



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

EFFECTO DEL LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310,
LQM-318, LQM-319, LQM-320, Y LQM-323 SOBRE LA
FRECUENCIA CARDIACA Y EL INTERVALO P-R EN RATA
ANESTESIADA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

JAZMIN FLORES MONROY

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



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Jazmin Flores

Morera

FECHA: 20/Sept/05

FIRMA: [Signature]



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

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

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

Efecto del LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320,

Y LQM-323 sobre la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R en rata anestesiada.

que presenta la pasante: Jazmín Flores Monroy

con número de cuenta: 09834461-3 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

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

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Agosto de 2005

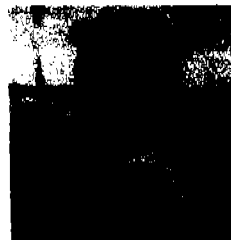
| | | |
|------------------|---|--|
| PRESIDENTE | <u>Dr. Ricardo V. Santiago Díaz</u> | |
| VOCAL | <u>Dra. Luisa Martínez Aguilar</u> | |
| SECRETARIO | <u>QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda</u> | |
| PRIMER SUPLENTE | <u>MC. Marina L. Morales Galicia</u> | |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>MC. Lidia Rangel Trujano</u> | |

Dios porque me imaginaste y por eso existo, porque en la arena he dejado mi arca
y junto a ti buscaré otro mar.



A mi madre que aunque ya no puedo ver ni tocar la
sigo adorando con todo mi corazón porque gracias a ti
hermosa estoy aquí luchando por lo que quiero para
encontrarte del otro lado y eso es un aliciente en mi
vida.

A mi gordo precioso por ser mi apoyo más grande, por
haberte quedado siempre a nuestro lado, por hacerme reír,
comprenderme y aconsejarme.
Por ser el mejor padre del mundo, por ser mi héroe y mi
inspiración.



A maní porque has sido mi compañero de la vida en las
buenas, en las malas y en las peores, por ser mi consuelo en
los tiempos difíciles, por ser mi amigo más que un hermano.

A ti mi corazón porque ahora eres mi motor, mi
presente y mi futuro. Porque sin tu apoyo en estos
últimos años todo hubiese sido más difícil, por
aguantar mis arranques y sobre todo por traer
felicidad y luz a mi vida que ya estaba un poco
apagada.

Por hacer que mi corazón lata, desear bailar y reír
cada vez que te veo.



A la Dra. Luisa por su apoyo y comprensión dentro y fuera del
laboratorio. Por ofrecermme su confianza y amistad.

Por haberme mostrado el mundo tan grande y bello de la
Investigación.



CONTENIDO

| | |
|---|-------------|
| Índice de figuras | IV |
| Índice de tablas | VI |
| Índice de graficas | VII |
| Abreviaturas | VIII |
| 1.0 INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2.0 OBJETIVO GENERAL | 3 |
| 2.1 Objetivos particulares | 3 |
| 3.0 HIPÓTESIS | 4 |
| 4.0 ANTECEDENTES | |
| 4.1 Desarrollo de nuevos fármacos | 5 |
| 4.2 Conceptos generales de la electrofisiología cardiaca | 9 |
| 4.2.1 Corrientes iónicas | 10 |
| 4.2.2 Fibras rápidas | 14 |
| 4.2.3 Fibras lentas | 14 |
| 4.2.4 Periodos refractarios de las fibras cardiacas | 15 |
| 4.2.5 Sistema de conducción eléctrica del corazón | 17 |
| 4.3 Electrocardiograma | 19 |
| 4.3.1 Ondas segmentos e intervalos más importantes del electrocardiograma | 21 |
| 4.3.2 Características del papel | 23 |
| 4.4 Arritmias cardiacas | 24 |
| 4.4.1 Incidencia de las arritmias | 29 |



| | |
|---|-----------|
| 4.4.2 Principales arritmias cardiacas | 30 |
| 4.5 Farmacología de las arritmias cardiacas | 32 |
| 4.5.1 Clasificación de los antiarrítmicos | 33 |
| 4.5.2 Antiarrítmicos β - bloqueadores | 36 |
| 4.6 Propranolol | 38 |
| 4.7 Modelos experimentales | |
| 4.7.1 Arritmias inducidas por oclusión coronaria en rata anestesiada | 40 |
| 4.7.2 Arritmias inducidas por oclusión coronaria en rata sin anestesia | 41 |
| 5.0 Material y métodos | |
| 5.1 Preparación de las soluciones | 45 |
| 5.2 Metodología | 46 |
| 5.2.1 Determinación del electrocardiograma basal en rata anestesiada | 46 |
| 5.2.2 Determinación de la curva dosis- efecto al propranolol y a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 | 47 |
| 5.3 Análisis estadístico | 47 |
| 6.0 RESULTADOS | 48 |



| | | |
|-------------|---|-----------|
| 6.1 | Determinación de la curva dosis-efecto | |
| | a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 Y LQM-323 | |
| | sobre la frecuencia cardíaca | 48 |
| 6.2 | Determinación de la curva dosis-efecto | |
| | a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 Y LQM-323 | |
| | sobre el intervalo P-R | 52 |
| 7.0 | ANÁLISIS DE RESULTADOS | 57 |
| 8.0 | CONCLUSIONES | 61 |
| 9.0 | COMENTARIO | 62 |
| 10.0 | REFERENCIAS | 63 |
| | ANEXO I | 67 |
| | ANEXO II | 69 |

**Índice de figuras**

| | |
|--|-----------|
| FIG 1. Potenciales de acción de las células ventriculares | 12 |
| Fig 2. Potencial de acción de fibras rápidas y fibras lentas | 13 |
| Fig 3. Periodos refractarios de las fibras cardiacas | 15 |
| Fig 4. Sistema de conducción del corazón | 17 |
| Fig 5. Electrocardiograma. | 19 |
| Fig 6. Ondas, segmentos e intervalos del electrocardiograma. | 21 |
| Fig 7. Intervalo P-R | 21 |
| Fig 8. Complejo QRS | 22 |
| Fig 9. Tiempo de deflexión intrínsecoide del complejo QRS | 22 |
| Fig10. Características del papel utilizado en electrocardiografía. | 23 |
| Fig 11. Fisiopatología de la reentrada | 26 |
| Fig 12. Mecanismo de reentrada postulado en las TPSV en el nódulo auriculoventricular. | 27 |
| Fig 13. Mecanismo de automatismo activado o postpotenciales | 29 |
| Fig 14. Mecanismo de acción de los fármacos antiarrítmicos | 35 |
| Fig 15. Estructura química del propranolol | 38 |
| Fig 16. Medición del intervalo P-R | 47 |
| Fig 17. Curva Dosis-Efecto a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308 Y LQM-310 sobre frecuencia cardiaca e intervalo P-R | 49 |



| | |
|---|-----------|
| Fig 18. Curva Dosis-Efecto a los compuestos LQM-318, LQM-319, LQM-320 Y LQM-323 sobre frecuencia cardiaca | 50 |
| Fig 19. Curva Dosis-Efecto a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308 Y LQM-310 sobre intervalo P-R | 54 |
| Fig 20. Curva Dosis-Efecto a los compuestos LQM-318, LQM-319, LQM-320 Y LQM-323 sobre intervalo P-R | 55 |

**Índice de tablas**

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| Tabla 1. | Clasificación de la actividad de los antiarrítmicos | 35 |
| Tabla 2. | Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre el intervalo P-R del electrocardiograma | 59 |
| Tabla 2. | Aumento sobre intervalo P-R de los compuestos LQM-301, LQM- 304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 LQM-323 y propranolol. | 59 |



Índice de graficas

| | |
|---|-----------|
| Grafica 1. Curvas Dosis - % de Efecto sobre la frecuencia cardíaca a los COMPUESTOS LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 , LQM-323 y propranolol | 51 |
| Grafica 2. Curvas Dosis - % de Efecto sobre el Intervalo P-R a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 , LQM-323 y propranolol | 56 |

**Abreviaturas**

| | |
|------------------|--|
| AC | Antes de Cristo |
| FDA | Food and Drug Administration |
| ECG | Electrocardiograma |
| FC | Frecuencia Cardiaca |
| Na ⁺ | Ión Sodio |
| K ⁺ | Ión Potasio |
| Ca ⁺⁺ | Ión Calcio |
| Cl ⁻ | Ión Cloro |
| Ej. | Ejemplo |
| VR | Brazo derecho |
| VL | Brazo Izquierdo |
| VF | Pierna Izquierda |
| TPSV | Taquicardias paroxísticas supraventriculares |
| IAM | Infarto Agudo al Miocardio |
| i.p | Intraperitoneal |
| i.m. | Intramuscular |
| ANOVA | Análisis de Varianza |
| H ₀ | Hipótesis nula |
| H _a | Hipótesis alternativa |



| | |
|-------------|------------------------------------|
| F_{exp} | Valor de F obtenido en experimento |
| F_{tab} | Valor de F obtenido de tablas |
| EE | Error Estándar |
| gl | grados de libertad |
| latidos/min | Latidos por minuto |



1.0 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos antiarrítmicos se ha convertido en un reto mayor desde la publicación de los resultados del "Cardiac Arrhythmia Supression Trial" en 1989²². Éste fue el primer estudio diseñado para demostrar que los fármacos antiarrítmicos de la clase I disminuyen la mortalidad al compararlos con un placebo en pacientes con infarto al miocardio y arritmias ventriculares. En el estudio se esperaba que este tipo de fármacos suprimiera las extrasístoles ventriculares, pero se observó un aumento en la mortalidad al utilizar fármacos antiarrítmicos^{23,24}.

Los resultados del estudio afectaron en el desarrollo de fármacos antiarrítmicos en dos formas. Primero, la búsqueda de más fármacos con actividad antiarrítmica y segundo la necesidad de probar la seguridad de éstos fármacos en estudios a largo plazo comparándolos con placebo en pacientes con patologías cardiacas y disfunción sistólica del ventrículo derecho^{26,28}.

En la actualidad del 30 al 60% de antiarrítmicos existentes son moderadamente efectivos, sólo algunos son seguros para prescripción de ataque cardiaco y en el caso de los más efectivos se corre el riesgo de toxicidad de órganos vitales²⁷.

Por lo tanto, es importante la búsqueda de nuevos principios activos que mejoren la calidad de vida de las personas así como la utilización de pruebas farmacológicas que avalen que éstos poseen actividad terapéutica y que además los efectos adversos son menores que los beneficios.

En el presente trabajo se evalúa la actividad antiarrítmica de los compuestos sintéticos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 diseñados en la Unidad de Postgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en el Laboratorio de Química Medicinal y Teórica.



Para evaluar el efecto y eficacia de estos compuestos se utilizó el propranolol (antiarrítmico clase II β -bloqueador) como control positivo. Se utilizó un modelo en rata anestesiada y con ayuda de un Fisiógrafo (Fisiógrafo Desk Model DMP-4B. Narco Biosystems INC.), se pudo obtener el Electrocardiograma. Mediante éste se obtuvieron datos de frecuencia cardíaca e Intervalo P-R para el propranolol y cada uno de los compuestos.

Los efectos fueron comparados mediante las curvas Dosis - Efecto a los diferentes compuestos con el propranolol (antiarrítmico β -bloqueador clase II).

Se obtuvieron las curvas Dosis - Efecto sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo P-R. Además se obtuvieron las curvas Dosis - % de Efecto al propranolol y los compuestos para determinar su eficacia.

Se demostró que los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 disminuyen la frecuencia cardíaca así como el aumento en el intervalo P-R al compararlos con su actividad electrocardiográfica basal.

En el presente estudio no se pudo hacer una comparación de las estructuras químicas de los compuestos con fármacos comerciales ya que éstos se encuentran bajo trámites de patente.



2.0 OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto del LQM301, LQM304, LQM308, LQM310, LQM318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 sobre el ritmo cardiaco utilizando rata Wistar macho y un fisiógrafo para poder registrar la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R en el electrocardiograma.

2.1 Objetivos particulares

- Realizar la Curva Dosis - Efecto al Propranolol, LQM301, LQM304, LQM308, LQM310, LQM318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 sobre la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R para evaluar su efecto sobre ritmo cardiaco.
- Realizar las curvas Dosis - % Efecto al propranolol, LQM301, LQM304, LQM308, LQM310, LQM318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 para determinar su eficacia.
- Comparar el efecto sobre el ritmo cardiaco de los compuestos LQM301, LQM304, LQM308, LQM310, LQM318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 con respecto a la eficacia del propranolol (β -bloqueador, antiarrítmico clase II).



3.0 HIPÓTESIS

A finales de los años setenta un grupo de investigadores de la República China determinaron que la changrollina no sólo presentaba actividad antimalaria sino que además poseía efectos antiarrítmicos. En el laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de postgrado de esta Facultad, se ha llevado a cabo el diseño y la síntesis química de una serie de compuestos derivados de la changrollina con claves LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323. Por lo que se espera que estos compuestos posean una actividad sobre la disminución de la frecuencia cardiaca y aumento en el intervalo P-R.



4.0 ANTECEDENTES

4.1 Desarrollo de nuevos fármacos

Desde la tercera centuria aC hasta principios del siglo XX, la mayoría de los fármacos útiles, morfina, quinina, digitálicos, ergotamina y atropina por mencionar algunos, eran de origen vegetal y sus usos terapéuticos se basaban en descubrimientos casuales. A medida que aumentó la capacidad de los especialistas químicos para sintetizar, aislar y caracterizar nuevos compuestos así como el conocimiento de los biólogos acerca de la acción de los fármacos y acerca de los mecanismos biológicos de la salud y de la enfermedad, la búsqueda de nuevos fármacos se realizó gradualmente con bases más racionales. Actualmente, los fármacos útiles derivan de productos naturales, de la síntesis química o de una combinación de ambos por métodos que varían entre el hallazgo casual y la síntesis racional dentro de un espectro completo¹.

Los especialistas en química orgánica de la industria farmacéutica sintetizan cientos de compuestos nuevos cada semana, en la mayoría de los casos, el químico tiene razones específicas para sintetizar un nuevo compuesto particular, basándose habitualmente, en consideraciones teóricas, en química médica, en mecanismos biológicos o en una combinación de los tres. Uno de los principales factores que permite un enfoque más racional de los nuevos fármacos ha sido el mejor conocimiento de los mecanismos bioquímicos. En las tres décadas pasadas las ciencias biológicas han sufrido un importante cambio de rumbo hacia el conocimiento molecular de los sistemas biológicos. En otras palabras la biología tiene una orientación más química y lentamente se está orientando hacia la física. Por ejemplo, la biología molecular, la farmacología molecular y la patología molecular son campos de investigación que no existían hace unas décadas. Es importante comprender las implicaciones de esta tendencia de la investigación en la industria farmacéutica moderna³.



El conocimiento de las bases moleculares de las funciones normales y patológicas también surgen hipótesis más específicas respecto a cuáles son los mecanismos moleculares que pueden ser controlados beneficiosamente por fármacos o productos biológicos ².

La búsqueda de fármacos nuevos implica todavía un gran componente de improviso y de azar pero gradualmente se ha desarrollado un enfoque más racional. Por ejemplo, un descubrimiento en la investigación biológica básica puede dar origen a la hipótesis de que cierto mediador químico, una enzima en particular o quizá un receptor específico tienen un papel en determinada condición patológica. Los fármacos candidatos se diseñan con la ayuda de las computadoras y sintetizan con base a mediadores, hormonas, metabolitos o sustratos conocidos. El screening inicial de cientos y hasta de miles de compuestos puede realizarse rápidamente con los sistemas de prueba enzimáticos o de receptores, "in vitro". Típicamente surgen varios compuestos activos de características únicas que se estudian en una cantidad de sistemas biológicos para confirmar o refutar la hipótesis inicial. Que nazca o no de un nuevo fármaco promisorio, la extensa caracterización biológica revela con frecuencia la acción inesperada de uno o más compuestos. Este hallazgo poco usual frecuentemente origina un nuevo concepto biológico, una nueva serie de compuestos y un nuevo fármaco promisorio ⁴.

Para cumplir los requerimientos de la FDA; se ha interesado la investigación farmacéutica cada vez más en lo que sucede con los fármacos después de su administración. En algunos casos los productos metabólicos de los fármacos, producidos "in vivo" son biológicamente activos, proporcionando nuevos indicios al químico para realizar modificaciones estructurales adicionales ⁵.

Antes de que un nuevo fármaco pueda ser enviado a una evaluación toxicológica o clínica, se requiere un considerable desarrollo químico analítico para cimentar el trabajo subsecuente del control de calidad y de estabilidad.



Existen estándares establecidos y se han ideado métodos analíticos para la producción masiva así como el producto final propuesto. Se establecen especificaciones químicas, físicas y biológicas tentativas para el fármaco en desarrollo ⁶.

