federation.org/what-we-do/world-heart-day/get-involved/about-workplace-wellness-programmes>
34. Organización Mundial de la Salud [OMS] (2009). El día mundial del corazón. Documento revisado el 5 de agosto de 2009 de http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_heart_day/es/index.html
35. REMINGTON, A., (2003) *Farmacología* (pp. 107-19). España. Panamericana

11. ANEXO

11.1 CLASIFICACIÓN DE COMPUESTOS LQM300'S

Tabla 3. Compuestos Sintetizados y Caracterizados con posible actividad cardiovascular.

CLASIFICACIÓN	CLAVE DEL COMPUESTO	NOMBRE QUÍMICO	ESTRUCTURA QUÍMICA
Monomorfolínico	LQM304	4-tert-butil-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM308	2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Dimorfolínico	LQM301	4-(4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,4-dietiléster del ácido dicarboxílico	
	LQM302	4-(2-(4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM307	4-cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM309	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM310	2,5-bis(morfolin-4-ilmetil)bencen-1,2-diol	

	LQM312	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	
	LQM313	4-metoxi-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM314	4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)benzonitrilo	
	LQM341	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-aminofenol	
	LQM342	Ioduro de 4-hidroxi-N,N-dimetil-3,5-bis(morfolinometil)benzenamonio	
	LQM353	4-amino-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Monotiomorfolínico	LQM318	4-tert-butil-2-(tioforfolin-4-ilmetil)fenol	
Ditiomorfolínico	LQM319	4-tert-butil-2,6-bis(tiomormolin-4-ilmetil)fenol	

	LQM320	4-(2-(4-hidroxi-3-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(tiomorfolin-(4-ilmetil)fenol	
	LQM329	1,4-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-bencen-2,3-diol	
	LQM343	2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	

11.2 FÓRMULAS PARA CÁLCULO DE MÁXIMOS Y MÍNIMOS

Fórmula 1. Para el cálculo de máximos:

$$\text{Máximos: } \mu + t_s * \left(\frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right)$$

Fórmula 2. Para el cálculo de mínimos:

$$\text{Mínimos: } \mu - t_s * \left(\frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right)$$

NOTACIONES:

μ : media poblacional

t_s : Valor de t de tablas

σ : Desviación estándar de la población

n : Población total

11.3 MEDIAS, MÁXIMOS Y MÍNIMOS DE LOS PORCENTAJES DE LOS 4 TIPOS DE ARRITMIAS

Tabla 4. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de extrasístoles.

12 EXTRASÍSTOLES

	LQM 301	LQM 302	LQM 304	LQM 307	LQM 308	LQM 309	LQM 310	LQM 312	LQM 313	LQM 314	LQM 318	LQM 319	LQM 320	LQM 329	LQM 341	LQM 342	LQM 343	LQM 353	PROP	AMIO	QUINI
μ	1,914	2,200	1,924	1,178	1,197	2,722	1,867	3,667	1,311	0,956	1,269	1,689	0,511	1,178	2,868	2,399	3,278	2,544	7,544	11,187	13,804
MÁX	3,705	4,771	3,838	2,468	3,280	5,198	5,488	8,073	2,377	1,694	2,466	3,619	0,807	2,098	8,124	4,373	5,380	4,785	13,942	16,623	22,744
MIN	0,124	0,000	0,011	0,000	0,000	0,247	0,000	0,000	0,245	0,217	0,072	0,000	0,215	0,258	0,000	0,425	1,176	0,304	1,146	5,752	4,863

Tabla 5. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de taquicardias.

13 TAQUICARDIAS VENTRICULARES

	LQM 301	LQM 302	LQM 304	LQM 307	LQM 308	LQM 309	LQM 310	LQM 312	LQM 313	LQM 314	LQM 318	LQM 319	LQM 320	LQM 329	LQM 341	LQM 342	LQM 343	LQM 353	PROP	AMIO	QUINI
μ	6,057	2,711	6,338	0,856	5,912	13,978	1,822	1,489	1,722	0,733	0,346	10,433	12,344	1,307	4,777	4,830	2,333	2,556	0,302	4,557	3,806
MÁX	12,551	6,365	13,725	1,531	13,907	25,783	4,453	3,819	3,135	1,428	1,142	18,464	19,826	3,072	9,834	10,639	6,196	4,360	0,501	11,154	9,714
MIN	1,955	1,100	2,223	0,203	2,406	3,553	0,792	0,701	0,425	0,209	0,240	2,417	2,252	0,531	1,522	1,748	1,162	0,543	0,060	1,985	1,778

Tabla 6. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de bradicardias.

