



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLÁN

Determinación del efecto de los compuestos
Monomorfolínicos, Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos
y Ditiomorfolínicos en arritmias post- infarto
miocárdico

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A N:

GENOVEVA CORDOBA ROMERO

SANDYBEL RODRÍGUEZ ZÁRATE

ASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO. 2010



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Determinación del efecto de los compuestos Monomorfolínicos,
Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos y Ditiomorfolínicos en
arritmias post-infarto miocárdico.

que presenta la pasante: Genoveva Cordoba Romero
con número de cuenta: 40602914-0 para obtener el título de:
Oufmica Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 20 de OCTUBRE de 2010.

PRESIDENTE Dra. Luisa Martínez Aguilar

VOCAL OFB. Ma. Esther Revuelta Miranda

SECRETARIO Dr. Francisco López Mejía

PRIMER SUPLENTE MAP. Ma. Elena Mondragón Esquivel

SEGUNDO SUPLENTE OFI. Guadalupe Koizumi Castro



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Determinación del efecto de los compuestos Monomorfolínicos,
Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos y Ditiomorfolínicos en
arritmias post-infarto miocárdico.

que presenta la pasante: Sandybel Rodríguez Zárate
con número de cuenta: 30229323-4 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 20 de OCTUBRE de 2010.

PRESIDENTE	<u>Dra. Luisa Martínez Aguilar</u>	
VOCAL	<u>QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Francisco López Mejía</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MAP. Ma. Elena Mondragón Esquivel</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFI. Guadalupe Koizumi Castro</u>	

Agradecimientos

-. GENOVEVA-.:

Le agradezco por este triunfo:

A DIOS: Ya que me brindaste la oportunidad de vivir esta experiencia y de poderla compartir con mis seres queridos a los cuales Amo ya que sin ellos este triunfo no lo disfrutaría como lo estoy haciendo ahora. Dios mío muchas gracias por poner en mi camino a personas que tenían la misma aspiración que yo a los cuales llamo amigos.

A mis padres: Gracias por haberme dado la vida, por brindarme valores, por darme consejos ya que esos sabios consejos fueron los que me forjaron como persona y me impulsaron a querer cada día más. Hoy los hago parte de esta meta que logramos juntos, gracias por estar ahí en mis triunfos y derrotas, en los momentos más difíciles de mi vida y sobre todo gracias por ser parte fundamental de mi vida. Los AMO.

A mis hermanos: Gracias por tolerar que no les prestara la computadora porque tenía que hacer tarea jajaja. Sinceramente les doy las gracias por el apoyo que me brindaron, por ayudarme cuando más los necesitaba si esas noches de desvelo y por creer en mí los Amo.

A mis amigos: Santino, Karen, Mari, Paul, Rich y a los que no mencione muchísimas gracias por que fueron una parte fundamental de mi vida ya que además de ser mis amigos ya forman parte de mi familia, me hicieron reír, nos divertimos, aprendimos juntos y crecimos como profesionales, les doy las gracias porque en momentos olvidaban ser QFB's para jugar a ser psicólogos para fingir que me comprendían y al final de todo siempre me arrancaban una gran sonrisa. Los quiero mucho. Karina muchas gracias por ser mi amiga de siempre y por brindarme tu sinceridad y comprensión te quiero muchísimo.

-: Sandy :-

A las personas que más quiero:

...Dios mío gracias por la vida y por todo cuanto tengo en ella, por cada una de las personas que has puesto en mi camino, para compartir cada uno de mis logros y también cada uno de mis tropiezos en los que sé has estado allí para nunca dejarme caer y hacerme mirar hacia adelante.

A mis padres, Mamá gracias por apoyarme desde siempre, por cada palabra de aliento y consejo que me has brindado, por tus porras de siempre y por creer en mí, por ser ese ser tan maravilloso que Dios me dio para ser mi amiga. Te doy las gracias mami porque sin tu apoyo todo esto no sería lo mismo. Papá desde lo más profundo de mi ser te agradezco el incondicional apoyo y por todo cuanto me has dado, por enseñarme que para lograr todo lo que me proponga hay que luchar con fuerza, derribar los miedos, tener tenacidad, paciencia y actuar con inteligencia. Los quiero mucho.

A mis hermanos, Liz y Marco por aguantarme en todos los momentos estresantes y por compartir cada una de sus sonrisas cuando más los necesitaba, los quiero mucho.

Bety y Pera gracias por cada una de sus palabras y momentos de reflexión en los que me brindaron su total y sincero apoyo. Por contar con ustedes en cada ocasión en que sentí ya no poder más.

A toda mi familia por apoyarme siempre, en los buenos y malos momentos, por estar conmigo en momentos de diversión, de tristeza, de alegría, de enojo y de duda, se que cuento con ustedes y se que siempre estarán conmigo.

A mis amigos con los cuales compartí experiencias inolvidables, alegrías, desvelos, así como triunfos; les agradezco sinceramente que hayan estado conmigo desde el inicio, gracias por sus palabras y consejos siempre de aliento, por dedicarme tiempo para demostrar su preocupación por mí, tiempo para escuchar mis problemas y ayudarme a buscarles solución, y sobre todo, tiempo para sonreír y mostrarme su afecto. Gracias por todos los momentos que hemos compartido, momentos llenos de sentimientos, pensamientos, sueños y anhelos, secretos, risas y lágrimas, y sobretodo amistad, gracias Ana, Ara, Chucho, Letzy y Luis.

Gracias Eduardo por ser una persona con la que puedo contar y en quien confiar, por orientarme, hacerme reír, por ayudarme, simplemente por ser mi amigo.

¡Gracias a todos por el apoyo y el amor que me han dado!

Con cariño

Sandybel

-: Genoveva y Sandy -:

Le damos gracias a las personas que nos aportaron las armas suficientes para que este trabajo fuera posible:

A nuestra asesora de tesis, Dra. Luisa Martínez Aguilar, le agradecemos de manera especial y sincera por el apoyo que nos brindó durante todo este tiempo, por la confianza, el asesoramiento de este proyecto y sobre todo por cada uno de sus consejos que nos han ayudado a mejorar como personas y profesionistas. Gracias por enseñarnos que la constancia y responsabilidad son herramientas verdaderamente importantes para un trabajo bien realizado. Gracias por habernos forjado como profesionales con espíritu investigador ya que usted nos mostró el significado del trabajo.

Al profesor Juan Raúl Aguilar Tovar le agradecemos por habernos ayudado a comprender la técnica y por sus sabios consejos que nos brindaba, así como el siempre mantener los electrodos en óptimas condiciones para que nuestros resultados fueran confiables.

A nuestra Facultad de estudios Superiores Cuautitlán y nuestros profesores ya que sin ellos y la institución no podríamos presumir de ser unas grandes Químicas Farmacéuticas Biólogas. Muchas gracias profesores por compartirnos sus conocimientos.

A nuestra máxima casa de estudios UNAM porque gracias a sus Templos de sabiduría (aulas) nos forjamos personas de bien, con criterio, valores y humildad, siendo capaces de enunciar su tan importante lema:

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”

Este trabajo fue presentado en la XIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia y XVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica, celebrado en el mes de septiembre 2009 con el título “Determinación del efecto de los compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y Piperidínicos en arritmias post-infarto miocárdico”, obteniéndose el 3er lugar en la modalidad de cartel, y publicándose en la revista de comunidad con el título “Investigadores de la FESC desarrollan medicamentos de avanzado contra padecimientos cardiacos” en Noviembre 2009, No.18, Vol. 22. Así como también fue presentado en el XLIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, celebrado en el mes de octubre 2010 en puerto Vallarta con el título “Efecto antiarrítmico de los compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos en ratas con infarto miocárdico”.

PAPIIT IN224310-3, Cátedra VIASC-104

ÍNDICE

ABREVIATURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	12
ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE GRAFICAS	14
1. INTRODUCCIÓN	21
2. ANTECEDENTES	22
2.1 Anatomía y Fisiología del corazón	23
2.1.1 Origen y transmisión de los impulsos cardíacos	25
2.1.2 El sistema específico eléctrico de conducción	25
2.1.3 El nodo sinusal	26
2.1.4 Activación celular	27
2.1.4.1 Refractoriedad de la célula cardíaca	30
3. ELECTROCARDIOGRAMA	32
3.1 Componentes del ECG	33
3.1.1 Definiciones de las configuraciones del electrocardiograma	35
3.1.2 Registro de las derivaciones bipolares estándar, I y III	36
3.2 Ritmo anormal del corazón	39
3.3 Arritmias cardíacas post-infarto	39
3.3.1 Extrasístoles ventriculares	39
3.3.2 Bradicardia ventricular	39
3.3.3 Taquicardia ventricular	39
3.3.4 Fibrilación ventricular	39
4. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	40
4.1 Infarto agudo al miocardio	41
4.2 Desarrollo de nuevos fármacos	44
5. OBJETIVO GENERAL	48
6. OBJETIVOS PARTICULARES	48
7. HIPÓTESIS	49
8. MATERIAL Y MÉTODO	49
8.1 Implantación de los electrodos de plata vía subcutánea a ratas Wistar	51
8.2 Registro del ECG en ratas Wistar utilizando el equipo BIOPAC SYSTEMS y el software ACQ Acqknowledge	52
8.3 Actividad electrocardiográfica de las ratas control	52
8.4 Inducción de las arritmias cardíacas mediante la oclusión de la arteria coronaria y su registro	52

8.5 Administración y registro de la actividad electrocardiográfica con los compuestos Monomorfolínicos, Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos y Ditiomorfolínicos en ratas Wistar con oclusión coronaria	52
9. RESULTADOS	53
10. DISCUSIÓN	119
11. CONCLUSIONES	124
12. COMENTARIOS	125
13. REFERENCIAS	126
14. ANEXOS	128