Un aspecto importante de la química medicinal ha sido establecer una relación entre estructura química y actividad biológica. En los últimos años se ha considerado más la correlación entre estructura química y la reactividad química o las propiedades físicas y estas correlaciones pueden relacionarse a su vez con sus acciones terapéuticas. Aunque se registraron grandes avances en el conocimiento de la correlación entre estructura química y actividad biológica en algunas áreas en especial la de los fármacos antibacterianos, aún muchas afecciones requieren fármacos nuevos y mejores ⁸. Se usan varios enfoques para desarrollar fármacos con actividades específicas y se determinan los efectos de los productos naturales o de fármacos sintéticos en distintos sistemas biológicos que conducen a actividades biológicas específicas. Una vez conocido el efecto del fármaco, el químico medicinal y el farmacéutico trabajan conjuntamente para mejorar la actividad de una molécula activa o "molécula guía". Este proceso normalmente atraviesa un ciclo de síntesis prueba biológica hasta obtener un fármaco con la actividad deseada ¹⁰.

En el área de diseño de fármacos asistidos por computadora uno de los primeros usos fue el enfoque de la relación cuantitativa estructura-actividad empujados por Hansh. En los estudios de conformación se usan la mecánica molecular y la mecánica cuántica usando algunos programas, para conocer la conformación preferida de una molécula.

El modelado molecular y las gráficas moleculares han mostrado un crecimiento espectacular y se están convirtiendo en parte integral del descubrimiento de fármacos ⁹.



Las bases racionales de la investigación farmacéutica y el desarrollo de los fármacos dependen por lo menos de 3 factores; la evolución de las necesidades médicas, las actitudes sociales y la factibilidad científica y técnica. Entre los factores internos de la ciencia se encuentran los que promueven la biología molecular. El área parece ser una de las fuerzas directrices más importantes, particularmente en un futuro previsible ⁷.

Las arritmias son un grupo de síndromes en donde predominan la taquicardia ventricular polimorfa. Estas arritmias, congénitas o adquiridas, se producen por alteraciones iónicas de los canales de Na^+ o K^+ dado por mutaciones de los genes responsables de su funcionamiento. El síndrome de Q-T prolongado es una enfermedad rara producida por una alteración del sistema eléctrico del corazón que involucra particularmente el proceso de repolarización ventricular y se manifiesta por la prolongación del intervalo QT en el ECG de superficie y la promoción a presentar arritmias ventriculares malignas. La prolongación de la repolarización se encuentra incrementada debido a las alteraciones en los canales iónicos que controlan el flujo del K^+ y del Na^+ a través de la célula. Estos pacientes son vulnerables a taquiarritmias ventriculares muy rápidas, polimorfas, tipo torsa de pointes que pueden generar síntomas mayores tales como pérdida súbita de la conciencia (síncope) o muerte súbita. Esta condición puede ser considerada primaria de forma hereditaria y transmitida genéticamente o bien secundaria o adquirida por efectos indeseables de numerosos antiarrítmicos, antibióticos, descongestivos, psiquiátricos, entre otros ¹¹.

En la última década se hicieron los mayores descubrimientos de su base genética y los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. La mutación del código de secuencia de los aminoácidos en 5 genes diferentes, que afectan los canales de Na^+ y K^+ fueron identificados como las causas de las distintas formas de LQTS y se los reconoce actualmente como: LQT1, LQT2, LQT3, LQT5, LQT6



Por otro lado, los patólogos han definido al Aneurisma Ventricular como una cicatriz que crea una deformidad de la cavidad ventricular, una protrucción externa de su superficie o ambas. En presencia de un aneurisma existe aproximadamente de un 15 a un 20% de arritmias, es probable que un adelgazamiento progresivo de la cicatriz en meses o años y que la cara interna del infarto puede ser revestida por una cubierta fibrosa y lisa o puede tornarse friable debido a un coágulo, lo primero predispone a arritmias ventriculares y lo segundo a embolia sistémica ¹². Las áreas de tejido cicatrizado que rodean al borde del aneurisma sirven como focos para el origen de arritmias ventriculares y a menudo los pacientes con tejido cicatrizado presentan taquicardia ventricular sostenida, síncope o muerte súbita. Las arritmias se presentan en el 20% de pacientes con aneurismas grandes y 3% en los pequeños ¹³.

En el pronóstico del infarto agudo de miocardio depende básicamente de dos grandes grupos de complicaciones: a) las complicaciones eléctricas (arritmias) y b) las complicaciones mecánicas (fracaso de la bomba). La mayoría de las muertes extrahospitalarias causadas por un infarto se deben a la aparición brusca de fibrilación ventricular. La inmensa mayoría de los fallecimientos por fibrilación ventricular ocurren en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas; de éstas, más de la mitad tiene lugar en la primera hora ^{14,15}.

4.2 Conceptos generales de la electrofisiología cardíaca¹⁶

Los canales iónicos son proteínas que atraviesan las membranas plasmática, siendo su función principal el transporte rápido y selectivo de iones al interior de la célula o hacia fuera de ésta, la permeabilidad selectiva para determinados iones es la base de la clasificación de los canales de Na^+ , K^+ , Ca^{++} y otros. La activación e inactivación de los canales iónicos está controlada por un proceso llamado "sincronización de compuertas" ¹⁶.



Las células cardíacas se encuentran polarizadas, es decir, exhiben una diferencia de potencial entre el medio intracelular y el medio extracelular siendo el interior negativo respecto al exterior. Esta diferencia de potencial durante la diástole eléctrica se denomina potencial de reposo transmembrana (PRT) y su valor varía según el tipo de célula o tejido a que corresponde (-90 mV para las fibras auriculares, ventriculares y del sistema His Purkinje; -70mV para fibras del nódulo sinusal y nodo auriculoventricular). El PRT se mantiene estable en las fibras no automáticas; en cambio en aquellas dotadas de automatismo se produce una despolarización diastólica, la que es más acelerada en las células del nódulo sinusal.

El nivel del PRT de las fibras cardíacas determina la velocidad de ascenso y la amplitud del potencial de acción. A mayor negatividad del PRT mayor será la amplitud y velocidad de ascenso de éste, la importancia de ello va a radicar a su vez en la determinación de la frecuencia de descarga de las células marcapasos.

El potencial umbral es el valor del potencial transmembrana a partir del cual se genera un potencial de acción. En las fibras no automáticas éste es alcanzado por flujos electrotónicos propagados desde una célula cercana despolarizada. En las células automáticas el potencial umbral puede alcanzarse por la despolarización diastólica espontánea de sus fibras.

4.2.1 Corrientes iónicas.

Las variaciones de potencial que ocurren durante el potencial de acción se deben al paso de iones en uno y otro sentido a través de la membrana celular. Dado que estos flujos ocurren en el sentido de los gradientes iónicos no consumen energía (transporte pasivo)¹⁶.

Las corrientes iónicas pueden ser depolarizantes o repolarizantes. En el primer caso, habrá un flujo neto de cargas positivas al interior de las células; en el segundo habrá una salida de cargas positivas al medio extracelular.



Corrientes iónicas durante el potencial de acción

Corrientes de Sodio: El canal de sodio es un canal activado por cambios de voltaje y la corriente de sodio es la principal responsable de la fase de despolarización del potencial de acción. Alcanzando el potencial umbral se consigue la propagación de un potencial de acción, en las despolarizaciones prolongadas la corriente de sodio hacia el interior se detiene por inactivación de los canales de sodio, situación que vemos en la isquemia miocárdica en las que el potencial de reposo se hace menos negativo lo que lleva a despolarizaciones persistentes que terminarán por inactivar un mayor porcentaje de canales de sodio, lo que contribuirá a la conducción lenta en los tejidos lesionados, debido a la escasa amplitud del potencial de acción en dichas condiciones (recordar que la propagación del potencial de acción está muy relacionado con la amplitud del potencial de acción, a menor amplitud del potencial de acción es menor la propagación y velocidad de conducción)¹⁶.

Corrientes de Potasio: Existen varias corrientes de potasio en la célula miocárdica, de éstas hay dos que ameritan que se comenten, es así que existe una corriente de potasio hacia el exterior de la célula que ocurre en la fase de meseta (fase 2) y la fase 3 del potencial de acción de las fibras rápidas y que contribuye a la repolarización en forma importante, es sobre esta corriente sobre las que actúan los antiarrítmicos de clase III (Ej. Amiodarona). La otra corriente de potasio es la que determina un ingreso neto de este ión al interior de la célula, determinando con ello el potencial de reposo y generador de la despolarización diastólica de la fase 4 del potencial de acción que en conjunto con el flujo de sodio pasivo al interior de la célula, que ocurre en la diástole eléctrica van a determinar el grado de automaticidad.

Canales de Sodio-Calcio: Una vez que se llega al potencial umbral por el ingreso neto de cargas positivas determinadas por los iones de Na^+ y K^+ en el diástole eléctrico, el ingreso de estos dos iones comanda la fase 0 de despolarización



de las fibras lentas a diferencia de la entrada de sodio que ocurre en las fibras rápidas.

Potencial de acción

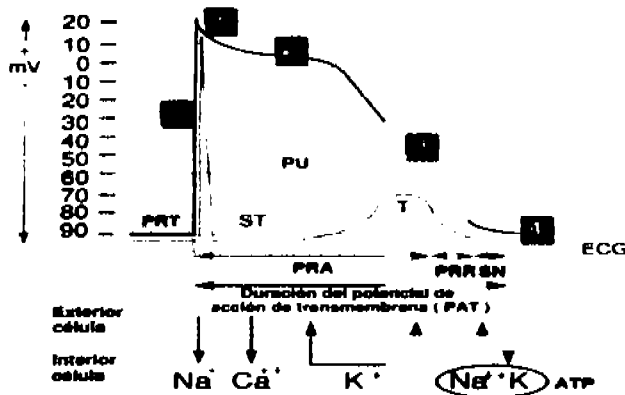


Figura 1. Potenciales de acción de las células ventriculares

El potencial de acción transmembrana corresponde a las variaciones del potencial transmembrana durante el proceso de despolarización-repolarización. El potencial de acción está compuesto por varias fases como se puede observar en la figura 1. La fase ascendente del potencial de acción se denomina fase 0 y corresponde a la despolarización de la membrana en la cual hay una entrada de iones sodio. La repolarización inicial se denomina fase 1 en donde hay una salida de iones potasio, la que se continúa con un plateau o fase 2 en la que se da una entrada de iones calcio. La fase 3 lleva el potencial transmembrana a los niveles de reposo en donde hay salida de potasio. La fase 4 corresponde a la despolarización diastólica de las células automáticas en la que se da una salida de potasio y entrada de sodio (figura 1).

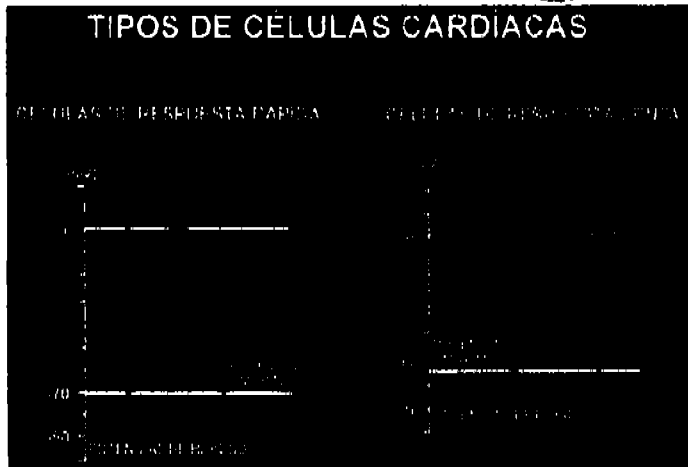


Figura 2. Potencial de acción de fibras rápidas y fibras lentas

Potencial de acción de fibras rápidas (aurículas, ventrículos, His Purkinje)

Se caracteriza por una fase 0 de ascenso rápido y gran amplitud. La alta velocidad de ascenso de la fase 0 determina que en estos tejidos la velocidad de conducción sea elevada (figura 2)

Potencial de acción de fibras lentas (nódulo sinusal y nódulo aurículo-ventricular).

En ellas la fase 0 es de ascenso más lento y amplitud disminuida. La velocidad de conducción de estas fibras es mucho más lenta que las anteriores. Las causas de la conducción lenta de las fibras nodales sinusal y aurículo-ventricular es en parte por que la amplitud del potencial de acción generado es pequeño debido a el bajo nivel (menos negativo) del potencial de reposo, segundo existen pocas uniones laxas (gap junctions) entre las sucesivas células de estas vías determinando mayor resistencia a la conducción de los iones (figura 2)¹⁶.



En situaciones patológicas (Isquemia, Intoxicación digitalica, hiperkalemia, etc.) el potencial de membrana celular puede ser llevada a un estado de hipopolarización (menor negatividad del PRT) con menor amplitud del potencial de acción y consiguiente menor frecuencia de descarga de las células con propiedades de automatismo. A la inversa, en presencia de hipokalemia el PRT se hace más negativo lo que determina un aumento de la velocidad de ascenso de la fase 0, por un aumento de la amplitud del potencial de acción y la consiguiente mayor frecuencia de descarga de las células con automatismo

4.2.2 Fibras rápidas

Fase 0: Esta fase se debe a un aumento brusco y transitorio de la conductancia al sodio, lo que determina una corriente de entrada de dicho ión. Esto ocurrirá cuando el PRT sea llevado al valor de potencial umbral.

Fase 1. Esta fase también llamada repolarización inicial está dada por una corriente de entrada de ión cloro y por la inactivación del canal sódico rápido.

Fase 2 o plateau. En su génesis interviene la entrada de sodio y calcio a través del canal lento y una disminución de la corriente de base de salida del ion potasio. Esta fase es especialmente evidente en las fibras ventriculares y del sistema His Purkinje.

Fase 3 o repolarización terminal. Se debe a la inactivación del canal lento sódico-cálcico por una parte y a la aparición de otra corriente de salida de ion potasio.

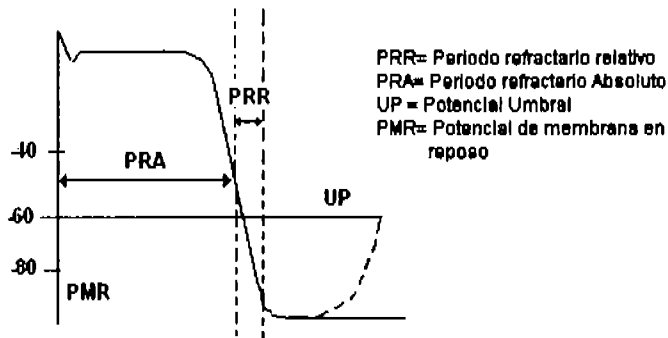
4.2.3 Fibras lentas

Debido a la elevada concentración de sodio que existe en el líquido extracelular, y las cargas negativas del interior celular en el nódulo sinusal en reposo, los iones de sodio del exterior normalmente tienden a filtrarse al interior, generándose un aumento del potencial de membrana de - 70mv a - 40mv,



alcanzado este punto (voltaje umbral), se inicia la activación de los canales de calcio y sodio y la entrada secundaria de estos iones, lo que causa el potencial de acción. Por lo tanto tomando en cuenta lo anterior la permeabilidad intrínseca de las fibras del nodo sinusal al sodio es la causa real de la autoexcitación del nodo sinusal.

La repolarización al igual que en las fibras rápidas depende de la inactivación del canal lento de sodio por una parte y la salida de ión potasio .



- PRA= Al principio se toma totalmente refractario sin importar la fuerza del estímulo
PRR= Durante la última parte del potencial de acción puede inducirse la despolarización en respuesta a estímulos más fuertes que los normales
PU= Potencial a partir del cual se genera un potencial de acción

Figura 3 . Periodos refractarios de las fibras cardíacas

4.2.4 Periodos refractarios de las fibras cardíacas

Durante gran parte del potencial de acción, la fibra no es excitable. A esto se denomina fase de refractariedad.



- El **período refractario absoluto** de la fibra corresponde a un estado de inexcitabilidad total. Este estado existe durante la fase 0, 1, 2 y en parte de la fase 3, en las fibras rápidas (figura 3. pag 15).
- **Período refractario efectivo** a partir de un valor de potencial de membrana de -55 mv, la fibra recupera parcialmente su excitabilidad, lo que se demuestra estimulando la fibra con corrientes supraumbrales. Las respuestas generadas no son propagadas.
- El **período refractario relativo** es aquel en el cual las fibras sólo son excitables con corrientes supraumbrales, pero generan respuestas propagadas (figura 3).
- El **período refractario total** termina con el retorno de la excitabilidad completa después de la fase supernormal (figura 3).

Fase supernormal de excitabilidad: En las fibras rápidas, al final de la fase 3, puede aparecer un período corto en que estímulos sub-umbrales son capaces de generar un potencial de acción.