14 BRADICARDIAS

	LQM 301	LQM 302	LQM 304	LQM 307	LQM 308	LQM 309	LQM 310	LQM 312	LQM 313	LQM 314	LQM 318	LQM 319	LQM 320	LQM 329	LQM 341	LQM 342	LQM 343	LQM 353	PROP	AMIO	QUINI
μ	2,559	1,022	3,339	0,922	25,538	15,056	1,033	0,800	0,589	0,967	22,716	9,656	17,433	0,657	1,273	2,116	1,300	1,333	0,066	20,064	19,73
MÁX	6,259	1,890	8,027	2,019	57,357	30,004	2,142	1,734	1,171	1,795	50,326	18,282	38,799	1,373	3,394	5,668	3,969	2,642	0,190	47,671	45,60
MIN	4,813	1,129	6,099	1,427	41,395	18,601	1,442	1,216	0,757	1,078	35,919	10,070	27,028	0,932	2,758	4,622	3,473	1,703	0	28,179	22,26

Tabla 7. Máximos, mínimos y medias de los compuestos LQM300's, el propranolol, la amiodarona y la quinidina del porcentaje de fibrilaciones.

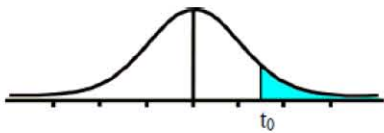
15 FIBRILACIONES VENTRICULARES

	LQM 301	LQM 302	LQM 304	LQM 307	LQM 308	LQM 309	LQM 310	LQM 312	LQM 313	LQM 314	LQM 318	LQM 319	LQM 320	LQM 329	LQM 341	LQM 342	LQM 343	LQM 353	PROPR A	AMIO	QUINI
μ	7,821	2,407	3,782	0,733	7,914	8,011	3,889	3,922	1,600	0,822	8,123	29,411	19,422	3,936	5,833	2,689	6,661	6,187	0,445	4,507	0,397
MA X	21,924	5,882	10,382	1,447	20,004	22,988	8,969	9,183	3,263	2,031	26,856	55,983	42,822	8,022	18,774	8,718	12,282	11,594	0,744	10,317	0,955
MIN	4,244	1,046	1,986	0,215	3,638	4,507	1,529	1,583	0,500	0,364	5,638	7,997	7,042	1,230	3,895	1,815	1,692	1,627	0,090	1,748	0,168

11.4. VALORES TEÓRICOS t-STUDENT

Tabla 8. Valores de t- Student.

Tabla t-Student



Grados de libertad	0.25	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005
1	1.0000	3.0777	6.3137	12.7062	31.8210	63.6559
2	0.8165	1.8856	2.9200	4.3027	6.9645	9.9250
3	0.7649	1.6377	2.3534	3.1824	4.5407	5.8408
4	0.7407	1.5332	2.1318	2.7765	3.7469	4.6041
5	0.7267	1.4759	2.0150	2.5706	3.3649	4.0321
6	0.7176	1.4398	1.9432	2.4469	3.1427	3.7074
7	0.7111	1.4149	1.8946	2.3646	2.9979	3.4995
8	0.7064	1.3968	1.8595	2.3060	2.8965	3.3554
9	0.7027	1.3830	1.8331	2.2622	2.8214	3.2498
10	0.6998	1.3722	1.8125	2.2281	2.7638	3.1693
11	0.6974	1.3634	1.7959	2.2010	2.7181	3.1058
12	0.6955	1.3562	1.7823	2.1788	2.6810	3.0545
13	0.6938	1.3502	1.7709	2.1604	2.6503	3.0123

11.5. PRUEBAS DE t-STUDENT

EXTRASISTOLES

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.089)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.503)

Group	N	Miss	Mean	S.D.	SEM
OCLU	9	0	5.893	4.29	1.406
PRO	9	0	7.544	8.324	2.775

Difference -1.651

t = -0.531 with 16 degrees of freedom. (P = 0.603)

95 percent confidence interval for difference of means: -8.245 to 4.943

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.603).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050

The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.428)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	4.60	2.675	8.310
AMIO	9	0	10.06	4.491	19.372

Mann-Whitney U Statistic= 59.000

T = 67.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.112)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.112)

t-test

Data source: Extrasístoles in prueba t extrasístoles

Normality Test: Passed (P = 0.297)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.122)