ABREVIATURAS

AV.	Auriculo Ventricular
ADP.	Adenosindifosfato
ADT.	Adenosintrifosfato
DEM.	Disociación Electromecánica
ECG.	Electrocardiograma
FV.	Fibrilación Ventricular
HVI.	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IM.	Infarto Miocárdico
LCI.	Límite de Control Inferior
LCS.	Límite de Control Superior
LQM.	Laboratorio de Química Medicinal
MCS.	Muerte Cardíaca Súbita
NSA.	Nodo Sinoauricular
PAT.	Potencial de Acción Transmembranal
PESN.	Periodo de Exitabilidad Supernormal
PRA.	Periodo Refractario Absoluto
PRR.	Periodo Refractario Relativo
PRT.	Periodo de Reposo de Transmembrana
PRTD.	Periodo de Reposo de Transmembrana Diastólica
PU.	Potencial Umbral
SA.	Sinoauricular
VI.	Ventrículo Izquierdo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración de los compuestos Monomorfolínicos.	66
Tabla 2.	Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración de los compuestos Dimorfolínicos.	71
Tabla 3.	Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración del compuesto Monotiomorfolínico.	94
Tabla 4.	Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración de los compuestos Ditiomorfolínicos.	97
Tabla 5.	Mortalidad en porcentaje de las ratas administradas con los compuestos LQM Monomorfolínicos, Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos y Ditiomorfolínicos.	116
Tabla 6.	Resultados generales de los diferentes tipos de arritmias cardiacas, frecuencia cardiaca y mortalidad en cada uno de los compuestos evaluados.	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Anatomía del corazón	23
Figura 2.	Válvulas del corazón	24
Figura 3.	Sistema de conducción eléctrico del corazón	26
Figura 4.	Secuencia de la activación ventricular	27
Figura 5.	Diagrama de la curva de potencial de acción de transmembrana	29
Figura 6.	Estadio de la diástole, en estado de reposo	30
Figura 7.	Potencial de acción	31
Figura 8.	Potencial de acción de las diferentes células miocárdicas	32
Figura 9.	Fenómenos representados por el ECG	34
Figura 10	Componentes del ECG	35
Figura 11.	Secuencia y direcciones de la despolarización ventricular	36
Figura 12.	Registro de las derivaciones I y III	37
Figura 13.	Derivaciones bipolares estándar	38
Figura 14.	Tipos de arritmias ventriculares	40
Figura 15.	Progresión de la necrosis miocárdica	42
Figura 16.	Muerte cardiaca súbita	43
Figura 17.	El efecto a largo plazo del estrés crónico	44
Figura 18.	El registro electrocardiográfico	54
Figura 19.	Estructura de la Changrolina	120

ÍNDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1.	Frecuencia cardiaca del grupo control y el grupo de oclusión coronaria.	55
Gráfica 2.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 304 Monomorfolínico.	55
Gráfica 3.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 308 Monomorfolínico.	56
Gráfica 4.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 301 Dimorfolínico.	57
Gráfica 5.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 302 Dimorfolínico.	57
Gráfica 6.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 309 Dimorfolínico.	58
Gráfica 7.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 310 Dimorfolínico.	58
Gráfica 8.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 312 Dimorfolínico.	59
Gráfica 9.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 313 Dimorfolínico.	59
Gráfica 10.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 314 Dimorfolínico.	60
Gráfica 11.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 341 Dimorfolínico.	60
Gráfica 12.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 342 Dimorfolínico.	61
Gráfica 13.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 353 Dimorfolínico.	61
Gráfica 14.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 318 Monotiomorfolínico.	62
Gráfica 15.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con el LQM 307 Ditiomorfolínico.	63
Gráfica 16.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico.	64
Gráfica 17.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico.	64

Gráfica 18.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico.	65
Gráfica 19.	Frecuencia cardiaca de los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico.	65
Gráfica 20.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico.	67
Gráfica 21.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico.	67
Gráfica 22.	Porciento de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico.	68
Gráfica 23.	Porciento de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico.	68
Gráfica 24.	Porciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico.	69
Gráfica 25.	Porciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico.	69
Gráfica 26.	Porciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico.	70
Gráfica 27.	Porciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico.	70
Gráfica 28.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico.	72
Gráfica 29.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico.	72
Gráfica 30.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico.	73
Gráfica 31.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico.	73
Gráfica 32.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico.	74
Gráfica 33.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 312 Dimorfolínico.	74
Gráfica 34.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico.	75
Gráfica 35.	Porciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico.	75

Gráfica 36.	Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico.	76
Gráfica 37.	Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico.	76
Gráfica 38.	Porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 353 Dimorfolínico.	77
Gráfica 39.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico.	77
Gráfica 40.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico.	78
Gráfica 41.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 307 Dimorfolínico.	78
Gráfica 42.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico.	79
Gráfica 43.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico.	79
Gráfica 44.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 312 Dimorfolínico.	80
Gráfica 45.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico.	80
Gráfica 46.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico.	81
Gráfica 47.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico.	81
Gráfica 48.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico.	82
Gráfica 49.	Porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con 353 Dimorfolínico.	82
Gráfica 50.	Porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico.	83
Gráfica 51.	Porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico.	83
Gráfica 52.	Porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 307 Dimorfolínico.	84
Gráfica 53.	Porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico.	84

Gráfica 54.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico.	85
Gráfica 55.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 312 Dimorfolínico.	85
Gráfica 56.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico.	86
Gráfica 57.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico.	86
Gráfica 58.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico.	87
Gráfica 59.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico.	87
Gráfica 60.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 353 Dimorfolínico.	88
Gráfica 61.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico.	88
Gráfica 62.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico.	89
Gráfica 63.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 307 Dimorfolínico.	89
Gráfica 64.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico.	90
Gráfica 65.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico.	90
Gráfica 66.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 312 Dimorfolínico.	91
Gráfica 67.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico.	91
Gráfica 68.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico.	92
Gráfica 69.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico.	92
Gráfica 70.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico.	93
Gráfica 71.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 353 Dimorfolínico.	93

Gráfica 72.	Por ciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfolínico.	95
Gráfica 73.	Por ciento de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfolínico.	95
Gráfica 74.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfolínico.	96
Gráfica 75.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfolínico.	96
Gráfica 76.	Por ciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico.	98
Gráfica 77.	Por ciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico.	98
Gráfica 78.	Por ciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico.	99
Gráfica 79.	Por ciento de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico.	99
Gráfica 80.	Por ciento de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico.	100
Gráfica 81.	Por ciento de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico.	100
Gráfica 82.	Por ciento de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico.	101
Gráfica 83.	Por ciento de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico.	101
Gráfica 84.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico.	102
Gráfica 85.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico.	102
Gráfica 86.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico.	102
Gráfica 87.	Por ciento de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico.	103
Gráfica 88.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico.	104
Gráfica 89.	Por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico.	104

Gráfica 90.	Porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico.	105
Gráfica 91.	Porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico.	105
Gráfica 92.	Carta control de los compuestos LQM 304 y LQM 308 con actividad farmacológica significativa para disminuir extrasístoles ventriculares.	108
Gráfica 93.	Carta control de los compuestos LQM 304 y LQM 308 con actividad farmacológica no significativa para disminuir bradicardia ventricular.	108
Gráfica 94.	Carta control de los compuestos LQM 304 y LQM 308 con actividad farmacológica no significativa para disminuir taquicardia ventricular.	109
Gráfica 95.	Carta control de los compuestos LQM 304 y LQM 308 con actividad farmacológica significativa para disminuir fibrilación ventricular.	109
Gráfica 96.	Carta control de los compuestos LQM 312 y LQM 341 con actividad farmacológica no significativa para disminuir extrasístoles ventriculares.	110
Gráfica 97.	Carta control de los compuestos LQM Dimorfolínicos con actividad farmacológica no significativa para disminuir bradicardia ventricular.	110
Gráfica 98.	Carta control de los compuestos LQM 307, LQM 312, LQM 313 y LQM 314 con actividad farmacológica significativa para disminuir taquicardia ventricular a diferencia de los compuestos LQM 301, LQM 302, LQM 309, LQM 341, LQM 342 y LQM 353.	111
Gráfica 99.	Carta control de los compuestos LQM Dimorfolínicos con actividad farmacológica significativa para disminuir fibrilación ventricular.	111
Gráfica 100.	Carta control del compuesto LQM 318 con actividad farmacológica significativa para disminuir extrasístoles ventriculares a diferencia del compuesto LQM 319.	112
Gráfica 101.	Carta control del compuesto LQM 319 con actividad farmacológica no significativa para disminuir bradicardia ventricular.	112
Gráfica 102.	Carta control de los compuestos LQM 319 y LQM 318 con actividad farmacológica no significativa para disminuir taquicardia ventricular.	113
Gráfica 103.	Carta control de los compuestos LQM 319 y LQM 318 con actividad farmacológica significativa para disminuir fibrilación ventricular.	113
Gráfica 104.	Carta control de los compuestos LQM 320 y LQM 329 con actividad farmacológica significativa para disminuir extrasístoles ventriculares.	114
Gráfica 105.	Carta control de los compuestos LQM 320, LQM 329 y LQM 343 con actividad farmacológica no significativa.	114
Gráfica 106.	Carta control de los compuestos LQM 329 y LQM 343 con actividad	115

farmacológica significativa para disminuir taquicardia ventricular.