4.2.5 Sistema de conducción eléctrica del corazón

En la figura 4 se muestra el sistema de conducción eléctrica del corazón, indicándonos por medio de números las partes en donde se inicia el latido en el corazón. Empezando por el nódulo sinusal NS (1), localizado en la unión de la vena cava superior VCS y la aurícula derecha, el impulso se expande a través de las aurículas derecha e izquierda (2). La conducción hacia el nódulo auriculoventricular NAV (3) está facilitado por grandes células de los tractos internodulares de Bachman, Wenckebach y Thorel³⁶.

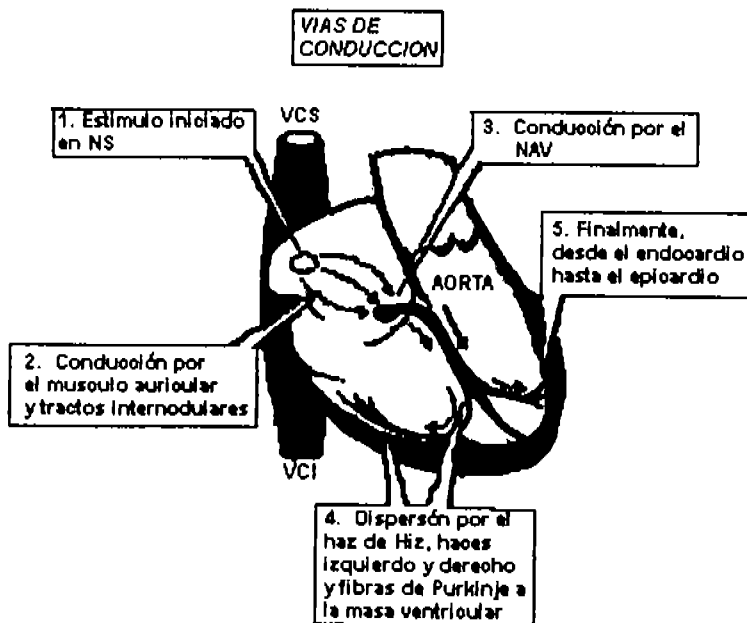


Figura 4. Sistema de conducción del corazón.



El haz o fascículo de Hiz (4) transfiere el impulso desde el nódulo auriculoventricular NAV a través del anillo fibroso hasta la parte superior tabique Interventricular.

Los haces se extienden por debajo del endocardio descendiendo hacia las paredes del tabique y se dividen en la base en múltiples fibras del sistema de Purkinje.

El impulso se distribuye desde las células de Purkinje a través de la pared ventricular hacia el epicardio, iniciándose en éste momento la contracción ³⁶.

4.3 Electrocardiograma

Los líquidos extracelulares contienen sales y, por lo tanto, conducen la electricidad. Puesto que estos líquidos se distribuyen por todo el cuerpo, éste se comporta como un volumen conductor. Cuando el músculo cardíaco se despolariza, corrientes extracelulares entre células despolarizadas y en reposo originan potenciales que pueden ser medidos en la superficie corporal. Esta es la base del electrocardiograma (figura 5)³⁶.

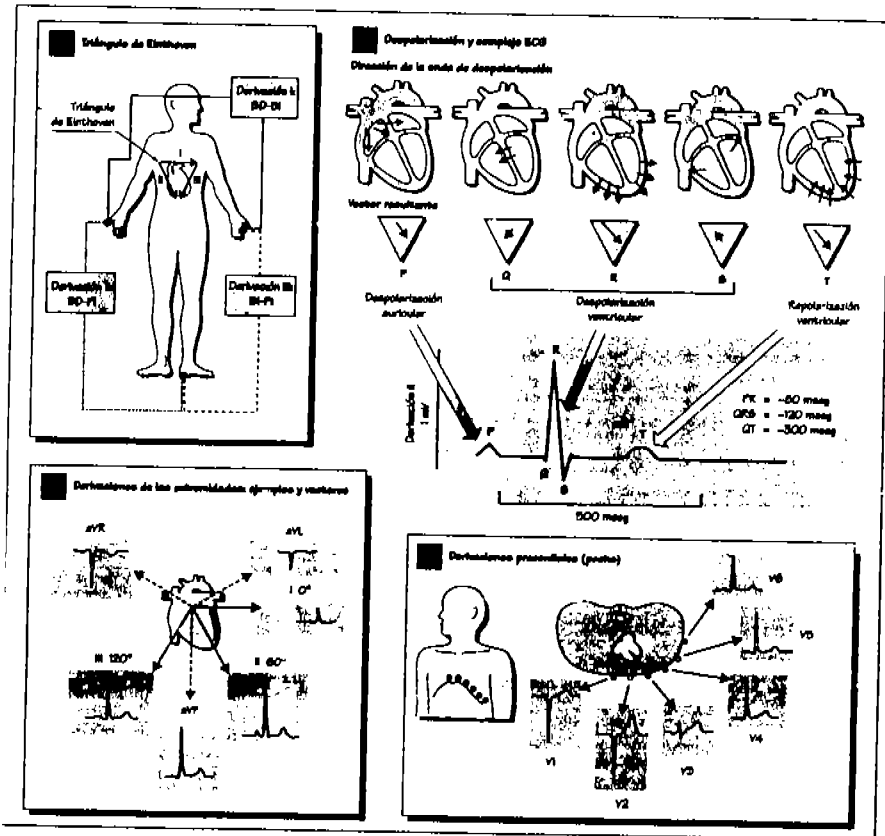


Figura 5. Electrocardiograma



En la figura 5ª (pag.19) se explica el principio básico del electrocardiograma; el triángulo de Einthoven en donde el corazón funge como fuente de corriente, los vértices del triángulo corresponden a los electrodos de las extremidades, conectados en el brazo derecho, en el brazo izquierdo y en la pierna izquierda. La diferencia de potencial entre dos electrodos dependerá de la amplitud de la corriente, relacionada con la masa muscular y la dirección del flujo de corriente.

El trazo del electrocardiograma tiene tres componentes principales. La onda P es una pequeña desviación debida a la despolarización de las aurículas, seguida del complejo QRS que refleja la despolarización ventricular. La onda Q se aprecia como una pequeña desviación descendente, reflejando la despolarización del tabique interventricular desde la izquierda hacia la derecha. La onda R, es una fuerte desviación ascendente. La onda S es una pequeña desviación descendente, correspondiente a la despolarización de la parte restante de los ventrículos cercana a la base del corazón. La onda T corresponde a la repolarización ventricular (figura 5b, pag.19).

Las derivaciones bipolares clásicas del electrocardiograma aproximan la diferencia de potencial a través de los lados del triángulo de Einthoven registrando la actividad eléctrica del corazón desde tres direcciones distintas, separadas por 60°. Estas derivaciones son la derivación I, medida como la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo y el derecho; la derivación II, entre el brazo derecho y la pierna izquierda y la derivación III entre la pierna izquierda y el brazo izquierdo (figura 5c, pag 19).

En clínica se utilizan normalmente nueve derivaciones, siendo seis las derivaciones del pecho (precordiales), V1-V6 y las derivaciones aumentadas a VR, VL y VF. Las derivaciones del pecho emplean un electrodo censor separado colocado en el pecho, mientras que las derivaciones aumentadas utilizan una derivación de extremidad como electrodo censor (brazo derecho a VR; brazo izquierdo a VL; pierna izquierda a VF) con las dos derivaciones de extremidad



restantes conectadas juntas para proporcionar el potencial estimado cero (figura 5d, pag.19) ³⁶.

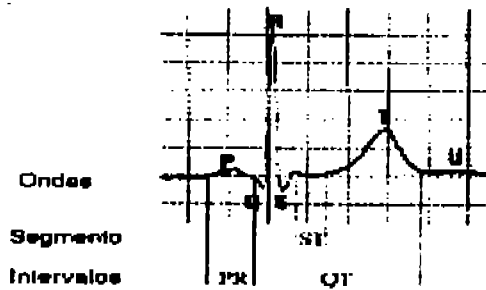


Figura 6. Ondas, segmentos e intervalos del ECG

4.3.1 Ondas, segmentos e intervalos más importantes del ECG.

- El intervalo PR (figura 7, pag.21) que incluye el tiempo de conducción intraauricular, auriculoventricular y del sistema His-Purkinje. Tiene una duración que varía de 0.12 a 0.24 s.



Figura 7. Intervalo P-R

-El complejo QRS (figura 8, pag.22) que corresponde a la despolarización ventricular y tiene una duración < 0.12 s. y puede presentar diversas morfologías. Éstas se pueden describir llamando a la primera onda negativa onda Q, a la primera onda positiva onda R y a la onda negativa que la sigue onda S.



Se utilizan mayúsculas o minúsculas en función del tamaño de dichas ondas, Si se registran dos ondas R o S se utiliza el apóstrofe para diferenciarlas, llamándolas R' o S'. Cuando se registra una sola onda negativa se denomina complejo QS.

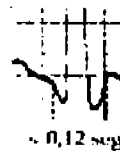


Figura 8. Complejo QRS

Otro parámetro que se mide al analizar el QRS es el tiempo de aparición de la deflexión intrínsecoide (figura 9, pag. 23), que es el que transcurre desde el inicio del QRS hasta el momento en que la onda R cambia de dirección. Tiene una duración normal <0.045 seg. Este parámetro se utiliza en el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda, en la dilatación ventricular izquierda y en el hemibloqueo anterior.⁵³



Este parámetro es importante para el diagnóstico de varias arritmias al notarse en el electrocardiograma la desviación de la onda R. En la figura A se observa la onda R en un paciente sano. En B se puede ver una desviación marcada de S. En C se hace más notoria la diferencia tanto de la onda R y S. Por último en D y E se muestran los electrocardiogramas en los cuales las ondas R y S son totalmente diferentes a un electrocardiograma normal.

Figura 9. Tiempo de aparición de la deflexión intrínsecoide del complejo QRS



4.3.2 Características del papel

Se utiliza un papel especial milimetrado (figura 10) en forma de cuadrícula (el milimetrado es tanto vertical como horizontal), de manera que el tiempo se mide sobre el eje de las abscisas y el voltaje sobre el de ordenadas; cada cinco milímetros (5 cuadros), hay en el papel una línea más gruesa conformando 5 mm de lado.

La velocidad del papel es de 5 cm/s. Cada milivoltio (mV) registrado se traduce en un desplazamiento de la aguja de 20 mm en el eje de ordenadas⁴².

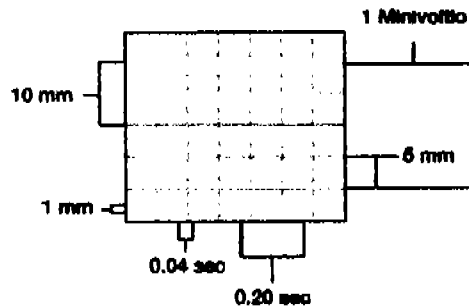


Figura 10. Características del papel utilizado en electrocardiografía



4.4 Arritmias cardiacas

El término arritmia cardiaca implica no sólo una alteración del ritmo y frecuencia cardiaca, sino que además se puede deber a la alteración en el sitio de inicio de la secuencia de la activación eléctrica del corazón.

El ritmo cardiaco es considerado normal cuando se origina en el nódulo sinusal y se conduce por las vías acostumbradas en forma normal. El ritmo sinusal es el que nace en el nodo sinusal (acumulo celular especializado de 3x15x1 mm ubicado en la aurícula derecha cercano a la llegada de la vena cava superior), es desde aquí donde se genera la activación y propagación posterior del estímulo cardiaco, la propagación pasa rápidamente a las células vecinas gracias a la existencia de los discos intercalares que son membranas celulares con muy baja resistencia a los impulsos eléctricos, esto da el carácter de sincitio al músculo cardiaco ²⁸.

Las células que forman el nódulo sinusal tienen la capacidad de despolarizarse antes que los demás marcapasos cardiacos y esto determina ³⁶:

1- Las características del potencial de acción de estas células que presenta en forma espontánea mayor permeabilidad al ión sodio.

2- Presentan potenciales transmembrana menos negativos, que los acerca mas al potencial umbral de descarga.

Los mecanismos responsables más frecuentes de las arritmias cardiacas se dividen en:

1- Trastornos en la conducción de los impulsos

2- Trastornos del automatismo.

3- Combinación de ambos.



Reentrada (mecanismo más frecuente de las arritmias)

Normalmente, un impulso eléctrico originado en el nódulo sinusal se propaga activando las aurículas y difunde hacia los ventrículos a través de los haces internodales, nodo auriculoventricular, tronco del haz de His, ramas del His (derecha y fascículos izquierdos) y red de Purkinje. Una vez que los ventrículos se han activado, el impulso eléctrico se extingue ya que no encuentra nuevo tejido en condiciones de despolarizarse^{29,30}.

El concepto de reentrada implica que un impulso no se extingue después de haber activado al corazón, sino que vuelve a excitar fibras previamente despolarizadas, pero que están fuera de su período refractario (figura 11, pag. 26). Las condiciones necesarias para que se produzca una reentrada son⁴²:

1 -Bloqueo unidireccional de un impulso habitualmente por un extrasístole que deja ciertos tejidos en periodo refractario, aunque también el bloqueo puede ser producido por isquemia del tejido miocárdico o por un bloqueo secundario a una fibra de tejido fibroso.

2 -Lenta propagación del mismo sobre una ruta alterna.

3 -Re-excitación del tejido proximal al lugar de la iniciación del bloqueo, en dirección retrógrada.

Si estas condiciones se dan, se establecerá un movimiento circular del impulso o ritmo recíproco. Para que un ritmo recíproco se mantenga, es necesario que el tiempo que demore el impulso en recorrer el circuito sea mayor que el período refractario de las fibras que lo componen; de no ser así el impulso encontrará tejido refractario y el ritmo recíproco se interrumpirá⁴².



Virag y colaboradores estudian electrográficamente modelos que se enfocan en las aurículas con el fin de entender los factores que predominan en los ritmos de reentrada en las mismas ³⁸.

Estos estudios ofrecen nuevas ideas de cómo la estimulación eléctrica o modificaciones quirúrgicas pueden ayudar al control de estos ritmos. La reentrada en aurículas también es examinada mediante métodos computacionales por Zou y colaboradores ³⁹.

Rogers utiliza un modelo ventricular anatómicamente realista para averiguar de qué manera afecta la geometría en la estabilidad de la propagación del impulso eléctrico ⁴⁰.

Trayanova y Eason examinan la inducción de la reentrada por medio de shocks en modelos computacionales del corazón ⁴¹.

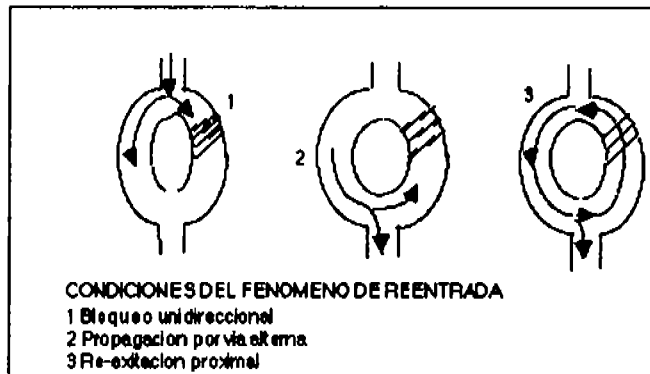


Figura 11. Fisiopatología de la Reentrada

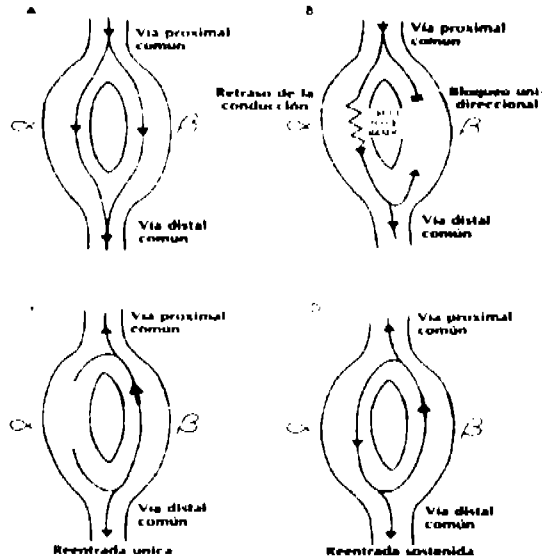


Figura 12. Muestra el mecanismo de Reentrada postulado en las TPSV en el nódulo aurículo ventricular

El mejor ejemplo de arritmia por reentrada lo proporcionan las taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV) (figura 12).

De acuerdo al tamaño de los circuitos, hablamos de macroreentrada (ejemplo de estas son: TPSV asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White, Flutter Auricular y la Taquicardia Ventricular por reentrada rama a rama) y de microreentrada (TPSV por reentrada en el nódulo auriculoventricular o taquicardias ventriculares asociadas a enfermedad coronaria, entre otras)³³.