Group	N	Miss	Mean	Std Dev	SEM
OCLU	9	0	5.893	4.219	1.406
QUIN	9	0	10.096	9.786	3.262

Difference -4.202

t = -1.183 with 16 degrees of freedom. (P = 0.254)

95 percent confidence interval for difference of means: -11.733 to 3.328

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.254).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.087

The power of the performed test (0.087) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	4.600	2.675	8.31
301	9	0	1.440	0.000	4.878

Mann-Whitney U Statistic= 22.000

T = 104.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.110)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.110)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	4.600	2.675	8.310
308	9	0	0.110	0.000	0.665

Mann-Whitney U Statistic= 14.500

T = 111.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.024)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.024)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.083)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	4.600	2.675	8.310
308	9	0	0.110	0.000	0.665

Mann-Whitney U Statistic= 8.500

T = 117.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.005)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.005)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.053)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.262)

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	4.600	2.675	8.310
308	9	0	0.110	0.000	0.665

Difference 3.969

t = 2.431 with 16 degrees of freedom. (P = 0.027)

95 percent confidence interval for difference of means: 0.507 to 7.431

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.027).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.543

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	4.600	2.67	8.310
308	9	0	0.110	0.00	0.665

Mann-Whitney U Statistic= 9.000

T = 117.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.006)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.006)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	4.600	2.675	8.310
309	9	0	1.300	1.025	3.475

Mann-Whitney U Statistic= 15.000

T = 111.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.027)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.027)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	4.600	2.67	8.310
310	9	0	0.400	0.00	0.675

Mann-Whitney U Statistic= 9.000

T = 117.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.006)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.006)

t-test

Normality Test: Passed (P = 0.067)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.092)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	4.600	2.675	8.310
309	9	0	1.300	1.025	1.16

Difference 2.227

t = 0.938 with 16 degrees of freedom. (P = 0.362)

95 percent confidence interval for difference of means: -2.803 to 7.257

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.362).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050

The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.094)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Mis	Mean	25%	75%
OCU	9	0	4.600	2.675	8.310
314	9	0	1.100	0.000	1.950

Mann-Whitney U Statistic= 6.500

T = 119.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.003)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.003)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.103)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.064)

Group	N	Mis	Mean	25%	75%
OCU	9	0	5.893	4.219	1.406
318	9	0	1.269	1.557	0.519

Difference 4.624

t = 3.085 with 16 degrees of freedom. (P = 0.007)

95 percent confidence interval for difference of means: 1.446 to 7.803

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.007).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.793

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.063)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.135)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	5.893	4.219	1.406
319	9	0	1.689	2.511	0.837

Difference 4.204

t = 2.569 with 16 degrees of freedom. (P = 0.021)

95 percent confidence interval for difference of means: 0.735 to 7.674

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.021).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.602

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	4.600	2.675	8.310
320	9	0	0.400	0.275	0.700

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.100)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.299)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	5.893	4.219	1.406
329	9	0	0.581	1.033	0.344

Difference 5.312

t = 3.669 with 16 degrees of freedom. (P = 0.002)

95 percent confidence interval for difference of means: 2.243 to 8.382

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.002).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.926

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	5.893	4.219	1.406
343	9	0	3.278	2.734	0.911

Mann-Whitney U Statistic= 12.000

T = 114.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.012)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.012)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	5.893	4.219	1.406
343	9	0	3.278	2.734	1.58

Mann-Whitney U Statistic= 12.000

T = 114.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.012)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.012)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.579)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.385)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	5.893	4.219	1.406
343	9	0	3.278	2.734	0.911

Difference 2.616

t = 1.561 with 16 degrees of freedom. (P = 0.138)

95 percent confidence interval for difference of means: -0.937 to 6.169

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.138).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.192

The power of the performed test (0.192) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1

Normality Test: Passed (P = 0.169)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.375)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	5.893	4.219	1.406
343	9	0	3.278	2.734	0.911

Difference 3.349

t = 1.959 with 16 degrees of freedom. (P = 0.068)

95 percent confidence interval for difference of means: -0.275 to 6.973

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.068).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.341

FIBRILACIONES

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 3

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: Data 1 in Notebook 3

Grou	N	Mis	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.815	84.138
PROP	9	0	0.463	0.000	0.709

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 3

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: Data 1 in Notebook 3

Group	N	Miss	Mesn	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.81	84.138
AMI	9	0	0.411	0.000	7.305