Gráfica 107. Carta control de los compuestos LQM 320, LQM 329 y LQM 343 con 115 actividad farmacológica no significativa para disminuir fibrilación ventricular.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades cardíacas constituyen una de las primeras causas de muerte por lo que existe una gran demanda de servicios cada vez más exigentes y rápidos. El 25% de los fallecimientos por debajo de los 60 años de edad está relacionado con las enfermedades crónicas no transmisibles. Estos padecimientos son más frecuentes en países en vías de desarrollo; los cambios en los hábitos alimenticios con altos contenidos en grasas saturadas y grasas trans, así como el incremento del consumo de sodio, tabaco, alcohol y sedentarismo, incrementan el riesgo cardiovascular no sólo en la población adulta, sino también en los adolescentes y niños. El análisis realizado por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en el período comprendido de 2001 al año 2005 revela que el porcentaje de defunciones por enfermedad coronaria fue de 55% para los hombres y de 45% de las mujeres; el síndrome coronario agudo fue el responsable del 83.5 y 76.8% de las defunciones en hombres y mujeres, respectivamente. [3,10]

En los últimos años se ha logrado el lanzamiento al mercado de nuevos y novedosos fármacos para toda clase de diagnósticos y las formas farmacéuticas utilizadas para estos fármacos han sido de lo más variadas sin embargo, al ser la mayoría de origen transnacional se eleva el costo de éstos y gran parte de la población se ve afectada al no tener los recursos para adquirirlos, por ello es que se requieren de investigaciones nacionales que beneficien a la población mexicana en la adquisición de nuevos fármacos de menor costo, con menores efectos adversos y más específicos, así como que sean probados en la población mexicana.

Los antecedentes que rigen este trabajo de investigación son los descubrimientos hechos en el año de 1979 en la República de China por un grupo de investigación mientras examinaba las propiedades contra la malaria de derivados de la Febrifugina. Los investigadores notaron que la Changrolina era efectiva como agente antiarrítmico. Poco tiempo después, Strout y colaboradores estudiaron la estructura de la Changrolina buscando las diferencias estructurales con los agentes antiarrítmicos de dicha época. Su trabajo consistió en modificar sistemáticamente la molécula para demostrar qué parte de ésta última era necesaria para mostrar la actividad

antiarrítmica. El grupo de Química Medicinal de la FESC retoma dichas investigaciones proponiendo el estudio de compuestos análogos a la Changrolina, en los cuales los grupos pirrolidínicos se sustituyen por morfólina, tiomorfolina y piperidina. Martínez Trejo y colaboradores, realizaron la síntesis y caracterización de siete compuestos derivados con diferentes sustituyentes para ir construyendo una serie de compuestos prueba. Estos compuestos mostraron tener no sólo actividad antihipertensiva sino también antiarrítmica en el modelo de rata anestesiada normotensa (Martínez, 2003), (12° Congreso Nacional de Hipertensión Arterial, Cd.de México, 2004; V Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, Habana, 2004). Estos estudios mostraron que algunos de los compuestos de la serie LQM 300 presentaron una disminución de la frecuencia cardíaca. Por lo que en este trabajo se probaron sólo los compuestos de la serie LQM 300 con actividad en la frecuencia cardíaca.

2. ANTECEDENTES

El sistema circulatorio o cardiovascular está formado por el corazón, una bomba muscular que se muestra en la figura 1 y un sistema cerrado de vasos constituidos por arterias, venas y capilares. Como implica su nombre, la sangre contenida en este sistema es bombeada por el corazón dentro de un circuito cerrado de vasos y circula por todo el cuerpo. La sangre viaja paralelamente por el organismo a través de dos circuitos del sistema vascular. Por un lado, la circulación menor o pulmonar, desde la parte derecha del corazón, dirige a los pulmones la sangre cargada de desechos y la devuelve nuevamente oxigenada. Por otro, la circulación mayor o sistémica nace en el lado izquierdo del corazón, que recibe la sangre limpia de los pulmones y la envía a todos los rincones del cuerpo.

La función primaria del sistema circulatorio es la de transporte. La necesidad de un sistema de transporte eficaz en el cuerpo es esencial. Los requerimientos de transporte incluyen movimiento continuo de oxígeno y dióxido de carbono, nutrientes, hormonas, entre otras sustancias importantes. Los desechos producidos por las células son liberados hacia el torrente sanguíneo y son transportados por la sangre hasta los órganos excretores. [19]

2.1 Anatomía y Fisiología del corazón

El corazón, cuya única función consiste en impulsar la sangre a través del sistema circulatorio (los vasos sanguíneos del organismo), pesa entre 200 a 425 g, se encuentra entre los pulmones en el centro del pecho, detrás y levemente a la izquierda del esternón. Una membrana de dos capas, denominada pericardio envuelve el corazón como una bolsa. La capa externa del pericardio rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón y está unida a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamentos. La capa interna del pericardio está unida al músculo cardíaco. Una capa de líquido separa las dos capas de la membrana, permitiendo que el corazón se mueva al latir a la vez que permanece unido al cuerpo. [2, 19]

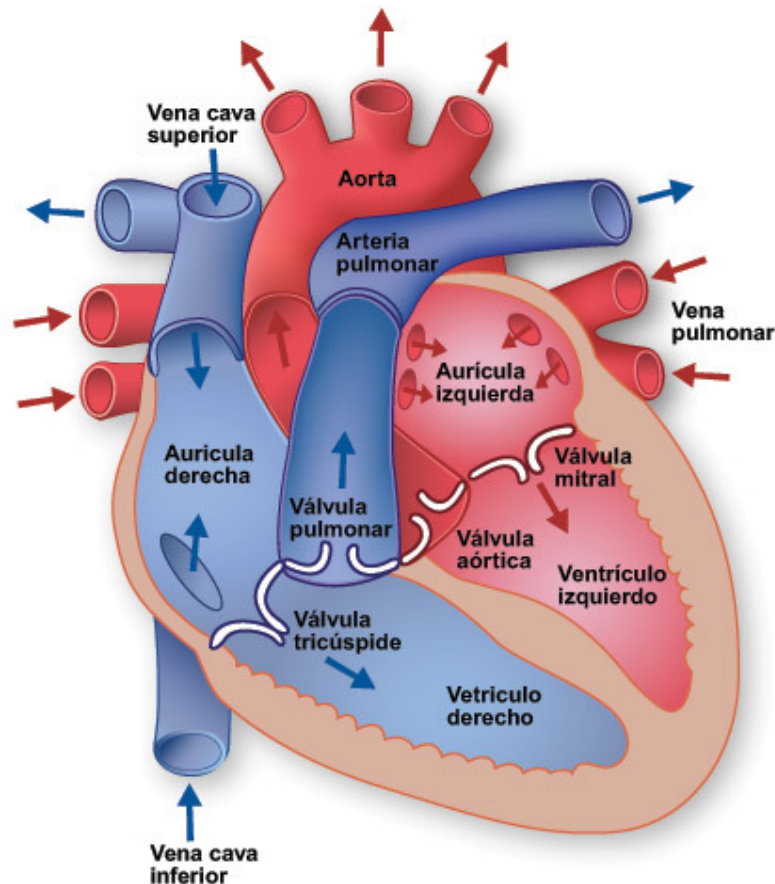


Figura 1. Anatomía del corazón. [24]

El corazón tiene cuatro cavidades. Las cavidades superiores se denominan aurícula izquierda y aurícula derecha y las cavidades inferiores se denominan ventrículo izquierdo y ventrículo derecho (Fig.1). Una pared muscular denominada tabique separa

las aurículas izquierda y derecha y los ventrículos izquierdo y derecho. El ventrículo izquierdo es la cavidad más grande y fuerte del corazón. Las paredes del ventrículo izquierdo tienen un grosor de sólo media pulgada (poco más de un centímetro), pero tienen la fuerza suficiente para impulsar la sangre a través de la válvula aórtica hacia el resto del cuerpo.

Las válvulas que controlan el flujo de la sangre por el corazón son cuatro (Fig.2)

- La válvula tricúspide controla el flujo sanguíneo entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho.
- La válvula pulmonar controla el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a las arterias pulmonares, las cuales transportan la sangre a los pulmones para oxigenarla.
- La válvula mitral permite que la sangre rica en oxígeno proveniente de los pulmones pase de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.
- La válvula aórtica permite que la sangre rica en oxígeno pase del ventrículo izquierdo a la aorta, la arteria más grande del cuerpo, la cual transporta la sangre al resto del organismo.

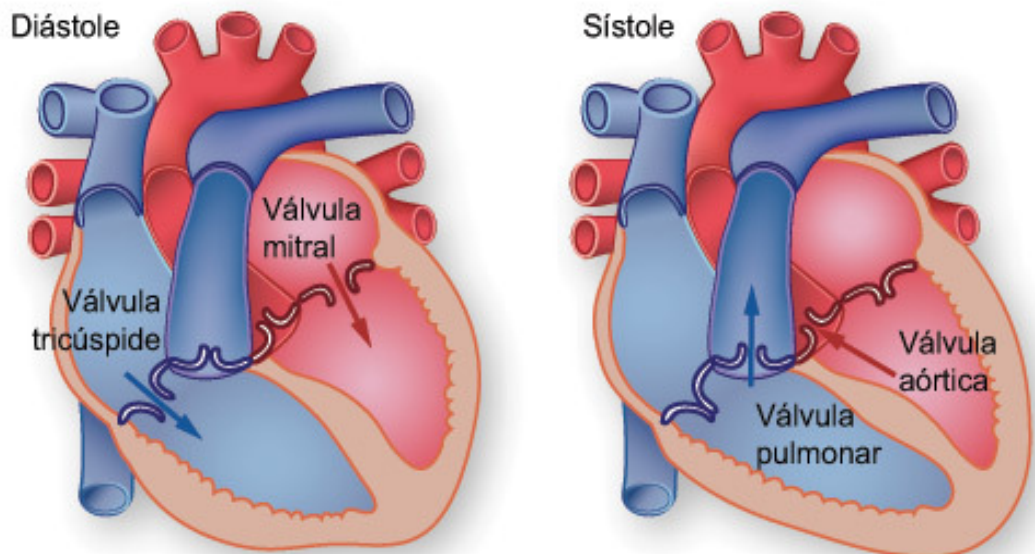


Figura 2. Válvulas del corazón. [24]

2.1.1 Origen y transmisión de los impulsos cardíacos

La actividad normal del corazón se produce según una secuencia ordenada en la que la contracción de las aurículas procede a la de los ventrículos. El proceso de contracción se inicia tras la despolarización de las células miocárdicas y por lo tanto los fenómenos mecánicos característicos de cada ciclo cardíaco siguen la secuencia de los fenómenos eléctricos que determinan la despolarización o activación sucesiva de las células miocárdicas auriculares y ventriculares. El proceso de activación normal ocurre gracias a la existencia del sistema específico de conducción cardíaco que incluyen las estructuras en las que se originan los impulsos cardíacos y las fibras y tejidos que transmiten y propagan el proceso de activación hasta el resto de las células excitables del corazón. [1,21]

2.1.2 El sistema específico eléctrico de conducción

Las fibras musculares cardíacas pueden contraerse rítmicamente por si mismas. Sin embargo, deben ser coordinadas por señales eléctricas (impulsos) para que el corazón desarrolle con efectividad su función de bomba. Aunque la frecuencia del ritmo del músculo cardíaco está controlada por señales nerviosas autónomas, el corazón tiene su propio sistema de conducción incorporado para coordinar las contracciones durante el ciclo cardíaco.