La estabilidad de la reentrada es dependiente de la velocidad y longitud del circuito. La desestabilización de la reentrada es ocasionalmente precedida por una oscilación en el ritmo cardíaco³¹⁻³³.



Trastornos del automatismo

El automatismo es la capacidad que tienen las células de despolarizarse espontáneamente. Normalmente, las células del nódulo sinusal al igual que las de la unión auriculoventricular y del sistema His Purkinje exhiben despolarización diastólica (fase 4). La despolarización diastólica en las fibras del nódulo sinusal es la más rápida y de ahí, es que sean ellas las que constituyen el marcapaso fisiológico del corazón. Es necesario recordar sin embargo, que en condiciones patológicas o experimentales, cualquier fibra miocárdica puede generar actividad espontánea. Esto puede ocurrir como resultado de una isquemia miocárdica ⁴².

Las alteraciones del automatismo se clasifican en:

Automatismo exagerado. Es el mecanismo involucrado en las taquicardias sinusales y en muchas taquicardias auriculares. La estimulación simpática y la hipokalemia favorecen este tipo de arritmias.

Automatismo deprimido: como se observa en la llamada enfermedad del nódulo sinusal ³⁴.

Postpotenciales

Hablamos de postpotenciales cuando un potencial de acción es seguido de una oscilación de voltaje. Estas oscilaciones pueden producirse antes o después que se haya completado el potencial de acción: Post-potenciales precoces o tardíos (figura 13). En caso de que esta oscilación alcance el potencial umbral, se producirá un nuevo potencial de acción (ver figura 6). Los postpotenciales precoces constituyen el mecanismo involucrado en la génesis de taquicardias ventriculares polimorfas asociadas a síndrome de QT largo (Torsades de Pointes). Los postpotenciales precoces son bradicardia dependientes, en cambio los postpotenciales tardíos son taquicardia dependientes, un ejemplo de



postpotenciales tardíos lo vemos en la isquemia, infusión de catecolaminas, intoxicación digitalica y en presencia de soluciones ricas en calcio ³⁵.

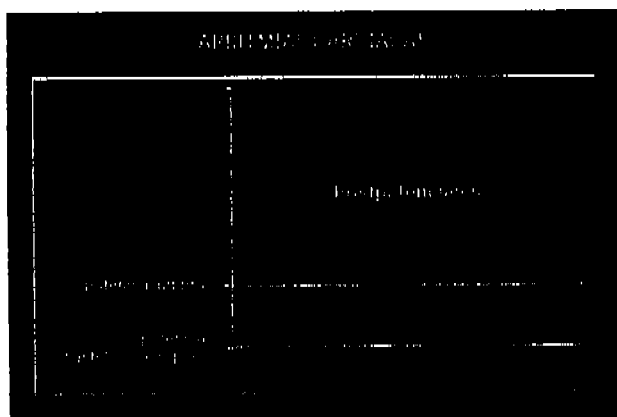


Figura 13. Muestra el mecanismo de automatismo activado o Postpotenciales

4.4.1 Incidencia de arritmias cardíacas



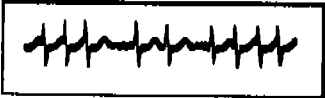


Se estima que 53 de cada 1000 personas padecen desórdenes en el ritmo cardíaco; 21 de cada 1000 personas tienen sospechas de padecer alguna arritmia cardíaca.

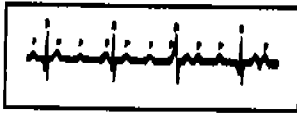
Aproximadamente 1 en 18 personas o el 5.3% o 14.4 millones de personas padecen arritmias en los Estados Unidos de Norteamérica.

En el 2004 se estimó que en México la población que padece arritmias cardíacas es de 5,562,858 personas ⁴³.

Las arritmias supraventriculares son causa frecuente de emergencia en hospitales ^{46,47}, son a menudo repetitivas y ocasionalmente persistentes ⁴⁴. Los pacientes que sufren arritmias varían con la edad y género ⁴⁵ y aunque son comunes en cuidados intensivos ⁴⁸ no son la causa principal para admisión en los hospitales ^{45,49}.

4.4.2 Principales arritmias cardíacas ⁶²

| DIAGNOSTICO | Lectura en el ECG | TRATAMIENTO |
|--|--|---|
|  Aleteo auricular | Ondulación en forma de dientes de sierra | Digitoxina, Propranolol o digitoxina + procainamida |
|  Taquicardia supraventricular Paroxística | Onda P sigue al complejo QRS Subida típica de la onda T Termina en la onda P | Adenosina, Propranolol o Digitoxina |
|  Fibrilación auricular | Intervalos RR no exactamente igual Ondas P difíciles de identificar | Digitoxina + procainamida |
|  Taquicardia ventricular | Latidos fusionados Complejos QRS más estrechos que otros | Lidocaína, procainamida |
|  Fibrilación ventricular | Ritmo completamente caótico Ritmo rápido e irregular | Lidocaína |



Bloqueo cardiaco completo

Intervalos P-R regulares

Atropina, isoproterenol

Intervalos P-P regulares

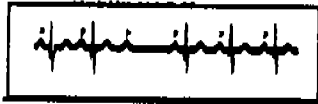
Rango auricular mayor que el rango ventricular

Prolongación de intervalo PR seguido de un latido bloqueado

Atropina, isoproterenol



Wenckebach



Wenckebach tipo II

No hay prolongación del intervalo PR

Usualmente no reversible con medicación

Atropina, isoproterenol



Contracciones prematuras en aurículas

Onda P prematura en la onda T previa deformando esta

Usualmente no se necesita

tratamiento



Taquicardia sinusal

Onda P precede al complejo QRS

Tratamiento causante de factor extrínseco



Reentrada en el nódulo auriculoventricular

Onda P usualmente no visible

Adenosina, propranolol digltoxina o procainamida



4.5 Farmacología de las arritmias³⁶

El tratamiento de las arritmias cardíacas tiene como meta principal: el control de la frecuencia cardíaca, la recuperación del ritmo sinusal y la supresión de los focos ectópicos.

Además para que el agente antiarrítmico se utilice en el tratamiento de las arritmias y resulte eficaz, es indispensable que para seleccionarlo se tenga bien definido:

- a) El diagnóstico preciso de la arritmia a tratar.
- b) Los mecanismos fisiopatológicos y las bases electrofisiológicas de la arritmia misma.
- c) El efecto de la arritmias sobre el estado hemodinámico del paciente.
- d) Las propiedades farmacológicas de los medicamentos que puedan ser utilizados.

La mayoría de los fármacos antiarrítmicos poseen dos acciones útiles que les permite reducir la actividad eléctrica anormal, al mismo tiempo que ejercen efectos tolerables y de escasa cuantía sobre el miocardio normal.

- 1- Suprimen marcadores anormales en mayor grado que la acción ejercida sobre el marcador del nódulo sinusal.
- 2- Aumentan el cociente entre el periodo refractario efectivo y la duración del potencial de acción .



4.5.1 Clasificación de los antiarrítmicos^{29,30}

Una de las clasificaciones más empleadas de los fármacos antiarrítmicos es la que ha propuesto Vaughan-Williams, es la más frecuentemente utilizada. En dicha clasificación los antiarrítmicos se dividen en 4 clases de acuerdo a sus propiedades farmacológicas y electrofisiológicas.

Fármacos clase I: El mecanismo de acción de los antiarrítmicos del grupo I se explica mediante la hipótesis del receptor modulado, propuesta en 1977, la cual propone que a) los canales de Na^+ pueden encontrarse en tres estados; reposo (estado cerrado disponible para ser activado, fase 4), abierto (único estado conductor del canal, fase 0), e inactivo (estado cerrado no disponible para ser activado, fase 1, 2 y 3); b) las transiciones entre estos tres estados están gobernadas por una función que depende del potencial de membrana y del tiempo (cinética de activación, inactivación y reactivación del canal); los fármacos antiarrítmicos pueden unirse al canal de Na^+ en cualquiera de sus tres estados aunque a concentraciones terapéuticas presentan en general muy baja afinidad por el estado de reposo y muy alta afinidad por el estado abierto y/o inactivo.

Fármacos clase II: Son β -bloqueadores. La elevación de las catecolaminas que se asocia al infarto de miocardio y a la insuficiencia cardíaca estimula los receptores β -cardíacos lo cual provoca arritmias a través de múltiples mecanismos. También poseen actividad anestésica local, como los compuestos del grupo I, porque se ha demostrado que el sistema nervioso simpático presenta un papel importante en la génesis de las arritmias cardíacas.

La eliminación del tono simpático, ya sea actuando a nivel presináptico por el uso de fármacos bloqueadores de la neurona adrenérgica o compitiendo con los sitios receptores al emplear compuestos bloqueadores beta específicos, ha mostrado que reducen la incidencia de las arritmias clínicas. El efecto



electrofisiológico principal sobre el corazón, a concentraciones equivalentes a las usadas en la terapéutica se manifiestan por la depresión de la pendiente 4 de despolarización. Además causa un aumento sustancial del periodo refractario efectivo del nodo Auriculoventricular.

Fármacos clase III: Aumentan la duración del potencial de acción y prolongan el periodo refractario efectivo. Se produce la reentrada cuando un impulso se retrasa localmente y luego reentra y excita al miocardio adyacente. Los fármacos que prolongan el periodo efectivo impiden reexcitación por el hecho de que el miocardio adyacente es todavía refractario cuando el impulso retrasado lo alcanza.

Fármacos clase IV: Ejercen sus efecto antiarrítmicos sobre el nódulo auriculoventricular al bloquear los canales de calcio de tipo L que median el potencial de acción nodular. Los efectos sobre la actividad eléctrica del nódulo auriculoventricular consisten en enlentecimiento de la despolarización, aumento del periodo refractario y enlentecimiento de la conducción auriculoventricular. Estos fármacos se utilizan principalmente para tratar las taquicardias supraventriculares³.

Una desventaja de la terapia farmacológica es que los fármacos pueden resultar proarrítmicos, induciendo diferentes arritmias para las que fueron prescritos, de esta manera con la selección apropiada de fármacos una amplia variedad de arritmias pueden ser tratadas.



| Clase | Acción Principal | Fármacos |
|-------|--|--|
| Ia | Reducir la velocidad de aumento de la fase 0, hace más lenta la conducción y aumenta la refractariedad | Quinidina Procainamida Disopiramida |
| Ib | Reduce levemente la velocidad de conducción | Lidocaína, Mexiletina Tocainida y Fenitoina |
| Ic | Disminuye de manera notable la velocidad de conducción | Flecainida Propafenona |
| II | Antagonistas del adrenoceptor β | Propranolol |
| III | Prolongan el lapso que duran el potencial de acción y la refractariedad | Bretilio Amiodarona Sotalol |
| IV | Bloquean la entrada de calcio, disminuye la curva de la fase 4 | Verapamil Diltiazem |

Tabla 1. Clasificación de la actividad de los fármacos antiarrítmicos

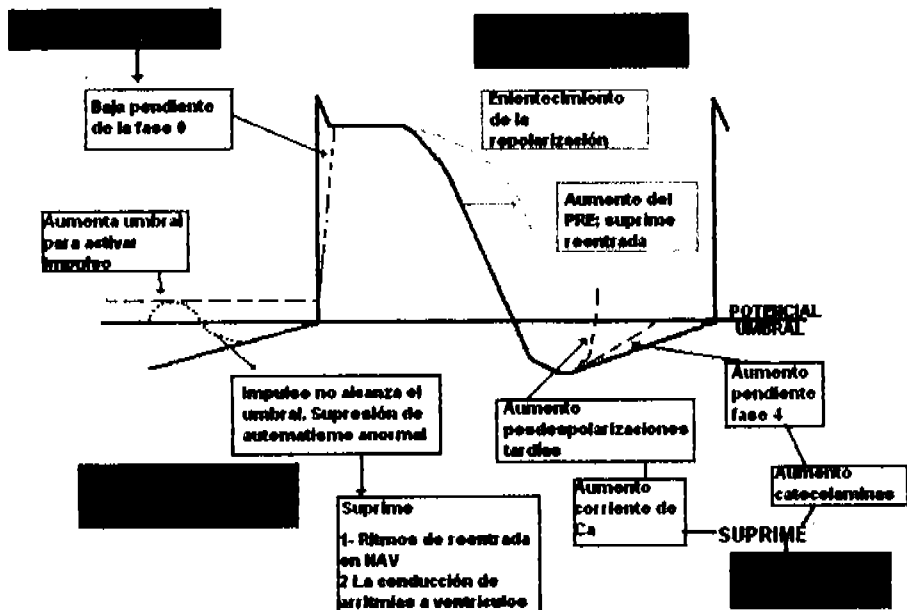


Figura 14. Mecanismo de acción de los fármacos antiarrítmicos



4.5.2 Antiarrítmicos β -bloqueadores.

La estimulación β -adrenérgica incrementa la magnitud de la corriente del Ca^{+2} y hace lenta su inactivación, incrementa la magnitud de las corrientes de K^+ y Cl^- repolarizantes, la corriente del marcapaso lo cual incrementa la frecuencia sinusal y bajo situaciones fisiopatológicas, puede aumentar las arritmias mediadas por posdespolarizaciones tanto tardías como tempranas.

De este modo los antagonistas β -adrenérgicos pueden ser antiarrítmicos al reducir la frecuencia cardíaca y la sobrecarga de calcio intracelular, e inhibir la automaticidad mediada por posdespolarización. La hipopotasemia inducida por adrenalina parece estar mediada por receptores β_2 -adrenérgicos y queda bloqueada por antagonistas "no cardoselectivos" como propranolol. En tejido con isquemia aguda los bloqueadores β incrementan la energía necesaria para que el corazón presente fibrilación, un efecto antiarrítmico. Esas propiedades pueden contribuir a la reducción de mortalidad que se observa en los estudios de tratamiento crónico con bloqueadores β , entre ellos propranolol, timolol y metoprolol, después de infarto aunque no se ha establecido el mecanismo preciso que fundamenta este efecto ⁵.

Al igual que con los bloqueadores de canales de Ca^{+2} y los digitálicos, un efecto importante en el tratamiento bloqueador β es el incremento del tiempo de conducción del nodo auriculoventricular (aumento del intervalo PR) y la propagación de la refractariedad del nodo auriculoventricular. En consecuencia los bloqueadores β son útiles para terminar arritmias de reentrada que comprenden el nodo auriculoventricular y para controlar la respuesta del ventrículo en fibrilación o aleteo auricular.

En personas con el síndrome de QT largo congénito, así como en muchos otros pacientes, las arritmias se desencadenan por estrés físico o emocional; los bloqueadores β pueden ser útiles en esas situaciones.



También se ha informado que los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos son eficaces para controlar arritmias debidas a bloqueadores de los canales de Na^+ , este efecto se debe en parte a que la frecuencia cardiaca se hace lenta, a que disminuye entonces la magnitud de la lentitud de la conducción por bloqueo de los canales de Na^+ . Los efectos adversos generados por la terapéutica bloqueadora β incluyen fatiga, broncospasmo, impotencia, depresión, intensificación de la insuficiencia cardiaca y de los síntomas causados por vasculopatía periférica e inhibición de los síntomas de hipoglucemia en diabéticos. En sujetos con arritmias debidas a estimulación simpática excesiva, los bloqueadores β pueden originar en teoría estimulación α -adrenérgica sin oposición, con hipertensión grave resultante o arritmias medladas por actividad α -adrenérgica o ambas. En esos individuos las arritmias han de ser tratadas con antagonistas α y β adrenérgicos. La discontinuación repentina a largo plazo con bloqueadores β quizá genere síntomas de "rebote" entre ellos hipertensión, aumento de la angina y arritmias².



4.6 Propranolol ⁵¹

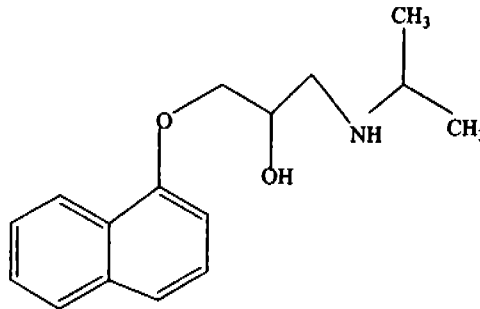


Figura 15. Estructura química del propranolol ⁵⁰.

PROPIEDADES FÍSICAS

Sólido cristalino estable, soluble en agua, y etanol prácticamente insoluble en éter, benceno y etil acetato, Se peso molecular es 295 g/mol.

INDICACIONES

Antihipertensivo. Antianginoso. Antiarrítmico (arritmias supraventriculares, taquicardias ventriculares, taquiarritmias por intoxicación digitalica y taquiarritmias debidas a una excesiva acción de catecolaminas durante la anestesia). Temblor esencial. Tratamiento y profilaxis del IAM. Terapia adyuvante en estenosis subaórtica hipertrófica y feocromocitoma. Profilaxis de la migraña⁵¹.