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 3

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mesn	25%	75%
OCLU	9	0	76.77	30.81	84.138
QUINi	9	0	0.00	0.00	0.670

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Mis	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.815	84.138
301	9	0	1.440	0.000	4.878

Mann-Whitney U Statistic= 3.000

T = 123.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Miss	Maan	25%	75%
OCU	9	0	76.770	30.815	84.138
302	9	0	0.000	0.000	3.490

Mann-Whitney U Statistic= 0.000
T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	76.770	30.81	84.13
304	9	0	0.000	0.000	3.148

Mann-Whitney U Statistic= 1.000
T = 125.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	76.770	30.815	84.138
307	9	0	0.600	0.000	1.150

Mann-Whitney U Statistic= 0.000
T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Passed (P = 0.064)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.484)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	63.297	27.841	9.280
308	9	0	7.914	15.728	5.243

Difference 55.382
t = 5.196 with 16 degrees of freedom. (P = <0.001)

95 percent confidence interval for difference of means: 32.786 to 77.978

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.999

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Mis	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.81	84.138
309	9	0	0.000	0.00	6.100

Mann-Whitney U Statistic= 3.000

T = 123.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.815	84.138
310	9	0	1.300	0.000	4.475

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.815	84.13
312	9	0	0.000	0.000	6.00

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	76.77	30.815	84.13
310	9	0	1.300	0.000	4.475

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.815	84.138
314	9	0	0.000	0.000	1.225

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Grou	N	Miss	Median	25%	75%
OCL	9	0	76.770	30.815	84.138
318	9	0	0.000	0.000	0.000

Mann-Whitney U Statistic= 4.000

T = 122.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	76.770	30.815	84.138
319	9	0	1.700	0.000	66.925

Mann-Whitney U Statistic= 13.000

T = 113.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.017)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.017)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	76.77	30.815	84.138
320	9	0	0.000	0.000	44.85

Mann-Whitney U Statistic= 10.000

T = 116.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.007)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.007)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	76.770	30.815	84.138
329	9	0	1.000	0.000	7.438

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	76.770	30.815	84.138
342	9	0	0.000	0.000	0.150

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3

Group	N	Mis	Mean	25%	75%
OCU	9	0	76.770	30.815	84.138
341	9	0	0.000	0.000	0.450

Mann-Whitney U Statistic= 3.000

T = 123.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: FIBRILACIÓN in Notebook 3
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	76.770	30.815	84.1
353	9	0	2.600	0.000	12.75

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

TAQUICARDIAS

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
PROP	9	0	0.194	0.138	0.421

Mann-Whitney U Statistic= 0.000

T = 126.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)
 The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
AMIO	9	0	1.070	0.285	3.906

Mann-Whitney U Statistic= 21.000

T = 105.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.093)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.093)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Mis	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
QUIN	9	0	0.075	0.000	4.083

Mann-Whitney U Statistic= 24.000

T = 102.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.155)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.155)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
AMIO	9	0	1.070	0.285	3.906

Mann-Whitney U Statistic= 36.000

T = 90.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.722)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.722)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
302	9	0	0.000	0.000	3.475

Mann-Whitney U Statistic= 19.000

T = 107.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.061)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.061)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
304	9	0	0.000	0.000	16.227

Mann-Whitney U Statistic= 27.000

T = 99.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.246)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.246)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
302	9	0	0.000	0.000	3.475

Mann-Whitney U Statistic= 6.000

T = 120.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.003)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.003)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
308	9	0	0.000	0.000	8.878

Mann-Whitney U Statistic= 26.000

T = 100.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.211)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.211)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.330	2.107	4.020
309	9	0	9.200	3.025	22.625

Mann-Whitney U Statistic= 59.000

T = 67.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.112)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.112)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.330	2.107	4.020
310	9	0	0.500	0.000	1.750

Mann-Whitney U Statistic= 14.000

T = 112.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.021)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.021)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Median	25%	75%
OCLU	9	0	3.330	2.107	4.020
312	9	0	0.000	0.000	2.050

Mann-Whitney U Statistic= 12.000

T = 114.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.012)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.012)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Passed (P = 0.394)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.827)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.588	2.428	0.809
313	9	0	1.722	1.838	0.613

Difference 1.866

t = 1.838 with 16 degrees of freedom. (P = 0.085)
95 percent confidence interval for difference of means: -0.286 to 4.017
The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.085).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.292