Los impulsos eléctricos generados por el músculo cardíaco (el miocardio) estimulan la contracción del corazón. Esta señal eléctrica se origina en el nódulo sinoauricular (SA) ubicado en la parte superior de la aurícula derecha. El nódulo SA también se denomina el marcapasos natural del corazón. Los impulsos eléctricos de este marcapasos natural se propagan por las fibras musculares de las aurículas. Esto hace que las fibras auriculares se contraigan. Cuando el impulso llega al nódulo auriculoventricular (AV), éste lo transmite por medio del fascículo de His y las fibras de Purkinje hasta los ventrículos, lo que hace que se contraigan. En condiciones normales, por tanto, cada latido auricular va seguido por un latido ventricular. Aunque el nódulo SA envía impulsos eléctricos a una velocidad determinada, la frecuencia cardíaca podría variar según las demandas físicas o el nivel de estrés o debido a factores hormonales. [3,19, 20,21]

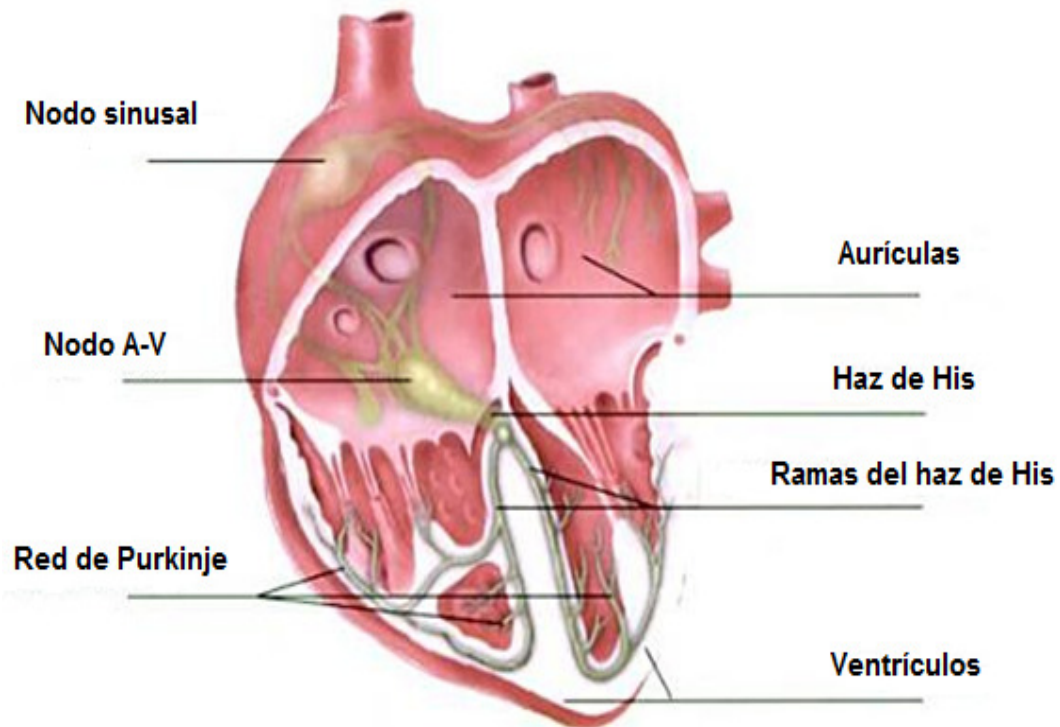


Figura 3. Sistema de conducción eléctrico del corazón. [20]

2.1.3 El nodo sinusal

El nodo sinusal (nódulo de Keith y Flack) se encuentra situado en la aurícula derecha cerca de la desembocadura de la vena cava superior, una vez que se origina la activación en el interior de esta estructura se transmite a las fibras musculares que forman las aurículas a través de lo que se ha denominado “unión- sino- auricular” y mientras se completa la activación auricular el proceso de activación o despolarización llega al nodo AV (nódulo de Aschoff-Tawara). La propiedad que tiene el nodo sinusal de despolarizarse espontáneamente se denomina automatismo y no es exclusiva de las células que conforman esta estructura ya que también la poseen el resto de las células que componen el sistema específico. [4, 21]

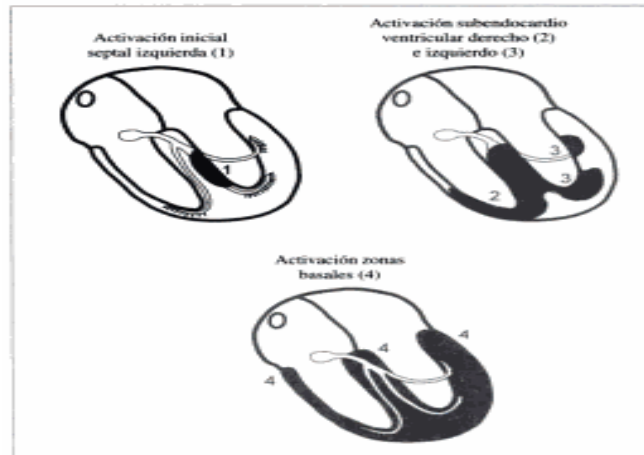


Figura 4. Secuencia de la activación ventricular. [21]

2.1.4 Activación celular

El potencial eléctrico que se registra en el interior de una célula en reposo se llama potencial de reposo de trasmembrana y viene determinado por la diferencia que existe en la cantidad de iones potasio en el interior de la célula con respecto al exterior (Fig.5). Así, en condiciones normales, la concentración de iones potasio en el interior de la célula es de 150 mEq/l, mientras que en el exterior es de 5 mEq/l, es decir, existe un gradiente de 30 a 1, por otro lado, existe un gradiente inverso de iones sodio, de manera que la concentración de este ion en el interior de la célula es de 10 mEq/l y en el exterior es de 140. Durante la diástole, en situación de reposo, la carga eléctrica en el interior de la célula es negativa mientras que en el exterior es positiva.

El hecho de que el interior de la célula esté cargada negativamente no se debe al ion potasio sino a la presencia de aniones en su interior (Fig.6). Todas las células están polarizadas durante la diástole, y decimos que una célula esta polarizada cuando existe un equilibrio en el número de cargas eléctricas positivas en el exterior y negativas en el interior. [1, 23]

Cuando una célula cardiaca se activa se dice que comienza a despolarizarse, esta despolarización se debe a un cambio brusco en la permeabilidad de la membrana celular a los iones sodio y potasio de manera que a través de los canales rápidos de sodio se produce una entrada masiva de este ion al interior de la célula y una salida del ion potasio, provocando la positivización del potencial eléctrico del interior de la célula.

Este aumento del potencial eléctrico tiene lugar hasta un cierto nivel (-60mV), conociéndose este nivel crítico como potencial umbral (PU).

Cuando se alcanza este nivel crítico se produce la despolarización total de la célula cardiaca llegándose a un potencial eléctrico en su interior de +20mV, y una vez ocurrida ésta, tiene lugar la repolarización. El conjunto de despolarización y repolarización celular provoca una curva conocida como curva de potencial de acción de transmembrana (PAT). Esta curva está formada por 5 fases: FASE 0, que corresponde a la fase de despolarización celular, FASE 1, 2 y 3, que corresponde a la repolarización celular y la fase 4, que representa el potencial de reposo de transmembrana diastólica (PRTD).

- Fases del Potencial de Acción de Transmembrana (PAT):

Fase 0 (Despolarización celular sistólica): En esta fase, denominada también fase de ascenso rápido del PAT o fase de espiga, el potencial eléctrico celular se positiviza bruscamente por la entrada masiva de sodio a través de los canales rápidos de forma que este pasa de -90 a -60 mV (nivel que se conoce como potencial umbral).

Al llegar a este nivel crítico se produce la despolarización completa de la célula con el potencial eléctrico de +20 mV. Este ascenso rápido de la fase 0 del PAT coincide con la producción del complejo QRS en el electrocardiograma. [1]

Fase 1, 2 y 3 (Tempolarización celular sistólica). Toda célula que se ha despolarizado tiene la capacidad de volver a recuperarse o repolarizarse, consta de dos partes, una lenta (que comprende la fase 1 y 2) y una rápida (que constituye la fase 3). Durante la fase 1 está produciéndose una entrada de iones calcio a través de los canales lentos para este ion, cuyo inicio coincide con el punto J del electrocardiograma, cuando el potencial eléctrico del interior de la célula desciende a 0 mV. Durante la fase 2 o fase de meseta y la fase 3, se produce un trasvase de iones potasio desde el interior al exterior con el fin de compensar las cargas positivas del exterior que se han perdido por la entrada previa de los iones sodio a través de los canales rápidos. Al finalizar la fase 3, la salida de iones potasio ha sido tal que la polaridad de la célula en su interior es igual que el comienzo de la fase 0, es decir de -90mV.