ACCION FARMACOLOGICA

Es un bloqueador no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos, sin actividad simpaticomimética intrínseca.

El propranolol ejerce su actividad antiarrítmica principal por la inhibición competitiva de los adrenorreceptores β y también produce una prominencia



relativa de los efectos vagales sobre el corazón. Aunque de manera simultánea produce anestesia local, esta propiedad no contribuye a la función que desempeña como un agente antiarrítmico a dosis terapéuticas. El propranolol disminuye la curva de despolarización de fase 4 del nodo sinusal. Este efecto da lugar de manera característica a la bradicardia sinusal. En trastornos en los cuales el exceso de catecolamina causa la generación de perturbaciones autónomas de ritmo ectópico el propranolol resulta útil para eliminar la arritmia ¹.

Debido al bloqueo beta, las respuestas inotrópicas, cronotrópicas y vasodilatadoras al estímulo simpático, disminuyen en forma proporcional.

Se proponen varios mecanismos para el efecto antihipertensivo del propranolol. Entre éstos se encuentran la reducción del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina, la disminución del tono simpático central y con el uso crónico, la disminución de la resistencia periférica.

El efecto antianginoso se debe a la disminución de los requerimientos de oxígeno del miocardio mediante el antagonismo de los efectos de las catecolaminas sobre la presión arterial, la frecuencia y contractilidad cardíaca. A concentraciones terapéuticas, el mecanismo de acción antiarrítmico es consecuencia del bloqueo beta, pero a concentraciones mayores, predomina el efecto estabilizador de membranas. Aunque aún no queda establecido como ejerce sus efectos como antimigrañoso y antitemblor ⁵¹.



4.7 Modelos experimentales

4.7.1 Arritmias inducidas experimentalmente por oclusión coronaria en la rata anestesiada.

El método empleado para producir las arritmias por oclusión coronaria en la rata anestesiada fue descrito inicialmente por Johns y Olson²⁰, basado en la técnica de Harris¹⁹ y posteriormente modificado por Clarck y colaboradores²¹.

Se utilizan ratas macho de la cepa Wistar (250 a 450 g) anestesiadas con pentobarbital sódico a razón de 50 mg/kg, i.p. Se canula la traquea para proporcionar respiración artificial a la rata por medio de una bomba Palmer que suministra un volumen de aire de 15 ml/kg de peso corporal con una frecuencia de 52/min.

En la arteria femoral izquierda se introduce un catéter PE-50 para registrar la presión arterial a través de un transductor de presión Sthaman P-23AC que se conectaba directamente a un polígrafo Grass 7P1F. En la vena femoral derecha se colocó otro catéter para la administración endovenosa de las sustancias.

Tres electrodos de aguja se colocan subcutáneamente en la región del esternón, en la extremidad superior izquierda y en la extremidad inferior izquierda, respectivamente para registrar el electrocardiograma (ECG) por medio de un pre-amplificador 7P4G.

Se realiza una toracotomía postero-lateral izquierda entre el 4° y el 5° espacio intercostal para exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Se pasa rápidamente por debajo de ésta un punto cercano a su origen un hilo de seda (6/0) con una aguja atraumática OB5-1234. Una vez logrando esto, el corazón se regresa a su cavidad. Se dejan



pasar 15 minutos para que la preparación se estabilice y se toma un registro control.

Después de ésta etapa, el compuesto se administra por vía endovenosa y 10 minutos más tarde se efectúa la oclusión y se registran en un polígrafo Grass-79D, la presión sanguínea y el electrocardiograma.

4.7.2 Arritmias por Oclusión Coronaria en Ratas sin Anestesia

El método que se utiliza para producir las arritmias por oclusión coronaria en las ratas sin anestesia es la modificación de Leprán y colaboradores¹⁷. Al método descrito por Clark²¹.

Se emplean ratas macho de la cepa Wistar (250-450 g). Cada rata se anestesia dentro de una cámara saturada con éter. Se efectúa una tocostomía entre el 4° y el 5° espacio intercostal que permite exteriorizar el corazón y localizar la arteria anterior izquierda. Se pasa un hilo de seda (8/0) por debajo de ésta en un punto cercano a su origen. En uno de los extremos del hilo se inserta previamente un cilindro de polietileno de aproximadamente 8 mm de longitud para brindar apoyo en el momento de la oclusión. El corazón se retorna a su cavidad conjuntamente con el cilindro y solo los extremos del hilo se dejan en el exterior. El tórax se cierra simultáneamente se le administra respiración por medio de una bombilla de hule para insuflar los pulmones y restaurar la presión negativa intratorácica. Las capas de músculo se suturan, cuidando que los hilos queden fijos en la piel.

Las ratas se dejan recuperar aproximadamente durante las 24 horas y después se les colocan 3 electrodos subcutáneamente en la región del esternón, en la extremidad superior izquierda y en la inferior izquierda, respectivamente para registrar el electrocardiograma mediante un preamplificador 7P4G acoplado a un polígrafo Grass.



Cada rata se coloca en una cámara individual para facilitar la ligadura y la obtención del electrocardiograma. Una vez preparada se le toma un registro control y después se le administra el compuesto por la vena caudal 10 minutos antes de la oclusión de la arteria, cuando se realiza la administración por la vía oral. El tiempo de espera para la oclusión de acuerdo con el esquema de tratamiento.

El registro del electrocardiograma se toma durante los 20 minutos siguientes a la oclusión en un polígrafo Grass-79D.



5.0 MATERIAL Y MÉTODOS

Material biológico

- 70 ratas Wistar Macho (250-350 g)

Compuestos a evaluar

- LQM 301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y

LQM-323

- Antiarrítmico propranolol SIGMA (Lote: 093k4129)

Soluciones y reactivos

- Solución Salina Fisiológica
- Pentobarbital sódico de uso veterinario SEDALPHORTE (0.063 g/ml)
- Acido clorhídrico 0.00147 M (HCl REPROQUIFIN. Químicos finos)

Materiales diversos

- Micropipetas de 100 y 1000 μ l PIPETMAN
- Espátula
- Jeringa BD plastipak de 1 ml
- Frascos viales de 5 ml
- Etiquetas
- Regla
- Lápiz



Equipo

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



5.1 Preparación de las soluciones

Se prepararon soluciones de propranolol a 3.1, 1.0, 0.1, 0.01 y 0.001 mg/kg. Se pesó lo equivalente a una dosis de 3.1 mg/kg y a partir de esta solución se preparó la de 1 mg/Kg y así sucesivamente. Para la dilución se utilizó solución salina fisiológica. Se administró 0.5 ml de cada dosis a la rata por vía i.m.

Para la preparación de las soluciones de cada uno de los compuestos LQM 301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 se pesó lo equivalente a una dosis de 3.1 mg/kg, esta dosis se diluyó con una solución de ácido clorhídrico 0.00145 M. Por dilución se prepararon las dosis de 1.0, 0.1, 0.01, 0.001 mg/kg en solución salina fisiológica, a la rata se le administró 0.5 ml de cada una de las dosis por vía i.m.

En caso de LQM-304 y LQM-310 se probaron tres dosis más las cuales fueron 10^{-5} , 10^{-6} y 10^{-7} mg/kg.



5.2 METODOLOGÍA

5.2.1 Determinación del ECG basal en rata anestesiada

- Se preparan las dosis a administrar
- Anestesiar a la rata con una dosis de 50 mg/Kg. i.p. de pentobarbital sódico
- Esperar a que esté anestesiada la rata (aproximadamente 2 minutos)
- Posteriormente se coloca a la rata en una tabla de disección y para que ésta tenga una mejor respiración se le saca la lengua.
- Se mantuvo a la rata con las extremidades bien estiradas y fijas para evitar cualquier movimiento de los electrodos
- Colocar el electrodo verde en la pata anterior izquierda, el rojo en el tórax y el café en la pata posterior izquierda
- Encender el botón blanco
- Para tomar lectura colocar el botón en la derivación de INPUT
- Colocar el fisiógrafo a una velocidad de 10 cm/s
- Tomar lectura basal del electrocardiograma



5.2.2 Determinación de la curva dosis-efecto al propranolol y a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323

- Una vez tomada la lectura basal del ECG en rata se procede a administrar la dosis de propranolol de 0.001 mg/kg por vía i.m.
- Se dejan pasar 10 min después de la administración y se registra el ECG.
- Posteriormente se administra la dosis siguiente (0.01 mg/Kg) y se dejó transcurrir 10 minutos para nuevamente tomar la lectura del ECG a esta dosis.
- Esta metodología se llevó a cabo para las dosis restantes (0.1, 1 y 3.1 mg/Kg).
- Se calculo la frecuencia cardiaca y el intervalo P-R.

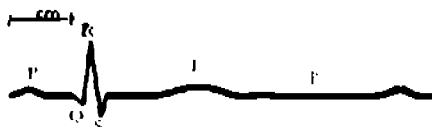


Figura 16. Medición del intervalo P-R

- Para la administración de las dosis para cada uno de los compuestos se utilizó el mismo método que para propranolol.

5.3 Análisis estadístico

- Los datos se analizaron mediante el uso del programa EXCEL. Los datos son expresados en valores promedio \pm Error Estándar. Se realizó un ANOVA de dos factores con una sola muestra por grupo con F de Fisher en el cual se utilizó una significancia con $P < 0.05$.



6.0 RESULTADOS

6.1 Determinación de las Curvas Dosis - Efecto a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 sobre la frecuencia cardiaca.

La frecuencia cardiaca e Intervalo P-R fueron los parámetros que nos permitieron determinar el efecto de estos compuestos sobre el ritmo cardiaco considerando que la frecuencia cardiaca disminuye y el intervalo P-R aumenta, con esto se puede decir que la actividad rítmica del corazón disminuye.

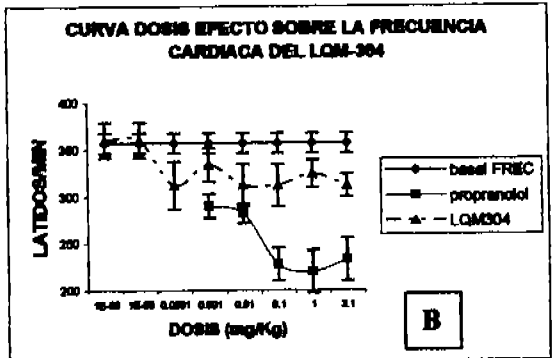
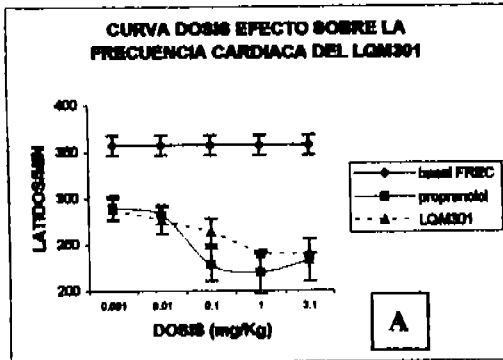
La Curva Dosis – Efecto de cualquier compuesto determina el paso inicial para conocer su posible mecanismo de acción, lo que considera la relación entre la magnitud de la dosis y la actividad del compuesto.

Las figuras 17 y 18 (pags.49 y 50 respectivamente) muestran los resultados obtenidos de las Curvas Dosis – Efecto a los diferentes compuestos sobre la frecuencia cardiaca, considerando la determinación de una actividad basal (línea azul), el efecto de un fármaco antiarrítmico en este caso el propranolol (línea rosa) y el compuesto LQM (línea punteada).

Como se puede observar en la figura 17 A (pag 19), las Curvas Dosis – Efecto sobre la frecuencia cardiaca al compuesto LQM-301 y al propranolol, fueron semejantes ya que ambos la disminuyeron con la misma tendencia. Las figuras 17 B, 17 C y 17 D (pag 49) muestran las Curvas Dosis – Efecto a los compuestos LQM-304, LQM-308, LQM-310 y al propranolol, donde se demuestra que los compuestos LQM disminuyeron la frecuencia cardiaca significativamente pero el efecto del propranolol fue mayor.

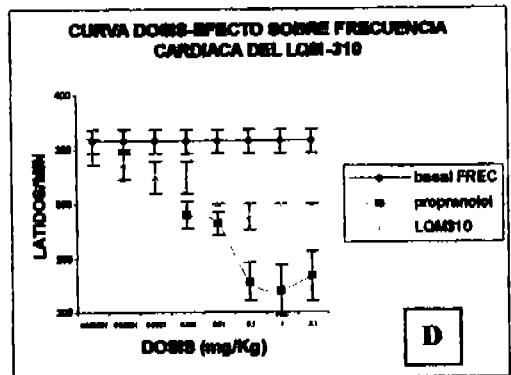
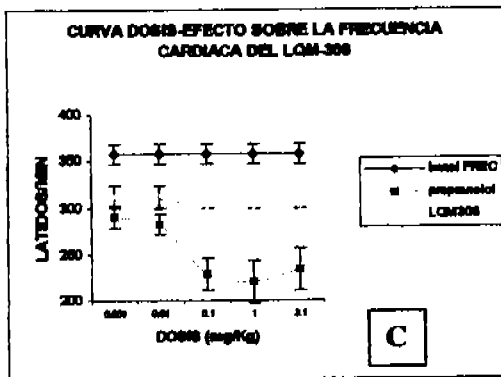


FIGURA 17. Actividad sobre la frecuencia cardiaca.



En A se muestra la curva del LQM-301 el cual demostró un comportamiento muy similar al del propranolol ya que ambos disminuyeron la Frecuencia Cardiaca con la misma tendencia

En B se observa la Curva Dosis-Efecto del LQM-304 en guinda en la cual vemos que a comparación del propranolol esta disminución es poco significativa además de no tener una tendencia constante.

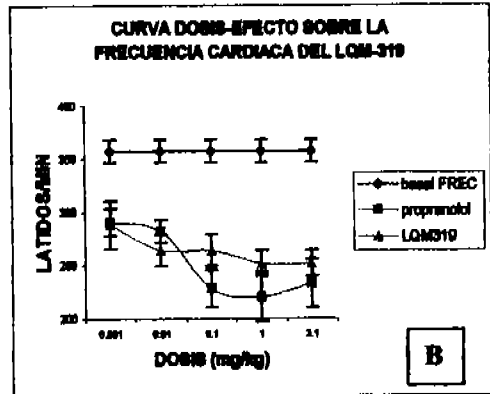
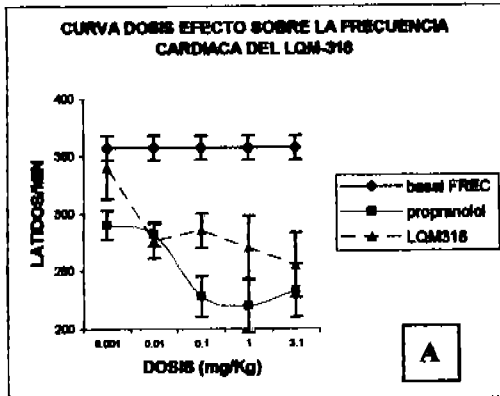


En C se aprecia la tendencia de disminución sobre la Frecuencia Cardiaca del LQM-308 en lila la cual es casi imperceptible aún cuando resulta ser significativa.

En D se ve la disminución altamente significativa que presentó el LQM-310 sobre la Frecuencia Cardiaca.

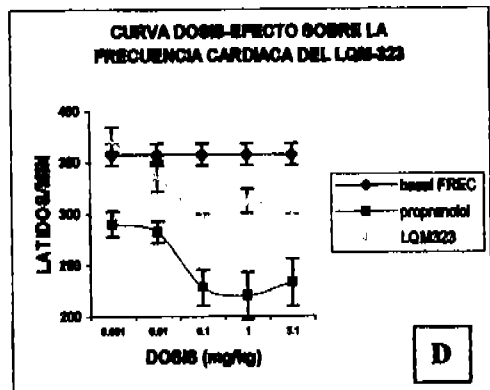
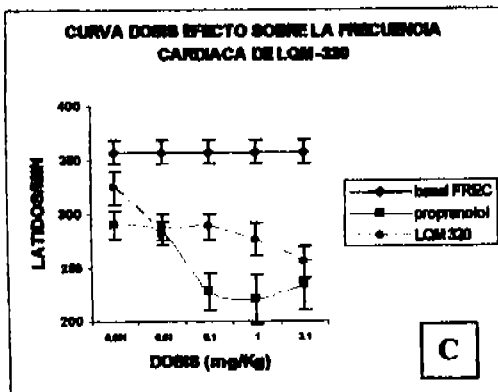


FIGURA 18. Actividad sobre la frecuencia cardiaca.