The power of the performed test (0.292) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Passed (P = 0.093)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.818)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.588	2.428	0.809
314	9	0	0.733	0.904	0.301

Difference 2.854

t = 3.305 with 16 degrees of freedom. (P = 0.004)

95 percent confidence interval for difference of means: 1.023 to 4.686

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.004).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.854

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
318	9	0	0.000	0.000	0.000

Mann-Whitney U Statistic= 4.000

T = 122.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = <0.001)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Passed (P = 0.137)
Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.588	2.428	0.809
314	9	0	0.733	0.904	0.301

Mann-Whitney U Statistic= 51.000

T = 75.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.377)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.377)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Passed (P = 0.064)
Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	3.330	2.107	4.020
320	9	0	11.400	1.550	21.125

Mann-Whitney U Statistic= 55.000

T = 71.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.216)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling

variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.216)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Passed (P = 0.064)
Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.330	2.107	4.020
320	9	0	11.400	1.550	21.125

Mann-Whitney U Statistic= 55.000

T = 71.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.216)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.216)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.330	2.107	4.020
341	9	0	0.000	0.000	11.275

Mann-Whitney U Statistic= 31.000

T = 95.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.422)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.422)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.330	2.107	4.020
342	9	0	0.000	0.000	11.857

Mann-Whitney U Statistic= 27.000

T = 99.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.242)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.242)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.330	2.107	4.020
343	9	0	0.900	0.000	1.475

Mann-Whitney U Statistic= 12.000

T = 114.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.013)
 The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.013)

t-test

Data source: TAQUICARDIAS in Notebook 2
Normality Test: Passed (P = 0.349)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.735)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	3.588	2.428	0.809
353	9	0	2.556	2.347	0.782

Difference 1.032

t = 0.917 with 16 degrees of freedom. (P = 0.373)

95 percent confidence interval for difference of means: -1.354 to 3.419

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.373).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050
The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

BRADICARDIAS

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: Data 1 in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	1.220	0.743	2.525
PROP	9	0	0.000	0.000	0.026

Mann-Whitney U Statistic= 5.500
T = 120.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.001)
The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance;

there is a statistically significant difference (P = 0.001)

t-test

Data source: Data 1 in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	1.220	0.743	2.525
AMIO	9	0	2.149	0.000	23.860

Mann-Whitney U Statistic= 46.500

T = 79.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.625)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.625)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	1.220	0.743	2.525
QUINI	9	0	0.303	0.00	34.480

Mann-Whitney U Statistic= 39.000
T = 87.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.929)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Mis	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
301	9	0	0.000	0.000	3.625

Mann-Whitney U Statistic= 29.500

T = 96.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.345)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.345)

t-test

Normality Test: Passed (P = 0.467)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.573)

Group	N	Miss	Mean	25%	SEM
OCU	9	0	1.483	1.008	0.336
302	9	0	1.022	1.129	0.376

Difference 0.461

t = 0.914 with 16 degrees of freedom. (P = 0.374)

95 percent confidence interval for difference of means: -0.608 to 1.530
The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.374).
Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050
The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: BRADICARDIA in Notebook

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
301	9	0	0.000	0.000	3.625

Mann-Whitney U Statistic= 34.000

T = 92.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.592)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.592)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Passed (P = 0.067)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.070)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.483	1.008	0.336
307	9	0	0.922	1.427	0.476

Difference 0.561

t = 0.963 with 16 degrees of freedom. (P = 0.350)
95 percent confidence interval for difference of means: -0.673 to 1.796
The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.350).
Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050
The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
308	9	0	7.440	0.000	38.20
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525

Mann-Whitney U Statistic= 34.000

T = 92.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.592)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.592)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
309	9	0	3.300	0.600	30.02

Mann-Whitney U Statistic= 54.500

T = 71.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.233)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility

that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.233)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Passed (P = 0.138)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.477)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.483	1.008	0.336
310	9	0	1.033	1.442	0.481

Difference 0.450
 t = 0.767 with 16 degrees of freedom. (P = 0.454)
 95 percent confidence interval for difference of means: -0.793 to 1.693

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.454).
 Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050
 The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
312	9	0	0.000	0.000	1.800

Mann-Whitney U Statistic= 24.500

T = 101.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.163)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility

that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.163)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Passed (P = 0.085)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.229)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	1.483	1.008	0.336
313	9	0	0.589	0.757	0.252

Difference 0.894

t = 2.129 with 16 degrees of freedom. (P = 0.049)
 95 percent confidence interval for difference of means: 0.00365 to 1.785
 The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = 0.049).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.412

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Passed (P = 0.413)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.691)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	1.483	1.008	0.336
314	9	0	0.967	1.078	0.359

Difference 0.517

t = 1.050 with 16 degrees of freedom. (P = 0.309)
 95 percent confidence interval for difference of means: -0.526 to 1.560
 The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.309).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.058
 The power of the performed test (0.058) is below the desired power of 0.800.