En el electrocardiograma, el final de la fase 2 y la fase 3 coincide con la producción de la onda T, y la fase 2 de meseta equivale al segmento ST. El final de la fase 3 se asemeja a la fase 4 en el potencial eléctrico que existe en el interior de la célula, es decir, en ambas fases es de -90 mV. Se diferencian entre sí por la diferencia de los iones, de tal forma que en la fase 3 se ha producido una pérdida sustancial de iones potasio en el interior de la célula, que ha ganado en iones sodio.

Fase 4. Se pone en marcha la bomba de sodio- potasio que provoca la salida de iones sodio del interior de la célula que se intercambian por iones potasio que ingresan en el interior de ésta, de forma que se restablece no sólo el equilibrio eléctrico, sino también el equilibrio iónico. En este mecanismo de la bomba de sodio-potasio hace falta energía en forma de ADP (adenosindifosfato) que se obtiene de la hidrólisis del adenosintrifosfato (ATP) a través de la enzima ATP- asa.

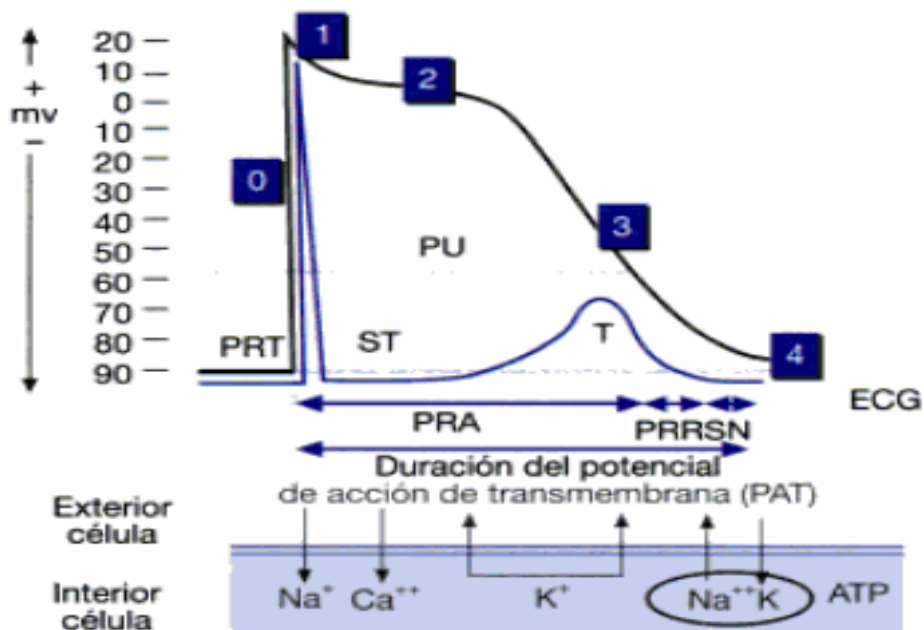


Figura 5. Diagrama de la curva de potencial de acción de transmembrana (PAT) de una célula cardíaca. Durante la fase 0 o de espiga se produce una entrada masiva de iones sodio al interior de la célula a través de los canales rápidos de sodio; después, una entrada de calcio a través de los canales lentos para este ion. Durante la fase 2 y 3 tiene lugar una salida de iones potasio y al final de la fase 3 y 4, la puesta en marcha de la bomba sodio- potasio mediante la cual se transporta sodio del interior al exterior celular y potasio del exterior al interior, corrigiéndose así el desequilibrio iónico. PRT: potencial de reposo relativo, PU: potencial umbral, PRA: periodo refractario absoluto, PRR; periodo refractario relativo, SN; periodo de excitabilidad supernormal. [1]

2.1.4.1 Refractoriedad de la célula cardiaca

En la curva del potencial de acción de transmembrana (PAT) se distinguen una serie de periodos de acuerdo con el comportamiento de la célula frente a un determinado estímulo:

Periodo refractario absoluto (PRA). Es aquel periodo de la curva del potencial de acción en el que ningún estímulo, por considerable que sea, puede propagar o producir otro potencial de acción. Este periodo incluye las fases 0, 1, 2 y parte de la fase 3.

Periodo refractario relativo o efectivo (PRR). Durante este periodo, que sigue al periodo refractario absoluto, un estímulo, si es lo suficientemente importante, es capaz de producir una nueva respuesta o un nuevo potencial de acción. Este periodo se inicia cuando el potencial de transmembrana alcanza el potencial umbral (-60mV) y se prolonga hasta inmediatamente antes del final de la fase 3.

Periodo de excitabilidad supernormal (PESN). Es aquel periodo del potencial de acción donde un estímulo débil es capaz de producir una nueva respuesta o un nuevo potencial de acción. Este periodo comprende la parte terminal de la fase 3 y el principio de la fase 4 de la curva de potencial de acción. [1]

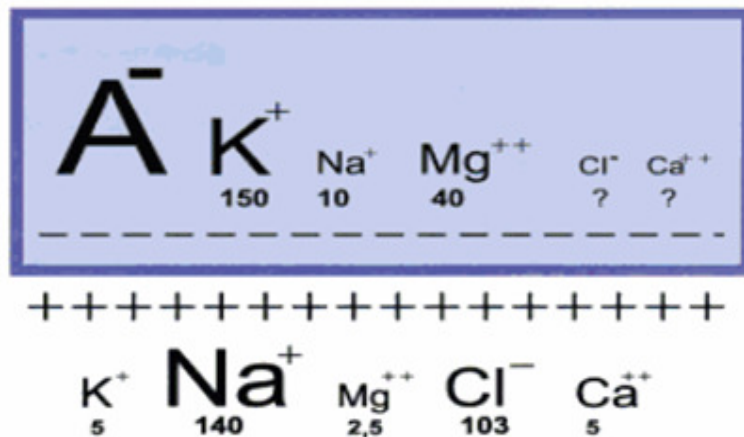


Figura 6. Estado de la diástole, en estado de reposo. La célula está cargada negativamente, mientras que en el exterior hay cargas positivas, lo que confiere a la célula un potencial eléctrico negativo -90 mV en reposo. En este estado de reposo dicha negatividad se debe a la presencia de aniones (A) en el interior de la célula. Los iones potasio tienen una concentración interior de 30 a 1 con respecto al exterior, mientras que en el ion sodio sucede lo contrario. [1]

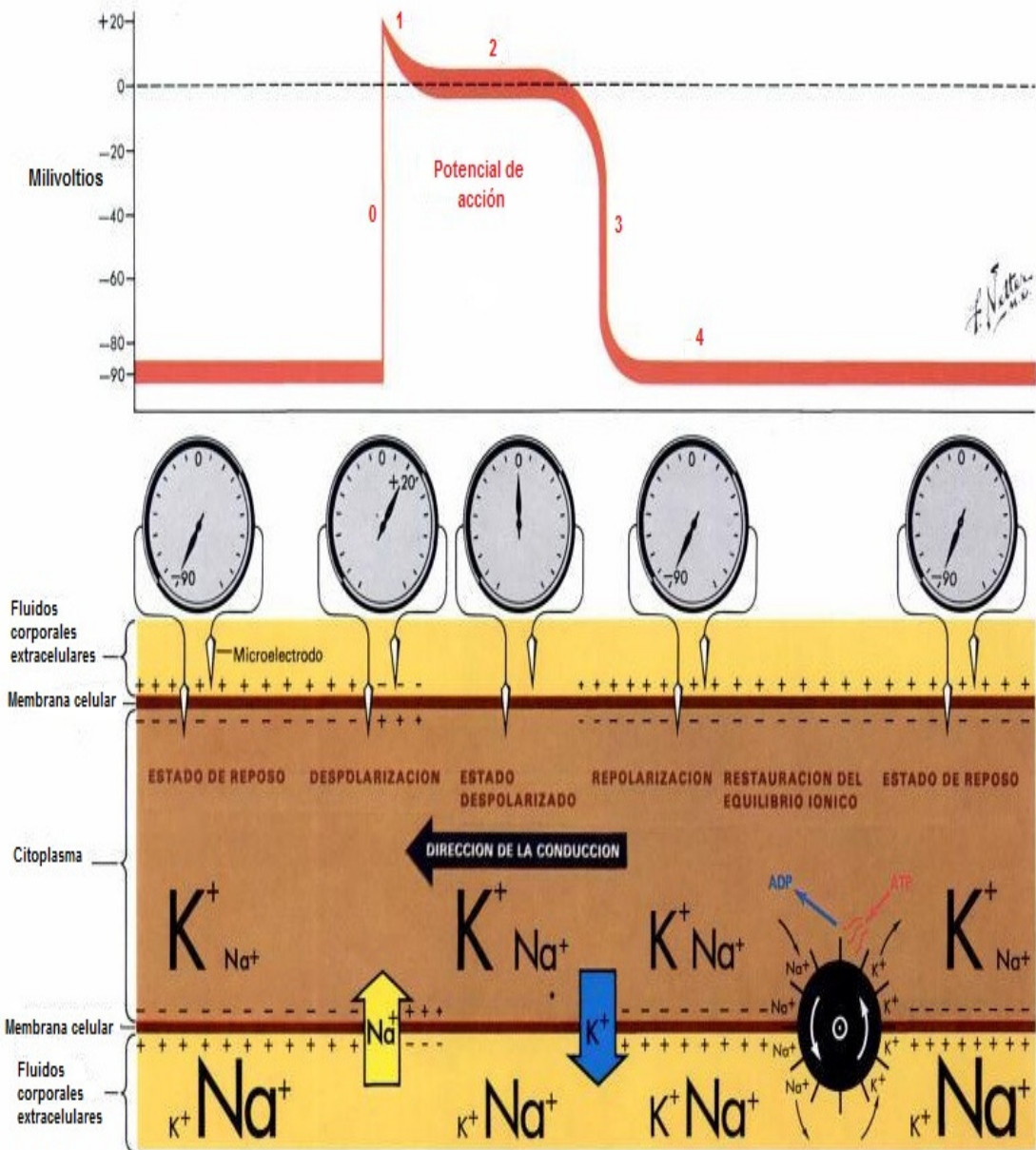


Figura 7. Aquí se representa una sección longitudinal de una sola fibra durante la propagación del impulso. La actividad (conducción) se propaga de derecha a izquierda. En el extremo izquierdo del trazado, el potencial de reposo no ha sido alterado por la onda de excitación que llega, en el derecho, la repolarización es completa, y se ha restaurado el potencial de reposo. En la mitad de la figura, el flujo de corriente asociado con la excitación está situado debajo del ascenso (fase 0) del potencial de acción; las corrientes asociadas con la repolarización aparecen debajo de la fase 3. La magnitud relativa y la polaridad del potencial transmembrana son sugeridos por los signos más y menos que hay en el interior y en el exterior de la membrana. La propagación o el despliegue del impulso tienen lugar debido a que un cambio en el potencial transmembrana en un punto, durante la fase 0, produce localmente una diferencia de potencial longitudinal. Esto origina un flujo de corriente a través de la membrana por delante del ascenso del potencial de acción, y da como resultado la excitación del siguiente segmento adyacente de la fibra. Puesto que durante la propagación estos procesos son continuos, la actividad se expande desde su punto de origen a lo largo de todas las fibras excitables. [23]