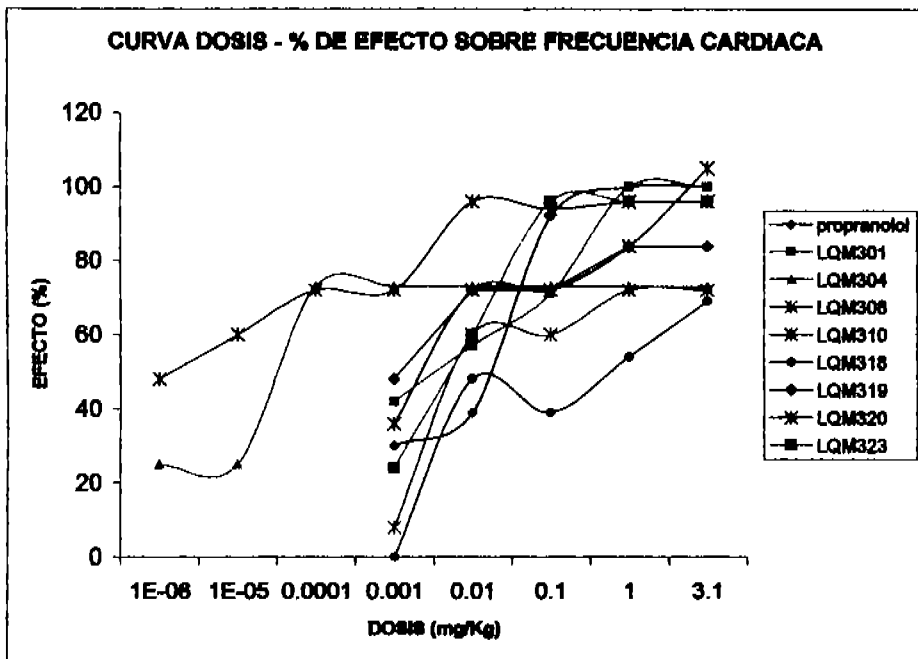
En A en color azul se observa la Curva Dosis-Efecto del LQM-318 el cual mostr6 una caida s6bita sobre la Frecuencia Cardiaca en la primera dosis pero tal efecto no se mantuvo durante las subsecuentes dosis.

En la figura 17 B en gris se muestra la Curv Dosis-Efecto del LQM-319 en la cual la disminuci6n de frecuencia Cardiaca no es muy marcada aunque significativa.



La Curva Dosis-Efecto del LQM-320 marcado en color turquesa muestra que aunque significativa fue la disminuci6n sobre Frecuencia cardiaca no se compara con la tendencia del propranolol

En la figura 17 D marcado con color verde se muestra la Curva Dosis-Efecto del LQM-323 sobre la Frecuencia Cardiaca cuya tendencia no es constante.



Gráfica 1. Determinación de la eficacia de los diferentes compuestos LQM comparados con el propranolol. En esta gráfica podemos determinar que el compuesto LQM-310 llega más rápido al 100% del efecto sobre la disminución de la frecuencia cardíaca, posteriormente le siguen los compuestos propranolol, LQM-301 y el LQM-323. Mientras que los restantes mantienen una eficacia entre 60 y 80%.



En la figura 18 (pag 50) se muestran las diferentes Curvas Dosis – Efecto a los compuestos LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323. Como se puede observar todos los compuestos disminuyeron la frecuencia cardiaca significativamente pero fueron diferentes los resultados con respecto a la Curva Dosis – Efecto al propranolol, ya que el efecto de éste β - bloqueador fue mayor.

Las curvas Dosis - % de Efecto de los diferentes compuestos se muestran en la gráfica 1. Ésto se llevó a cabo con la finalidad de comparar la eficacia de los diferentes compuestos con respecto al propranolol. Como se puede observar el LQM-310 a la dosis de 0.01 mg/Kg presenta el 100% de efecto. Posteriormente a la dosis de 0.1 mg/Kg con una eficacia del 100% le sigue el propranolol, el LQM-323, LQM-301y el LQM-320. Los compuestos restantes entre ellos, el LQM-319, LQM-304, LQM-308 y LQM-318 mantuvieron una menor eficacia que los compuestos anteriores (60-80% de efecto).

6.2 Determinación de las Curvas Dosis - Efecto a los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 sobre el Intervalo P-R.

Una manera de determinar la disminución del ritmo cardiaco es midiendo el aumento del intervalo P-R (ver pag.47). En la figura 19 (pag. 54) se muestran los resultados obtenidos sobre éste parámetro de los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308 y LQM-310. Como se puede observar todos estos compuestos con excepción al LQM-310, incrementan el intervalo P-R pero no es semejante con respecto al aumento presentado por el propranolol ya que éste es mayor. En la figura 20 (pag. 55) se muestran las respuestas sobre el intervalo P-R de los compuestos LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323. Determinando que los compuestos LQM-318, LQM-319 y LQM-320 incrementaron el intervalo P-R significativamente pero éste efecto fue menor que el presentado por el propranolol.

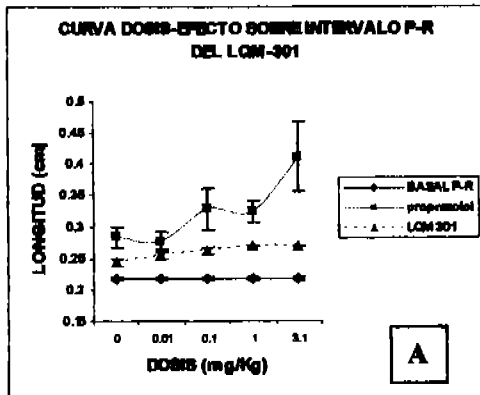


Mientras que los compuestos LQM-310 LQM-323 su efecto fue no significativo.

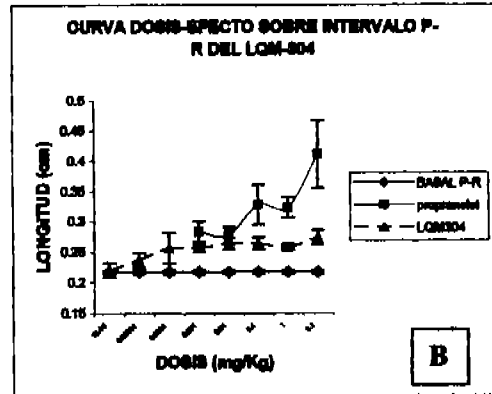
La gráfica 2 (pag 56) muestra las Curvas Dosis - % de Efecto sobre intervalo P-R. Se puede decir que el propranolol es el de mayor eficacia (100%) mientras que los diferentes compuestos muestran una eficacia sobre éste parámetro entre 10 y 40 %.



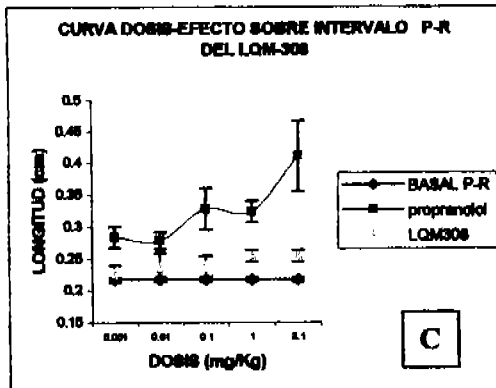
FIGURA 19. Actividad sobre el intervalo P-R.



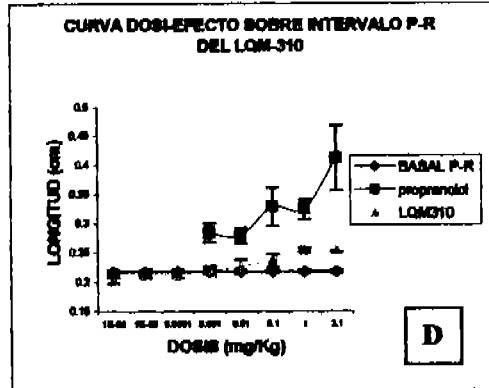
En rojo la Curva Dosis-Efecto del LQM-301 sobre Intervalo P-R le cual muestra un ligero aumento sobre el mismo pero no comparable con la tendencia de aumento del propranolol



En B en color guinda la curva Dosis-Efecto del LQM-304 sobre Intervalo P-R en la cual se observa que en comparación con los demás compuestos éste fue el que mayor aumento tuvo sobre Intervalo P-R.



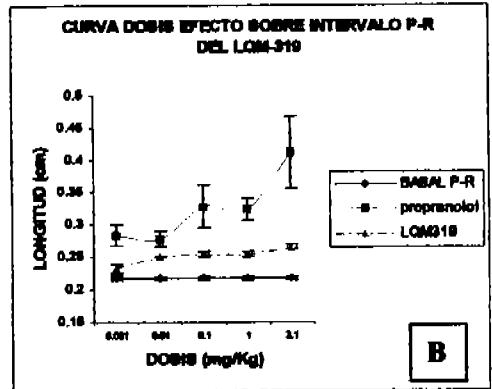
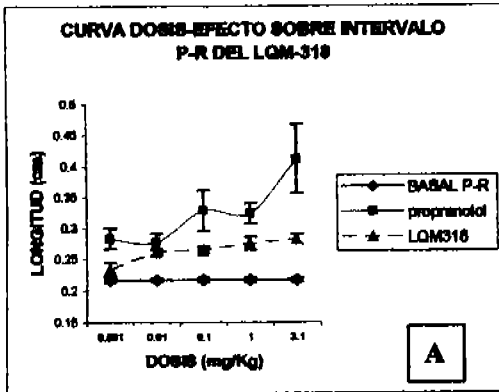
La curva Dosis-Efecto la cual se observa en color lila para el compuesto LQM-308 muestra el aumento sobre Intervalo P-R.



En D en color naranja se observa la no significancia del aumento sobre Intervalo P-R por el compuesto LQM-310.

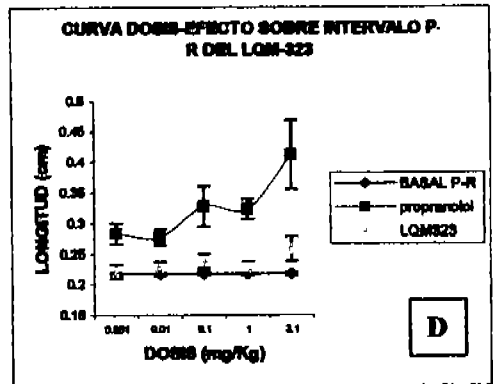
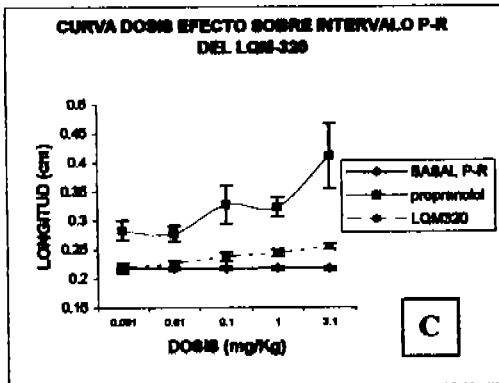


FIGURA 20. Actividad sobre el intervalo P-R.



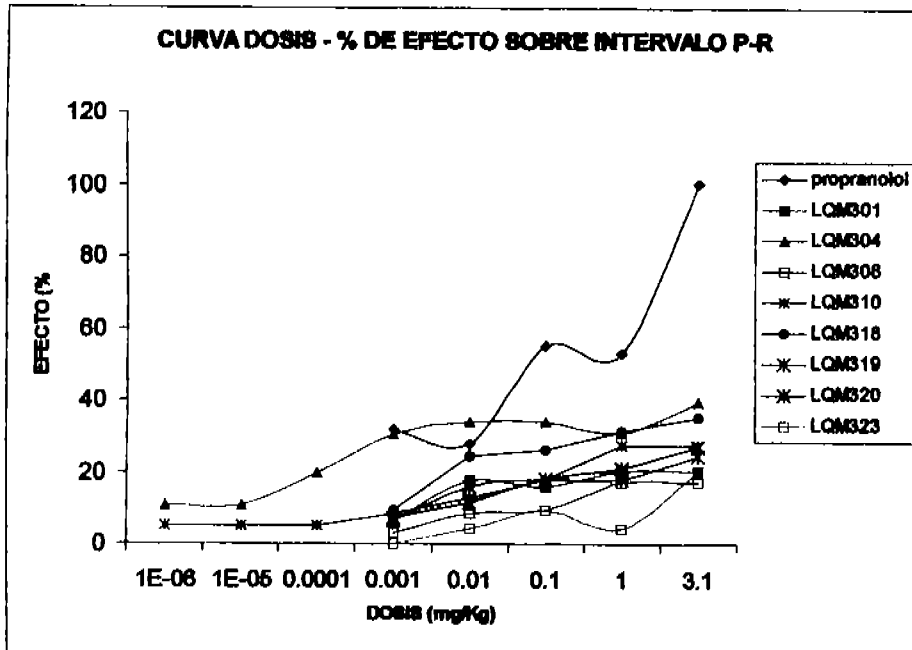
En A se observa la Curva Dosis-Efecto del LQM-318 en color azul el cual fue uno de los compuestos que mayor aumento presentó sobre Intervalo P-R.

La Curva del LQM-319 en color gris muestra que este fue uno de los compuestos que presentó un aumento significativo sobre el Intervalo P-R.



En C en color turquesa se observa la Curva Dosis-efecto del LQM-320 el cual presentó un efecto significativo sobre Intervalo P-R aunque no el mismo que el propranolol

En D en color verde se muestra la Curva del incremento sobre Intervalo P-R presentado por el LQM-323 cuyo efecto sobre el mismo fue no significativo.



Gráfica 2. Determinación de la eficacia de los diferentes compuestos LQM comparados con el propranolol. En esta gráfica se puede determinar que los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-318, LQM-319 y LQM-320 incrementaron el intervalo P-R significativamente pero éste efecto fue menor que el presentado por el propranolol. Mientras que el compuesto LQM-310 y LQM-323 no presentaron un efecto significativo sobre este intervalo.



7.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

La muerte súbita causada por arritmias ventriculares es la mayor preocupación en cuanto a salud pública. En años recientes los estudios sobre la actividad eléctrica cardíaca (llamada electrofisiología cardíaca) ha llegado a ser una disciplina de interés para los físicos, fisiólogos, matemáticos e ingenieros empeñados en desarrollar nuevas técnicas y análisis para el entendimiento de éstos padecimientos ²⁸.

Las arritmias deben tratarse para aliviar síntomas que producen y prolongan la vida. Dos grandes estudios y un meta análisis en casi 100 000 pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) tratados con antiarrítmicos han puesto en duda la intención de tratar de manera profiláctica las arritmias ⁵⁴. Aunque son principalmente los medicamentos de la clase I a excepción de la amiodarona y III los que favorecen la aparición de arritmias, este principio es de gran importancia.

Las arritmias deben tratarse con agentes cuya capacidad profiláctica sobrepase el riesgo de efectos adversos como es el caso de los bloqueadores beta (clase II) y la amiodarona (clase III). Esta última se considera en la actualidad uno de los principales medicamentos antiarrítmicos debido a su demostrada eficacia y seguridad ⁵⁵, aunque hay algunos efectos adversos que limitan su uso ⁵⁶ por lo que aún se buscan mejores antiarrítmicos.

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

En la Unidad de Postgrado de la FES-Cuautitlán se encuentra el Laboratorio de Farmacología del Miocardio, se realizan las pruebas farmacológicas a nuevos compuestos, los cuales pueden presentar actividades sobre el sistema cardiovascular.



En colaboración con el Laboratorio de Química Medicinal se buscan y prueban nuevos fármacos, entre los cuales se encuentran nuevos fármacos antiarrítmicos promisorios para el tratamiento de diferentes tipos de arritmias cardíacas.

Es importante señalar la relevancia de esto ya que los medicamentos para tratar patologías cardíacas en su mayoría son transnacionales, lo que genera mayor gasto para los pacientes mexicanos; los cuales al verse en la necesidad de mantener a sus familiares con cierta calidad de vida se ven obligados a adquirir estos productos a un costo alto y en algunos casos excesivo. Por lo que es importante desarrollar investigaciones sobre nuevos agentes que resulten menos costosos a los consumidores mexicanos. Además de que los compuestos que se lleguen a desarrollar en nuestra Facultad serán de bajo precio y lo que es más importante se evaluarán y serán prescritos a la población mexicana.

Por lo que en la búsqueda de nuevos principios activos desarrollados en el laboratorio, ha permitido que por medio del diseño asistido por computadora y síntesis orgánica, se obtuviera una serie de compuestos con clave LQM con posible actividad sobre el ritmo cardíaco. Mediante un modelo sencillo en donde pudimos determinar la actividad electrocardiográfica hizo posible llevar a cabo este estudio.

De acuerdo a la literatura no todos los antiarrítmicos tienen el mismo efecto sobre el Intervalo P-R y esto varía de acuerdo a su clasificación .

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

Tabla 2. Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre el intervalo P-R del ECG. Donde 0: sin cambio , +: aumento moderado , ++ aumento intenso² .