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	1.220	0.743	2.525
318	9	0	0.000	0.000	37.250

Mann-Whitney U Statistic= 38.500

T = 87.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.893)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.893)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
 Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Missi	Mean	25%	75%
OCLU	9	0	1.220	0.743	2.525
319	9	0	4.300	0.000	22.325

Mann-Whitney U Statistic= 55.500

T = 70.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.198)
 The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.198)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test
Data source: BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
320	9	0	7.700	2.175	19.625

Mann-Whitney U Statistic= 63.000

T = 63.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.052)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.052)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Passed (P = 0.053)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.692)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.483	1.008	0.336
329	9	0	0.657	0.932	0.311

Difference 0.827

t = 1.806 with 16 degrees of freedom. (P = 0.090)
95 percent confidence interval for difference of means: -0.144 to 1.797
The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.090).
Power of performed test with alpha = 0.050: 0.280

The power of the performed test (0.280) is below the desired power of 0.800.
Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun
Mann-Whitney Rank Sum Test

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
341	9	0	0.000	0.000	1.183

Mann-Whitney U Statistic= 21.000

T = 105.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.084)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.084)

t-test

Data source: BRADICARDIA in Notebook 1
Normality Test: Failed (P < 0.050)
Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
342	9	0	0.000	0.000	1.525

Mann-Whitney U Statistic= 22.000

T = 104.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.102)
The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.102)

t-test**Data source:** BRADICARDIA in Notebook 1**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test**Data source:** BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
343	9	0	0.000	0.000	0.300

Mann-Whitney U Statistic= 16.000

T = 110.000 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.027)

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.027)

t-test**Data source:** BRADICARDIA in Notebook 1**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, Rank Sum Test begun

Mann-Whitney Rank Sum Test**Data source:** BRADICARDIA in Notebook 1

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	9	0	1.220	0.743	2.525
353	9	0	0.600	0.000	2.000

Mann-Whitney U Statistic= 31.500

T = 94.500 n(small)= 9 n(big)= 9 (P = 0.450)

The difference in the median values between the two groups is not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.450)

FRECUENCIA CARDIACA**t-test****Data source:** Oclusión-Propranolol**Normality Test:** Failed (P < 0.050)**Equal Variance Test:** Failed (P < 0.050)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	16	0	362.06	49.30	12.326
PROPRA	16	0	281.62	4.631	1.158

Difference 80.438

t = 6.497 with 30 degrees of freedom. (P = <0.001)

95 percent confidence interval for difference of means: 55.154 to 105.721

The difference in the mean values of the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference between the input groups (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

t-test**Data source:** Oclusión-Amiodarona**Normality Test:** Passed (P = 0.087)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0.403)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCU	16	0	362.0	49.3	12.326
AMIO	16	0	389.7	33.52	8.381

Difference -27.722

t = -1.860 with 30 degrees of freedom. (P = 0.073)

95 percent confidence interval for difference of means: -58.162 to 2.719

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.073).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.314
 The power of the performed test (0.314) is below the desired power of 0.800.

The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

t-test

Data source: Oclusión-Quinidina

Normality Test: Passed (P = 0.110)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.424)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	16	0	362.0	49.3	12.326
QUINI	16	0	361.58	34.0	8.512

Difference 0.479
 t = 0.0320 with 30 degrees of freedom. (P = 0.975)
 95 percent confidence interval for difference of means: -30.112 to 31.070

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.975).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050

The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.
 Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

t-test

Data source: Oclusión-Control

Normality Test: Passed (P = 0.110)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.424)

Group	N	Miss	Mean	25%	75%
OCLU	16	0	367.5	325.0	387.50
QUINI	16	0	361.583	310.4	360.0

Difference 0.479
 t = 0.0320 with 30 degrees of freedom. (P = 0.975)
 95 percent confidence interval for difference of means: -30.112 to 31.070

The difference in the median values between the two groups is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.027)

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050