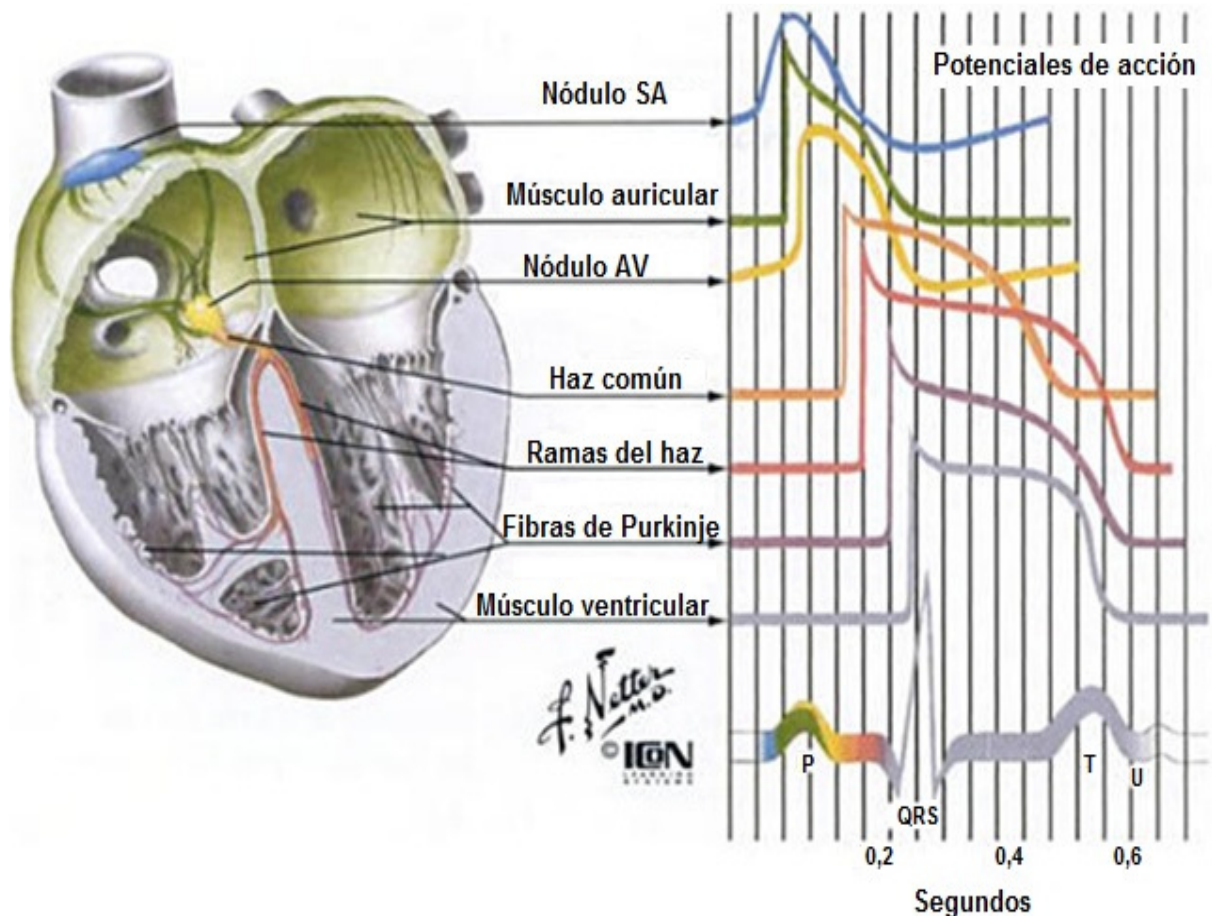


Figura 8. Potencial de acción de las diferentes células miocárdicas. Se muestra el tiempo de la descarga de las unidades individuales en relación al ECG. Los potenciales de acción en los nodos SA y AV se deben en gran parte al Ca^{2+} , con poca contribución de la entrada de Na^+ . En consecuencia no hay una espiga aguda de despolarización rápida antes de la meseta, como sucede en otras partes del sistema de conducción y de las fibras auriculares y ventriculares. [23]

3. ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma (ECG) es el registro gráfico en función del tiempo de las variaciones de potencial eléctrico generadas por el conjunto de células cardiacas y recogidas en la superficie corporal. Las variaciones de potencial eléctrico durante el ciclo cardiaco producen las ondas características del ECG. La formación del impulso y su conducción generan corrientes eléctricas débiles que se diseminan por todo el cuerpo. Al colocar electrodos en diferentes sitios y conectarlos a un instrumento de registro como el electrocardiógrafo. [7,19]

Las conexiones de entrada al aparato deben ser realizadas de tal forma que una deflexión hacia arriba indique un potencial positivo y una hacia abajo uno negativo.

3.1 Componentes del ECG

Una vez originada la corriente eléctrica por la despolarización y repolarización de las aurículas y los ventrículos, será destacada por los electrodos, amplificada, puesta de manifiesto en un osciloscopio y recogida en el papel ECG en forma de ondas y complejos.

- Despolarización Auricular

El impulso se origina en el nodo sinoauricular (NSA) y se propaga concéntricamente despolarizando las aurículas y produciendo la Onda P del electrocardiograma. Inicialmente se despolariza la aurícula derecha y posteriormente la aurícula izquierda.

- Despolarización Ventricular

La despolarización inicial ocurre en la porción medial del septum interventricular, en dirección de izquierda a derecha, luego se despolariza la región anteroseptal y posteriormente ocurre la despolarización principal que es la de los ventrículos (del endocardio al epicardio), con un vector resultante dirigido hacia la izquierda ya que la masa del ventrículo izquierdo es mayor que el derecho. Finalmente se despolarizan las bases ventriculares. La despolarización ventricular determina el complejo QRS del ECG.

- Repolarización Ventricular

La deflexión generada por la repolarización ventricular sigue la misma dirección, que la deflexión inducida por la despolarización ventricular, es decir, tiene el mismo sentido que el complejo QRS. Esta situación es debida a que en la repolarización ocurre el fenómeno eléctrico contrario al de la despolarización y orientada en sentido inverso (del epicardio al endocardio). Este fenómeno se visualiza en el ECG como una onda lenta llamada onda T. [6]

Los fenómenos que se representan en el ECG (Fig.9) en **A**, se observa que la pared cardiaca está totalmente relajada, sin cambios en la actividad eléctrica, de forma que el ECG permanece constante. En **B**, La onda P representa la despolarización del nódulo AV y de las paredes auriculares. En **C**, Las paredes auriculares se despolarizan por completo y no se registran cambios en el ECG. De modo que en **D**, El complejo QRS se produce porque se repolarizan las aurículas y se despolarizan las paredes

ventriculares. En **E**, Las paredes auriculares están ya completamente repolarizadas y las paredes ventriculares totalmente despolarizadas, por lo que no se registran cambios en el ECG. En **F**, La onda T corresponde a la repolarización de las paredes ventriculares. Y finalmente en **G**, Cuando los ventrículos se repolarizan por completo, estamos de vuelta al ECG de origen.