De acuerdo con los resultados que se reportan para los compuestos LQM-308 y LQM-319 se observa que éstos disminuyen la frecuencia cardíaca y aumentan el intervalo P-R. Mientras que para los compuestos LQM-301, LQM-310, LQM-323 y LQM-320 muestran disminución de la frecuencia cardíaca pero menor aumento en el intervalo P-R. Por otro lado, los compuestos LQM-304 y LQM-318 aumenta intervalo P-R pero no disminuye significativamente la frecuencia cardíaca.

De acuerdo a la tabla 2 se ordenan cada uno de los compuestos por su aumento sobre el intervalo P-R.

| propranolol | LQM 301 | LQM 304 | LQM 308 | LQM 310 | LQM 318 | LQM 319 | LQM 320 | LQM 323 |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ++ | 0/+ | + | 0/+ | 0 | + | 0/+ | + | 0 |

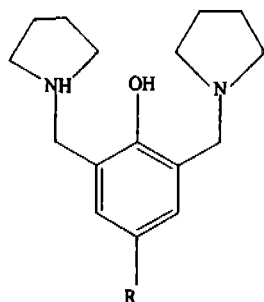
Tabla 3. Aumento sobre Intervalo P-R de los compuestos LQM-301, LQM- 304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 LQM-323 y propranolol.

En la tabla 3 (pag. 59)se observa que ningún compuesto llega a un aumento significativo sobre el intervalo P-R pero esto nos da una aproximación de la posible clasificación a la que puedan pertenecer estos compuestos sintetizados.

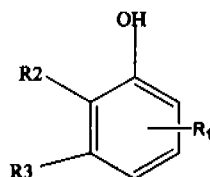
Después de analizar los resultados se puede observar que el fármaco que resulta ser el más potente es el LQM-310 el cual reporta una disminución muy marcada sobre frecuencia cardíaca ya que en la grafica 1 (pag.51) se observa que es el compuesto que llega a un 100 % a una dosis menor (0.01 mg/kg) a comparación de los demás compuestos .



Debido a que se encontró en la región aromática de la changrolina es la responsable de la actividad antiarrítmica.



En el laboratorio de Química medicinal se decidió trabajar sobre la sustitución de esta región quedando el fenol en algunos casos



mono, di o hasta trisustituido .

Estos sustituyentes le confirieron a cada compuesto propiedades diferentes y esto se demuestra ya que no todos presentaron la misma actividad sobre frecuencia cardíaca e intervalo P-R.

El sustituyente R1 posiblemente sea el que esté dando la actividad biológica a los compuestos estudiados.



8.0 CONCLUSIONES

- El LQM-310 es un compuesto más potente sobre la disminución de la frecuencia cardiaca que el propranolol. Mientras que éste último es más potente sobre el aumento del intervalo P-R que los demás compuestos.
- Los compuestos LQM-301, LQM-310 LQM-320 y LQM-323 presentaron un efecto mayor sobre la disminución frecuencia cardiaca que los compuestos LQM-304, LQM-308 y LQM-319 .
- El compuesto LQM-301 presenta una actividad semejante a la de propranolol.
- La eficacia se los compuestos probados y comparados con el propranolol queda de la manera siguiente: LQM-310 > propranolol > LQM-323 > LQM-301 > LQM-320> LQM-319 > LQM-304 > LQM-308> LQM-318.



9.0 COMENTARIO

En cuanto a los datos obtenidos para Intervalo P-R se necesitaría hacer estudios más a fondo de los compuestos LQM-301 y LQM-323. Este estudio se puede realizar en ratas a las que se les pueda inducir arritmias con la finalidad de esclarecer sobre que tipo de arritmias pueda ser utilizado.

Este estudio sería muy valioso para poder dilucidar el mecanismo de acción de éstos compuestos sintéticos y así poder determinar a qué clase de antiarrítmicos pertenecen, su eficacia y sus posibles efectos adversos.



10.0 REFERENCIAS

- 1- Kalant Harold. México. Farmacología Médica . Ed. Oxford. pp 459-476.1998.
- 2- Flores Jesús. Farmacología Humana. Ed. Masson. Barcelona. 4° ed. pp 675-698. 2004
- 3- Goddman Gilman Alfred. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Mc Graw Hill. México 9° ed .
- 4- Farmacia. Remington. Ed. Médica panamericana. Argentina.2° ed. pp. 33-44 2003.
- 5- Ople Lionel H. Gersh Berand J. Fármacos en Cardiología. México. pp 274-341. 2001
- 6- Gad. SC:fundam Apply Toxicology 15(1):8, 1990
- 7- Hartzema AG: Annual Pharmacotherapy PMA, Washington DC, 4, 1987.
- 8- Clarke FH, ed: How Modern Medicines are developed, Futura, MT Kisko NY.1977.
- 9- Hopfnger AJ: J.Medical Chemistry 28:1133, 1985.
- 10-Topliss JG: Medical Chemistry 15,1006,1985.
- 11- www.fac.org.ar/tcvc/llave/c030/dubner.htm
- 12-Galloway A.C. Colvin SB, Grossi EA; Spencer FC. Cardlopatías adquiridas en Shartz SI, Shires GT, Spencer FC ed.
- 13-Principio de cirugía 6° ed. México MC. Graw Hill . Interamericana, 1995: 1.
- 14- med.unne.edu.ar/revista/revista138/avl.htm
- 15- SECCION 3.- Urgencias cardiovasculares Infarto Agudo del Miocardio, Noviembre 1°. 2003.
- 16- Guyton Arthur Tratado de Fisiología Médica .. Ed. Interamericana. México. 6° ed. pp 595-612.1984.
- 17-Lepran I, Kohtla M. Siegmund W. Szekeres L. Coronary artery ligation, early arrhythmias and determination of the ischemic area in conscious rats J. Pharmacology methods 9:219-230. 1983



- 18- Macroscopic identification of Early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity Am. J. Pathol 42; 379-405. 1963
- 19- Harris A. : Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion Circ 1:1318. 1950
- 20- Johns T, Olson B.: Experimental myocardial infarction. A method of coronary occlusion in small animals. Am. Surg. 140: 676-682. 1954
- 21- Clarck C. Foreman. I.M. Kane, et all : Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of Infarct size. J. Pharmacology Methods 3: 357-368. 1980.
- 22-The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 321:406-412. 1989.
- 23-Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. N Engl J Med 324:781-788 3. 1991.
- 24- Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al., for the SWORD investigators. Effect of *d*-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. Lancet 348:7-12.1996.
- 25- Priori SG, Diehl L, Schwartz PJ. Torsade de Pointes. In : Podrid PJ, Kowey PR, eds. Cardiac arrhythmia: mechanisms, diagnosis, and management. Baltimore: Williams and Wilkins, 951-963.1995.
- 26- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. Arch Intern Med 160:49-57.2000
- 27-McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB and Bass EB. Management of atrial brillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. Ann Intern Med 139:1018-1033.2003
- 28- Christini David J. et all. Mapping and control of Complex Cardiac Arrhythmias. Chaos. 1732:12;3.2003
- 29-M. E. Josephson, Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations, 2nd ed. ~Lea & Febiger, Philadelphia, PA, 1993.
- 30- E. N. Prystowsky and G. J. Klein, Cardiac Arrhythmias: An Integrated Approach for the Clinician ~McGraw-Hill, New York, 1994.



- 31- L. H. Frame and M. B. Simson, "Oscillations of conduction, action potential duration, and refractoriness," *Circulation* 78, 1277–1287 .1988.
- 32- M. Courtemanche, L. Glass, and J. P. Keener, "Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media," *Phys. Rev. Lett.* 70, 2182–2185 .1993.
- 33- H. Ito and L. Glass, "Theory of reentrant excitation in a ring of cardiac tissue," *Physica D* 56, 84–106.1992.
- 34- L. Glass, "Dynamics of cardiac arrhythmias," *Phys. Today* 49-8, 40–45 1996.
- 35- J. M. Davidenko, A. V. Pertsov, R. Salomonsz, W. Baxter, and J. Jalife, "Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle," *Nature London* 355, 349–351.1992.
- 36- Aaronson Phillip. *El sistema cardiovascular en esquemas*. Ed. Ars Médica. pp 34-37 y 96-101 1999.
- 37- F. Fenton and A. Karma, "Fiber-rotation-induced vortex turbulence in thick myocardium," *Phys. Rev. Lett.* 81, 481–484 .1998.
- 38- N. Virag, V. Jacquemet, C. Henriquez, S. Zozor, O. Blanc, J.-M. Vesin, E. Pruvot, and L. Kappenberger, "Study of atrial arrhythmias in a computer model based on MR images of human atria," *Chaos* 12, 754–763 .2002.
- 39- R. Zou, J. Kneller, L. J. Leon, and S. Nattel, "Development of a computer algorithm for the detection of phase singularities and initial application to analyze simulations of atrial fibrillation," *Chaos* 12, 764–778 .2002.
- 40- J. M. Rogers, "Wave front fragmentation due to ventricular geometry in a model of the rabbit heart," *Chaos* 12, 779–787 .2002.
- 41- N. Trayanova and J. Eason, "Shock-induced arrhythmogenesis in the myocardium," *Chaos* 12, 962–972 .2002.
- 42- Tutorial de Electrocardiograma. Dr. Gonzalez Juanatey José Ramón. Servicio de Cardiología UCC. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago Compostella.
- 43- US. Census Bureau, *Internacional Data Base*.2004
- 44- Campbell RW. Supraventricular tachycardia: occasional nuisance or frequent threat? *Eur Heart J* 17 Suppl C:21-5.1997



- 45- Baine WB, Yu W, Wels KA. Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, *J Am Geriatr Soc* 49:763-70. 1991-1998. 2001
- 46- Cairns CB, Niemann JT. Intravenous adenosine in the emergency department management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* ;20:717-21. 1991
- 47- Connors S, Dorian P. Management of supraventricular tachycardia in the emergency department. *Can J Cardiol* ;13Suppl A: 19A-24A. 1997.
- 48- Luderitz B, Manz M. Pharmacologic treatment of supraventricular tachycardia: the German experience. *Am J Cardiol* ;70: 66A-73A. 1992.
- 49- Getchell WS, Larsen GC, Morris CD, McAnulty JH. Epidemiology of syncope in hospitalized patients. *J Gen Intern Med* ;14:677-87. 1999
- 50- The Merck index. An encyclopedia of Chemicals drugs and biologicals. 12° ed. Ed. ;erck and Co. Inc. 1996. USA
- 51- Drug information. American Hospital Formulary Service. AHES. Ed. American Society of hospital Pharmacist. USA. 1992.
- 52- El manual Merck. De diagnóstico y terapéutica. Dr. Berkow Robert. 7° ed. Ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. 1986.
- 53- Medicina Interna. Harrison. 5° ed. Ed. La prensa Médica mexicana. S.A. México. 1984.
- 54- Marcus F.I. Opie LH. Antiarrhythmic agents. In Opie H (ed) *Drugs of the heart*. 3° ed. WB. Saunders, Philadelphia. 207-246. 1994
- 55- Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy safety. *Circulation*, 2025-2034. 1999
- 56- Vorperian VR Havighurst T.C., Miller S et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter fibrillation *J. Am Coll. Cardiol.* 31: 1414-1419. 1998.



ANEXO I Calibración del equipo

1. Conectar los cables gris(corriente) y negro (tierra)
2. Encender el botón RECORDER y dejar encendido el aparato por 15 min
3. Calibrar el aparato colocando el botón del acoplador en CAL, el cual equivale a 1mV
4. Seleccionar la sensibilidad a 1000 mV/cm
5. Cerrar botón micrométrico, el cual se encuentra en el botón de la sensibilidad Ω mV/cm
6. El botón FILTER se debe colocar en 10 K (Hz)
7. Colocar el cable de electrodos en la posición INPUT
8. Encender botón rojo que se encuentra en el (CHANNEL AMPLIFIER) amplificador
9. Revisar que haya tinta en los tinteros
10. Colocar la pajilla en posición horizontal con el botón de POSITION
11. Encender el botón blanco
12. Seleccionar la sensibilidad en la que podamos determinar la amplitud de 2-3 cm. con el botón TRANCE RESET y botón de sensibilidad sin soltar la palanca dejar 5 seg. Y llevar una vez más la palanca hacia abajo con la finalidad



de tener una amplitud constante hacia arriba y hacia abajo, las cuales equivalen a 1mV.

13. Iniciar con una sensibilidad a 500 Ω mV/cm y accionar la palanca TRANCE RESET

14. Seguir a 200 Ω mV/cm, 100 Ω mV/cm y 50 Ω mV/cm hasta alcanzar la amplitud deseada (2 o 3 cm)

15. Colocar velocidad 0.1 cm/s

16. La calibración ideal en nuestro caso es de 5 Ω mV/cm polaridad (+)

17. Para iniciar el registro apagar el botón blanco cambiar el botón a la derivación INPUT.



ANEXO II

En el siguiente apartado se verifican estadísticamente los resultados obtenidos tanto de Frecuencia Cardiaca como de Intervalo P-R, mediante un Análisis de Varianza (ANOVA) de dos factores con una sola muestra por grupo para los compuestos LQM-301, LQM-304, LQM-308, LQM-310, LQM-318, LQM-319, LQM-320 y LQM-323 así como para el propranolol el cual se utilizó como control positivo.

Planteamiento de Hipótesis:

H_0 = Las medias de la Curva basal con iguales a las medias de la Curva- Efecto.

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

Si $F_{exp} < F_{tab}$ = No se rechaza H_0 Si $F_{exp} > F_{tab}$ = Se rechaza H_0

1. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-301

| ANOVA para Frecuencia Cardiaca | | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|-----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 288 | 276 | 284 | 240 | 240 |

| Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo | | | | |
|---|--------|------|----------|----------|
| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
| Basal | 5 | 1785 | 357 | 0 |
| Efecto | 5 | 1308 | 261.6 | 480.8 |
| 0.001 | 2 | 645 | 322.5 | 2380.5 |
| 0.01 | 2 | 633 | 316.5 | 3280.5 |
| 0.1 | 2 | 621 | 310.5 | 4324.5 |
| 1 | 2 | 597 | 298.5 | 6844.5 |
| 3.1 | 2 | 597 | 298.5 | 6844.5 |



ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|---------|--------------|----------------------|
| Filas | 22752.9 | 1 | 22752.9 | 98.7539 | 0.00068 | 7.70885 |
| Columnas | 921.6 | 4 | 230.4 | 1 | 0.5 | 6.38823 |
| Error | 921.6 | 4 | 230.4 | | | |
| Total | 24596.1 | 9 | | | | |

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

| ANOVA para intervalo P-R | | | | | |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.244 | 0.254 | 0.262 | 0.27 | 0.27 |

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

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|-------|----------|-----------|
| Basal | 5 | 1.085 | 0.217 | 0 |
| Efecto | 5 | 1.3 | 0.26 | 0.000124 |
| 0.001 | 2 | 0.461 | 0.2305 | 0.0003645 |
| 0.01 | 2 | 0.471 | 0.2355 | 0.0006845 |
| 0.1 | 2 | 0.479 | 0.2395 | 0.0010125 |
| 1 | 2 | 0.487 | 0.2435 | 0.0014045 |
| 3.1 | 2 | 0.487 | 0.2435 | 0.0014045 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-------------|--------------|----------------------|
| Filas | 0.0046225 | 1 | 0.0046225 | 74.55845161 | 0.00009 | 7.70885 |
| Columnas | 0.000248 | 4 | 6.2E-05 | 1 | 0.5 | 6.38823 |
| Error | 0.000248 | 4 | 6.2E-05 | | | |
| Total | 0.0051185 | 9 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.



2. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-304

| ANOVA para Frecuencia Cardíaca | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------|---------|--------|-------|------|-----|-----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.000001 | 0.00001 | 0.0001 | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 360 | 360 | 312 | 334 | 312 | 312 | 324 | 312 |

| Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo | | | | |
|---|--------|------|----------|-------------|
| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
| Basal | 8 | 2856 | 357 | 0 |
| Efecto | 8 | 2826 | 328.25 | 448.2142857 |
| 0.000001 | 2 | 717 | 358.5 | 4.5 |
| 0.00001 | 2 | 717 | 358.5 | 4.5 |
| 0.0001 | 2 | 669 | 334.5 | 1012.5 |
| 0.001 | 2 | 691 | 345.5 | 284.5 |
| 0.01 | 2 | 669 | 334.5 | 1012.5 |
| 0.1 | 2 | 669 | 334.5 | 1012.5 |
| 1 | 2 | 681 | 340.5 | 544.5 |
| 3.1 | 2 | 669 | 334.5 | 1012.5 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-------------|--------------|----------------------|
| Filas | 3306.25 | 1 | 3306.25 | 14.81911317 | 0.0063 | 5.59146 |
| Columnas | 1561.75 | 7 | 223.1071 | 1 | 0.5 | 3.787051 |
| Error | 1561.75 | 7 | 223.1071 | | | |
| Total | 6429.75 | 15 | | | | |

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

| ANOVA para Intervalo P-R | | | | | | | | |
|--------------------------|----------|---------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/Kg) | 0.000001 | 0.00001 | 0.0001 | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.27 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.22 | 0.237 | 0.257 | 0.257 | 0.264 | 0.264 | 0.258 | 0.274 |

**Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo**

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|----------|--------|-------|----------|-------------|
| Basal | 8 | 1.789 | 0.223825 | 0.000351125 |
| Efecto | 8 | 2.031 | 0.253875 | 0.000296982 |
| 0.000001 | 2 | 0.437 | 0.2185 | 4.5E-06 |
| 0.00001 | 2 | 0.507 | 0.2535 | 0.0005445 |
| 0.0001 | 2 | 0.474 | 0.237 | 0.0008 |
| 0.001 | 2 | 0.474 | 0.237 | 0.0008 |
| 0.01 | 2 | 0.481 | 0.2405 | 0.0011045 |
| 0.1 | 2 | 0.481 | 0.2405 | 0.0011045 |
| 1 | 2 | 0.475 | 0.2375 | 0.0008405 |
| 3.1 | 2 | 0.491 | 0.2455 | 0.0016245 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico por F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|---------------------|
| Filas | 0.00366025 | 1 | 0.00366 | 8.10109872 | 0.02482 | 5.59148 |
| Columnas | 0.001374 | 7 | 0.000198 | 0.43443206 | 0.85315 | 3.767051 |
| Error | 0.00316275 | 7 | 0.000452 | | | |
| Total | 0.008197 | 15 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.

3. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-308

| ANOVA para Frecuencia Cardíaca | | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|-----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 312 | 312 | 300 | 300 | 300 |

**Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo**

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|------|----------|----------|
| Basal | 5 | 1785 | 357 | 0 |
| Efecto | 5 | 1524 | 304.8 | 43.2 |
| 0.001 | 2 | 689 | 334.5 | 1012.5 |
| 0.01 | 2 | 689 | 334.5 | 1012.5 |
| 0.1 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |
| 1 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |
| 3.1 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|---------|--------------|----------------------|
| Filas | 6812.1 | 1 | 6812.1 | 315.375 | 5.9071E-05 | 7.70864972 |
| Columnas | 86.4 | 4 | 21.6 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 86.4 | 4 | 21.6 | | | |
| Total | 6984.9 | 9 | | | | |

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

ANOVA para Intervalo P-R

| | | | | | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.226 | 0.236 | 0.238 | 0.254 | 0.254 |

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

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|-------|----------|-----------|
| Basal | 5 | 1.085 | 0.217 | 0 |
| Efecto | 5 | 1.208 | 0.2416 | 0.0001488 |
| 0.001 | 2 | 0.443 | 0.2215 | 4.05E-05 |
| 0.01 | 2 | 0.453 | 0.2265 | 0.0001805 |
| 0.1 | 2 | 0.455 | 0.2275 | 0.0002205 |
| 1 | 2 | 0.471 | 0.2355 | 0.0006845 |
| 3.1 | 2 | 0.471 | 0.2355 | 0.0006845 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 0.0015129 | 1 | 0.0015129 | 20.3346774 | 0.010745 | 7.70864972 |
| Columnas | 0.0002976 | 4 | 7.44E-05 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 0.0002976 | 4 | 7.44E-05 | | | |
| Total | 0.0021081 | 9 | | | | |



Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.

4. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-310

| ANOVA para F.C | | | | | | | | |
|----------------------|----------|---------|--------|-------|------|-----|-----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.000001 | 0.00001 | 0.0001 | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 348 | 336 | 324 | 324 | 300 | 288 | 300 | 300 |

| Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo | | | | |
|---|-------|------|----------|-------------|
| RESUMEN | Cuent | Suma | Promedio | Varianza |
| Basal | 8 | 2856 | 357 | 0 |
| Efecto | 8 | 2520 | 315 | 442.2857143 |
| 0.000001 | 2 | 705 | 352.5 | 40.5 |
| 0.00001 | 2 | 693 | 346.5 | 220.5 |
| 0.0001 | 2 | 681 | 340.5 | 544.5 |
| 0.001 | 2 | 681 | 340.5 | 544.5 |
| 0.01 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |
| 0.1 | 2 | 645 | 322.5 | 2380.5 |
| 1 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |
| 3.1 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |

| ANÁLISIS DE VARIANZA | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grado de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
| Filas | 7056 | 1 | 7056 | 31.9069767 | 0.000776 | 5.59146 |
| Columnas | 1548 | 7 | 221.142857 | 1 | 0.5 | 3.787051 |
| Error | 1548 | 7 | 221.142857 | | | |
| Total | 10152 | 15 | | | | |

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

| ANOVA para P-R | | | | | | | | |
|----------------|----------|---------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/Kg) | 0.000001 | 0.00001 | 0.0001 | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.27 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.202 | 0.212 | 0.212 | 0.218 | 0.226 | 0.236 | 0.254 | 0.264 |

**Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo**

| RESUMEN | Cuent. | Suma | Promedio | Varianza |
|----------|--------|-------|----------|-------------|
| Basal | 8 | 1.789 | 0.223825 | 0.000351125 |
| Efecto | 8 | 1.814 | 0.22675 | 0.000386071 |
| 0.000001 | 2 | 0.419 | 0.2095 | 0.0001125 |
| 0.00001 | 2 | 0.482 | 0.241 | 0.001682 |
| 0.0001 | 2 | 0.429 | 0.2145 | 1.25E-05 |
| 0.001 | 2 | 0.435 | 0.2175 | 5E-07 |
| 0.01 | 2 | 0.443 | 0.2215 | 4.05E-05 |
| 0.1 | 2 | 0.453 | 0.2265 | 0.0001805 |
| 1 | 2 | 0.471 | 0.2355 | 0.0006845 |
| 3.1 | 2 | 0.471 | 0.2355 | 0.0006845 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para I |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-------------|--------------|----------------------|
| Filas | 3.91E-05 | 1 | 3.90625E-05 | 0.08141807 | 0.783643 | 5.59146 |
| Columnas | 0.001795 | 7 | 0.00025642 | 0.534456127 | 0.7863 | 3.787051 |
| Error | 0.003358 | 7 | 0.000479777 | | | |
| Total | 0.005192 | 15 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; No Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.

5. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-318

| ANOVA para Frecuencia Cardíaca | | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 35 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 340 | 276 | 285 | 27 | 255 |

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

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|------|----------|----------|
| Basal | 5 | 1785 | 357 | 0 |
| Efecto | 5 | 1425 | 285.2 | 1057.7 |
| 0.001 | 2 | 897 | 348.5 | 144.5 |
| 0.01 | 2 | 633 | 316.5 | 3280.5 |
| 0.1 | 2 | 642 | 321 | 2592 |
| 1 | 2 | 627 | 313.5 | 3784.5 |
| 3.1 | 2 | 612 | 306 | 6202 |



ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones: | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|----------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 12888.1 | 1 | 12888.1 | 24.3700482 | 0.00783577 | 7.70884972 |
| Columnas | 2115.4 | 4 | 528.85 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 2115.4 | 4 | 528.85 | | | |
| Total | 17118.9 | 9 | | | | |

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

| Dosis (mg/Kg) | ANOVA para Intervalo P-R | | | | |
|---------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.234 | 0.262 | 0.265 | 0.275 | 0.282 |

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

| RESUMEN | Cuentas | Sum. | Promedio | Varianza |
|---------|---------|-------|----------|-----------|
| Basal | 5 | 1.081 | 0.217 | 0 |
| Efecto | 5 | 1.311 | 0.2636 | 0.0003373 |
| 0.001 | 2 | 0.451 | 0.2255 | 0.0001445 |
| 0.01 | 2 | 0.471 | 0.2395 | 0.0010125 |
| 0.1 | 2 | 0.481 | 0.241 | 0.001152 |
| 1 | 2 | 0.491 | 0.246 | 0.001682 |
| 3.1 | 2 | 0.491 | 0.2495 | 0.0021125 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones: | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|----------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-----------|--------------|----------------------|
| Filas | 0.0054289 | 1 | 0.0054289 | 32.190335 | 0.00476117 | 7.70884972 |
| Columnas | 0.0006748 | 4 | 0.00016865 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 0.0006748 | 4 | 0.00016865 | | | |
| Total | 0.0087781 | 9 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.



6. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-319

| ANOVA para Frecuencia Cardíaca | | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|-----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 288 | 284 | 284 | 282 | 282 |

| Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo | | | | |
|---|--------|------|----------|----------|
| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
| Basal | 5 | 1785 | 357 | 0 |
| Efecto | 5 | 1320 | 284 | 218 |
| 0.001 | 2 | 645 | 322.5 | 2380.5 |
| 0.01 | 2 | 621 | 310.5 | 4324.5 |
| 0.1 | 2 | 621 | 310.5 | 4324.5 |
| 1 | 2 | 609 | 304.5 | 5512.5 |
| 3.1 | 2 | 609 | 304.5 | 5512.5 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 21822.5 | 1 | 21822.5 | 200.208333 | 0.00014483 | 7.70884972 |
| Columna | 432 | 4 | 108 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 432 | 4 | 108 | | | |
| Total | 22486.5 | 9 | | | | |

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

| ANOVA para Intervalo P-R | | | | | |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.232 | 0.25 | 0.254 | 0.254 | 0.268 |



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

| RESUMEN | Cuenta | Sum. | Promedio | Varianza |
|---------|--------|-------|----------|-----------|
| Basal | 5 | 1.081 | 0.217 | 0 |
| Efecto | 5 | 1.251 | 0.2512 | 0.0001512 |
| 0.001 | 2 | 0.441 | 0.2245 | 0.0001125 |
| 0.01 | 2 | 0.481 | 0.2335 | 0.0005445 |
| 0.1 | 2 | 0.471 | 0.2355 | 0.0006845 |
| 1 | 2 | 0.471 | 0.2355 | 0.0006845 |
| 3.1 | 2 | 0.481 | 0.2415 | 0.0012005 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 0.0029241 | 1 | 0.0029241 | 38.6785714 | 0.00340276 | 7.70884972 |
| Columnas | 0.0003024 | 4 | 7.56E-05 | 1 | 0.5 | 6.36823394 |
| Error | 0.0003024 | 4 | 7.56E-05 | | | |
| Total | 0.0035289 | 9 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.

7. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-320

| ANOVA para Frecuencia Cardíaca | | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|-----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 324 | 288 | 288 | 276 | 255 |

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

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|------|----------|----------|
| Basal | 5 | 1785 | 357 | 0 |
| Efecto | 5 | 1431 | 286.2 | 628.2 |
| 0.001 | 2 | 681 | 340.5 | 544.5 |
| 0.01 | 2 | 645 | 322.5 | 2380.5 |
| 0.1 | 2 | 645 | 322.5 | 2380.5 |
| 1 | 2 | 633 | 316.5 | 3280.5 |
| 3.1 | 2 | 612 | 306 | 5202 |



ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 12531.6 | 1 | 12531.6 | 39.8968481 | 0.0032135 | 7.70864972 |
| Columnas | 1256.4 | 4 | 314.1 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 1256.4 | 4 | 314.1 | | | |
| Total | 15044.4 | 9 | | | | |

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

ANOVA para Intervalo P-R

| | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/Kg) | | | | | |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.218 | 0.228 | 0.238 | 0.244 | 0.255 |

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

| RESUMEN | Cuente | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|-------|----------|-----------|
| Basal | 6 | 1.085 | 0.217 | 0 |
| Efecto | 5 | 1.181 | 0.2382 | 0.0002132 |
| 0.001 | 2 | 0.435 | 0.2175 | 5E-07 |
| 0.01 | 2 | 0.443 | 0.2215 | 4.05E-06 |
| 0.1 | 2 | 0.455 | 0.2275 | 0.0002205 |
| 1 | 2 | 0.461 | 0.2305 | 0.0003645 |
| 3.1 | 2 | 0.472 | 0.238 | 0.000722 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 0.0006216 | 1 | 0.0006216 | 8.64540338 | 0.04237619 | 7.70864972 |
| Columna | 0.0004264 | 4 | 0.0001066 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 0.0004264 | 4 | 0.0001068 | | | |
| Total | 0.0017744 | 9 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.



8. Análisis de ANOVA del compuesto LQM-323

| ANOVA para Frecuencia Cardiaca | | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|-----|-----|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 |
| Efecto (latidos/min) | 372 | 338 | 301 | 312 | 300 |

| Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo | | | | |
|---|--------|------|----------|----------|
| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
| Basal | 5 | 1785 | 357 | 0 |
| Efecto | 5 | 1620 | 324 | 936 |
| 0.001 | 2 | 720 | 364.5 | 112.5 |
| 0.01 | 2 | 693 | 346.5 | 220.5 |
| 0.1 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |
| 1 | 2 | 669 | 334.5 | 1012.5 |
| 3.1 | 2 | 657 | 328.5 | 1624.5 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 2722.5 | 1 | 2722.5 | 8.81730789 | 0.07340286 | 7.70884972 |
| Columnas | 1872 | 4 | 468 | 1 | 0.5 | 6.38823384 |
| Error | 1872 | 4 | 468 | | | |
| Total | 6466.5 | 9 | | | | |

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

| ANOVA para Intervalo P-R | | | | | |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.22 | 0.228 | 0.238 | 0.228 | 0.258 |

| Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo | | | | |
|---|--------|-------|----------|-----------|
| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
| Basal | 5 | 1.085 | 0.217 | 0 |
| Efecto | 5 | 1.175 | 0.2344 | 0.0002148 |
| 0.001 | 2 | 0.435 | 0.2185 | 4.5E-06 |
| 0.01 | 2 | 0.445 | 0.2225 | 6.05E-05 |
| 0.1 | 2 | 0.465 | 0.2275 | 0.0002205 |
| 1 | 2 | 0.445 | 0.2225 | 6.05E-05 |
| 3.1 | 2 | 0.475 | 0.2375 | 0.0008405 |



ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-----------|--------------|----------------------|
| Filas | 0.0007569 | 1 | 0.0007569 | 7.0474860 | 0.05670233 | 7.70864972 |
| Columna | 0.0004296 | 4 | 0.0001074 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 0.0004296 | 4 | 0.0001074 | | | |
| Total | 0.0016161 | 9 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; No se rechaza H_0 para Intervalo P-R.

9. Análisis de ANOVA de propanolol.

| ANOVA para Frecuencia Cardiaca | | | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|-----|-----|--|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 | |
| Basal (latidos/min) | 357 | 357 | 357 | 357 | 357 | |
| Efecto (latidos/min) | 290 | 282 | 22E | 22C | 233 | |

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

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|------|----------|----------|
| Basal | 5 | 1785 | 357 | 0 |
| Efecto | 5 | 1253 | 250.6 | 1073.8 |
| 0.001 | 2 | 647 | 323.5 | 2244.5 |
| 0.01 | 2 | 639 | 319.5 | 2812.5 |
| 0.1 | 2 | 585 | 292.5 | 8320.5 |
| 1 | 2 | 577 | 288.5 | 9384.5 |
| 3.1 | 2 | 590 | 295 | 7688 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|----------|--------------|----------------------|
| Filas | 28302.4 | 1 | 28302.4 | 52.71447 | 0.00191104 | 7.70864972 |
| Columna | 2147.6 | 4 | 536.9 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 2147.6 | 4 | 536.9 | | | |
| Total | 32597.6 | 9 | | | | |

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



| ANOVA para intervalo P-R | | | | | |
|--------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Dosis (mg/Kg) | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 3.1 |
| Basal (cm) | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 | 0.217 |
| Efecto (cm) | 0.2833 | 0.277 | 0.3277 | 0.3233 | 0.4115 |

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

| RESUMEN | Cuenta | Suma | Promedio | Varianza |
|---------|--------|--------|----------|------------|
| Basal | 5 | 1.085 | 0.217 | 0 |
| Efecto | 5 | 1.6228 | 0.32456 | 0.00288359 |
| 0.001 | 2 | 0.5003 | 0.25015 | 0.00219785 |
| 0.01 | 2 | 0.494 | 0.247 | 0.0018 |
| 0.1 | 2 | 0.5447 | 0.27235 | 0.00612725 |
| 1 | 2 | 0.5403 | 0.27015 | 0.00564984 |
| 3.1 | 2 | 0.6285 | 0.31425 | 0.01891513 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Filas | 0.02892288 | 1 | 0.02892288 | 20.0603443 | 0.01099933 | 7.70864972 |
| Columna | 0.00576718 | 4 | 0.00144179 | 1 | 0.5 | 6.38823394 |
| Error | 0.00576718 | 4 | 0.00144179 | | | |
| Total | 0.04045724 | 9 | | | | |

Como $F_{exp} > F_{tab}$; Se rechaza H_0 para Intervalo P-R.