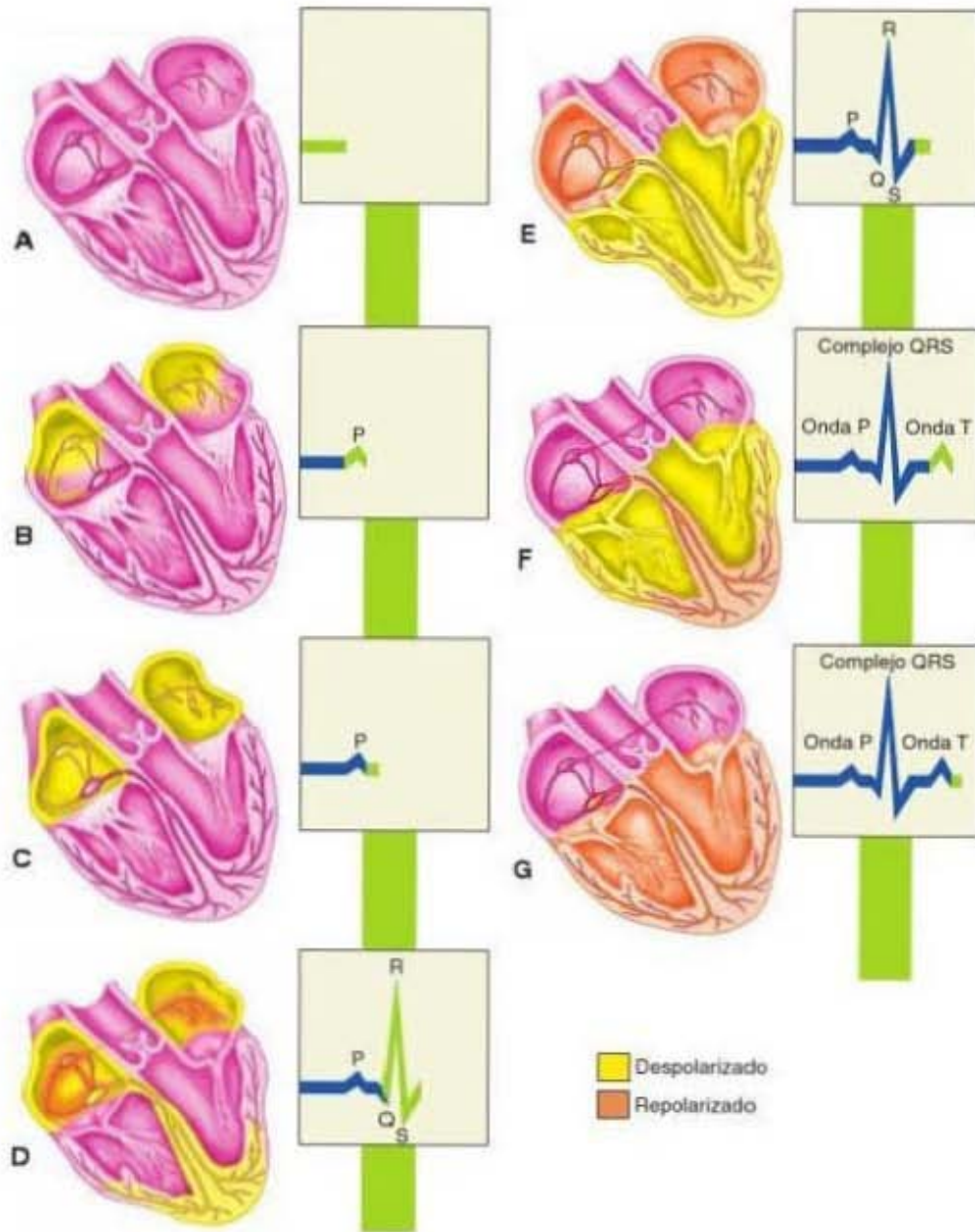


Figura 9. Fenómenos representados por el ECG. [19]

3.1.1 Definiciones de las configuraciones del electrocardiograma

Para denominar las ondas se utilizan las letras mayúsculas (ondas con amplitud mayor de 5 mm) y minúsculas (onda de amplitud menor a 5mm), teniendo en cuenta una señal estandarizada de 1 mV = 1 cm. (La ondas se indican en la Fig.10)

- Onda P: Deflexión lenta producida por la despolarización auricular.
- Onda Q: La deflexión negativa inicial resultante de la despolarización ventricular, que precede una onda R.
- Onda R: La primera deflexión positiva durante la despolarización ventricular.
- Onda S: La segunda deflexión negativa durante la despolarización ventricular.
- Onda T: Deflexión lenta producida por la repolarización ventricular.
- Onda U: Deflexión (generalmente positiva) que sigue a la onda T y precede la onda P siguiente, y Representa la repolarización de los músculos papilares. [8]

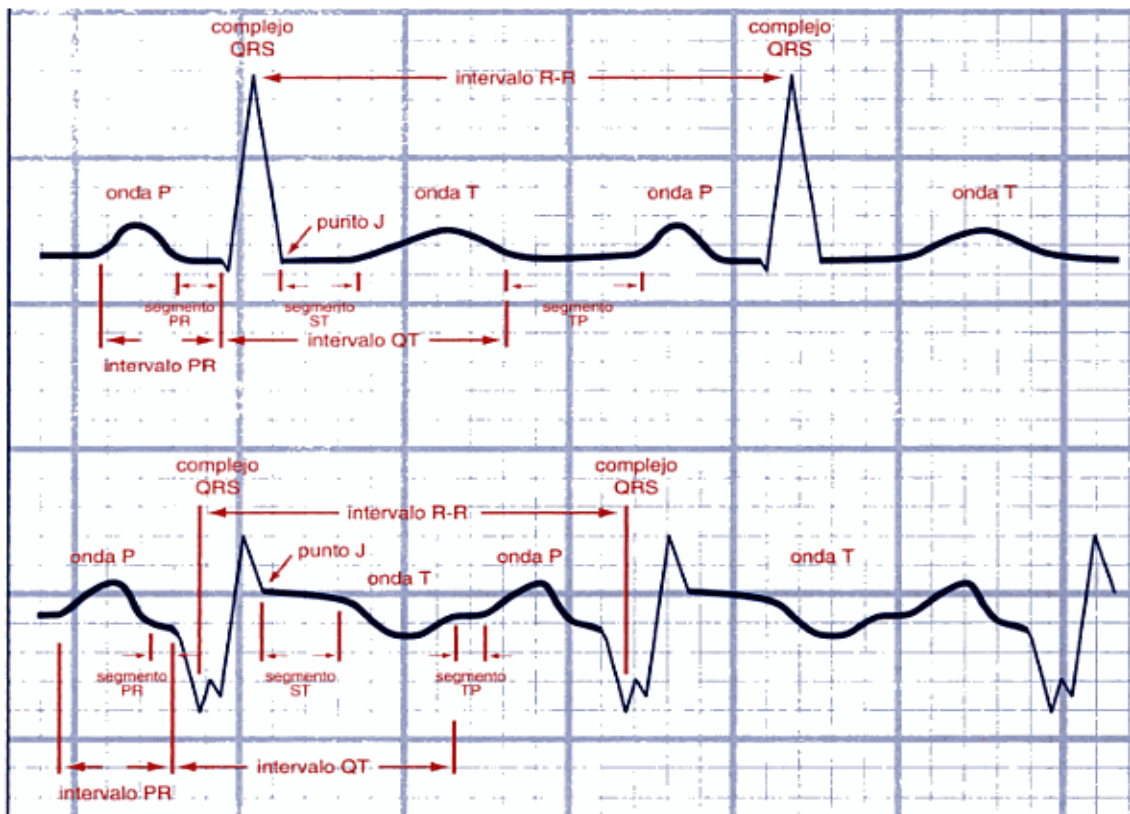


Figura 10. Componentes del ECG. [1]

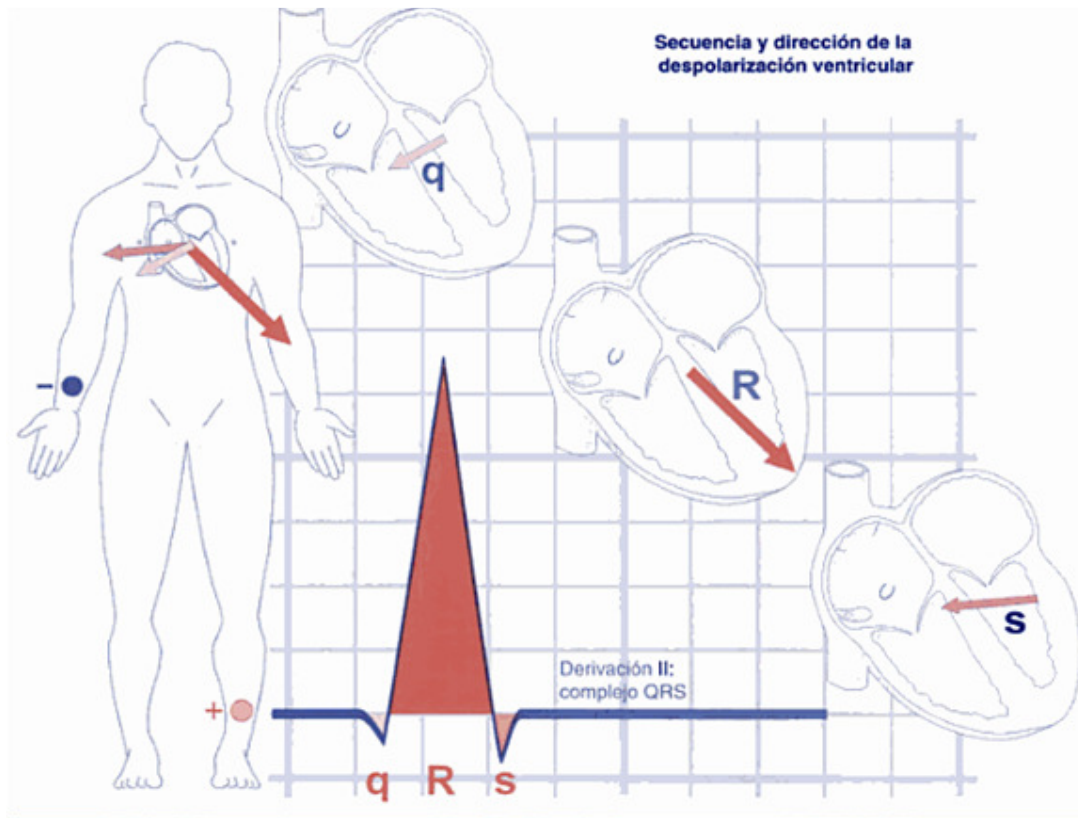


Figura 11. Secuencia y direcciones de la despolarización ventricular. [1]

3.1.2 Registro de las derivaciones bipolares estándar, I y III

Las derivaciones I y III, se utilizan para el control del ECG, la colocación de los electrodos en estos casos es:

- Derivación I

La derivación I se obtiene fijando el electrodo negativo al brazo derecho, el positivo al izquierdo y el electrodo de tierra a la pierna derecha. La derivación I también se puede conseguir colocando el electrodo negativo en la zona superior derecha de la pared anterior del tórax, debajo de la clavícula derecha, el positivo en la zona superior izquierda, debajo de la clavícula izquierda. El electrodo de tierra se sitúa en la zona inferior derecha de la pared torácica.

- Derivación III

La derivación III se obtiene poniendo el electrodo negativo en el brazo izquierdo, el positivo en la pierna izquierda, y el electrodo de tierra en la pierna derecha. La

derivación III también puede obtenerse pegando el electrodo negativo a la zona superior izquierda de la pared anterior del tórax, debajo de la clavícula izquierda, y el positivo a su zona inferior izquierda a nivel de la intersección del quinto espacio intercostal con la línea medioclavicular. El electrodo de tierra se fija a la zona inferior derecha de la pared torácica.

Las derivaciones I y III de los corazones normales pueden parecerse o no a la derivación II, debido a las variaciones normales en el eje QRS principal (la dirección promedio de la despolarización ventricular), que influye en la dirección de la deflexión QRS en las tres derivaciones.

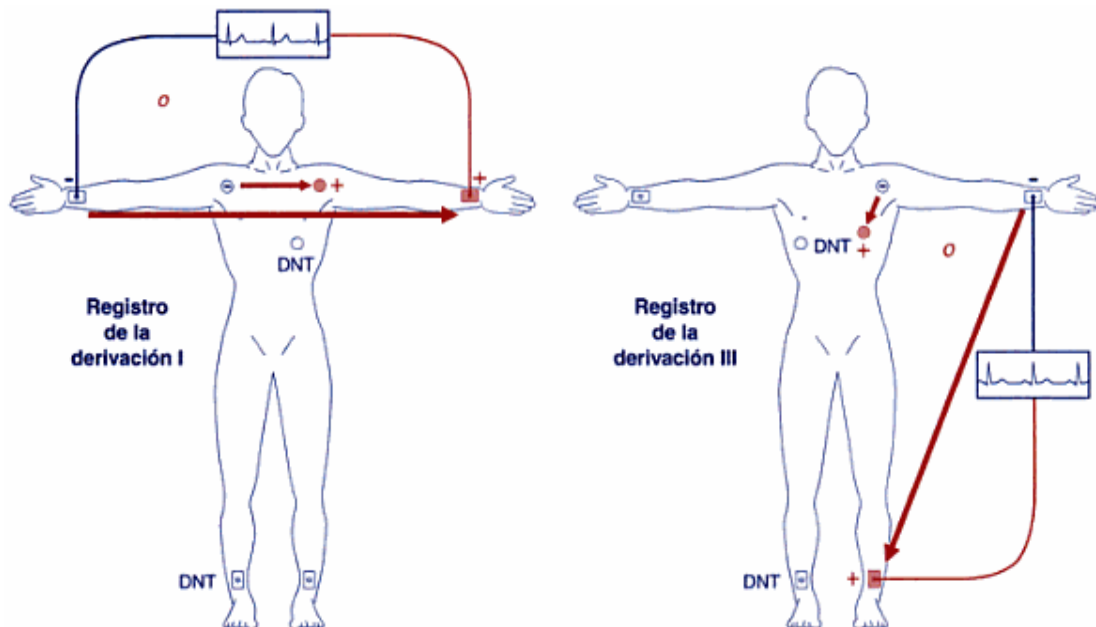


Figura 12. Registro de las derivaciones I y III. [1]

- Derivaciones bipolares estándar

Este tipo de derivaciones, creadas por William Einthoven (Fig.13) registra la diferencia de potencial eléctrico que se produce entre dos puntos. Para su registro se colocan cuatro electrodos, uno en el brazo derecho (R del término inglés right: derecho), otro en el izquierdo (L del término en inglés left: izquierdo), otro en la pierna izquierda (F del término en inglés foot: pie) y, finalmente, otro en la pierna derecha (N, de neutro) que es la que toma la tierra. Las derivaciones bipolares son tres, y Einthoven las denominó D1, D2 y D3.

La derivación D1 registra la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo (polo positivo) y el derecho (polo negativo). La derivación D2 registra la diferencia de potencial que existe entre el brazo derecho (polo negativo) y la pierna izquierda (polo positivo). La derivación D3 registra la diferencia de potencial que existe entre el brazo izquierdo (polo negativo) y la pierna izquierda (polo positivo). [4,9]

Einthoven considero que estas tres derivaciones conformaban entre si un circuito cerrado, por lo que se les podía aplicar la ley de Kirchoff, es decir, la suma algebraica de todas las diferencias de potencial de un circuito cerrado es igual a cero, de forma que $D1+D2+D3 = 0$, en donde se deduce que $-D2 = D1+D3$. Para poderse entender mejor la morfología del electrocardiograma Einthoven invirtió la polaridad de la derivación D2, de modo que ahora la ecuación conocida como ley de Einthoven, queda de la siguiente forma:

$$D2 = D1 + D3$$

Esta relación debe siempre cumplirse e indica que el electrocardiograma ha sido registrado adecuadamente. Estas tres derivaciones conforman en el tórax un triángulo equilátero, llamado triángulo de Einthoven, en cuyo centro se encuentra el corazón. [5]

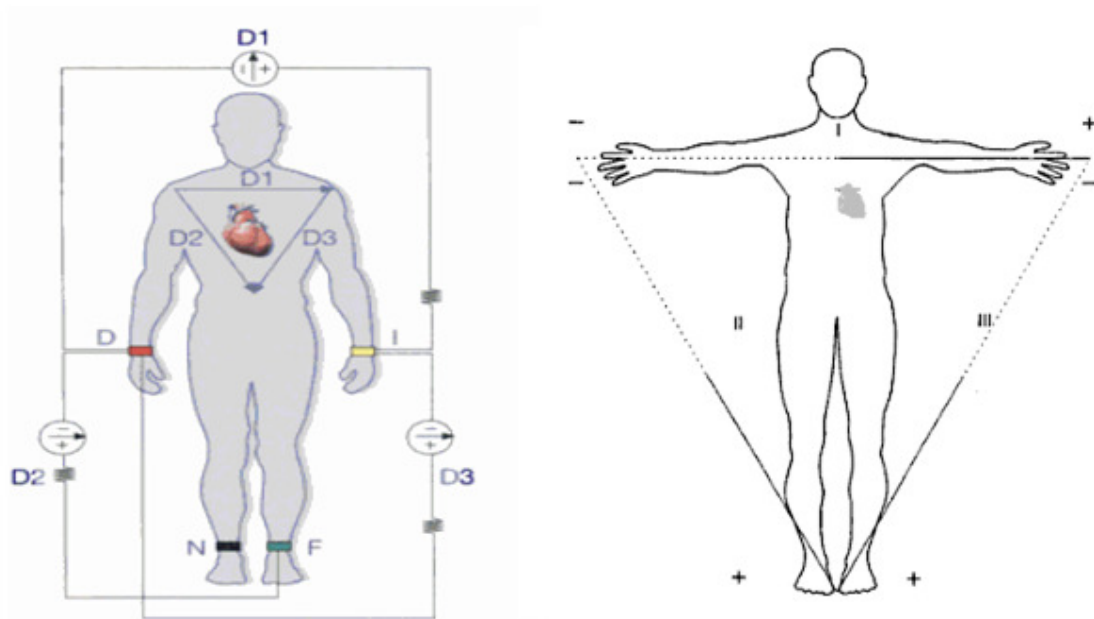


Figura 13. Derivaciones bipolares estándar: Los electrodos se colocan de tal forma que el rojo (D) va en el brazo derecho, el amarillo (I) en el brazo izquierdo, el verde (F) en la pierna izquierda y el negro (N) en la pierna derecha. La derivación D1 registra la diferencia de potencial que se produce en el brazo derecho (polo negativo) y el brazo izquierdo (polo positivo), la derivación D2 registra la diferencia de potencial entre el brazo derecho (polo negativo) y la pierna izquierda (polo positivo), y la derivación D3 registra la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo (polo negativo) y la pierna izquierda (polo positivo). [1]

3.2 Ritmo anormal del corazón

El ritmo normal del corazón es el ritmo sinusal. El ritmo anormal se conoce como ritmo no sinusal, ritmo ectópico o simplemente, arritmia. Las arritmias son las complicaciones de los infartos agudos de miocardio y se deben sus efectos sobre el corazón y también sobre los órganos que dependen de un flujo tisular adecuado para su función.

3.3 Arritmias cardíacas post-infarto

Las arritmias cardíacas sobre todo las ventriculares, son una causa frecuente de fallecimientos durante las primeras fases post-infarto. [8, 23]

3.3.1 Extrasístole ventricular

Una extrasístole o contracción ventricular prematura, es uno de los trastornos del ritmo cardíaco y consiste en un latido adelantado respecto a la frecuencia cardíaca normal del individuo. En el individuo se percibe como un salto en los latidos o palpitaciones. En estos casos, la despolarización del músculo cardíaco comienza en el ventrículo en vez de su lugar usual, el nodo sinusal. (Son latidos irregulares, Fig.14)

3.3.2 Bradicardia ventricular

Se considera bradicardia a una frecuencia cardíaca inferior a 60 lpm (es decir, latidos muy lentos, Fig.14) en reposo, aunque raramente produce síntomas si la frecuencia no baja de 50 lpm.

3.3.3 Taquicardia ventricular

Se define taquicardia ventricular como tres o más complejos ectópicos ventriculares sucesivos con una frecuencia mayor de 100 lpm (es decir, latidos demasiado rápidos, Fig.14). No se observan complejos QRS de apariencia normal.

3.3.4 Fibrilación ventricular

La fibrilación ventricular afecta al 3-5% de los pacientes con un infarto agudo de miocardio y alcanza su máxima incidencia en las primeras 4 hrs siguientes al mismo. Se recomienda realizar con rapidez una desfibrilación eléctrica ya que este tipo de arritmia se asocia con una elevada mortalidad, sobre todo en pacientes con hipotensión asociada o no con insuficiencia cardíaca congestiva.

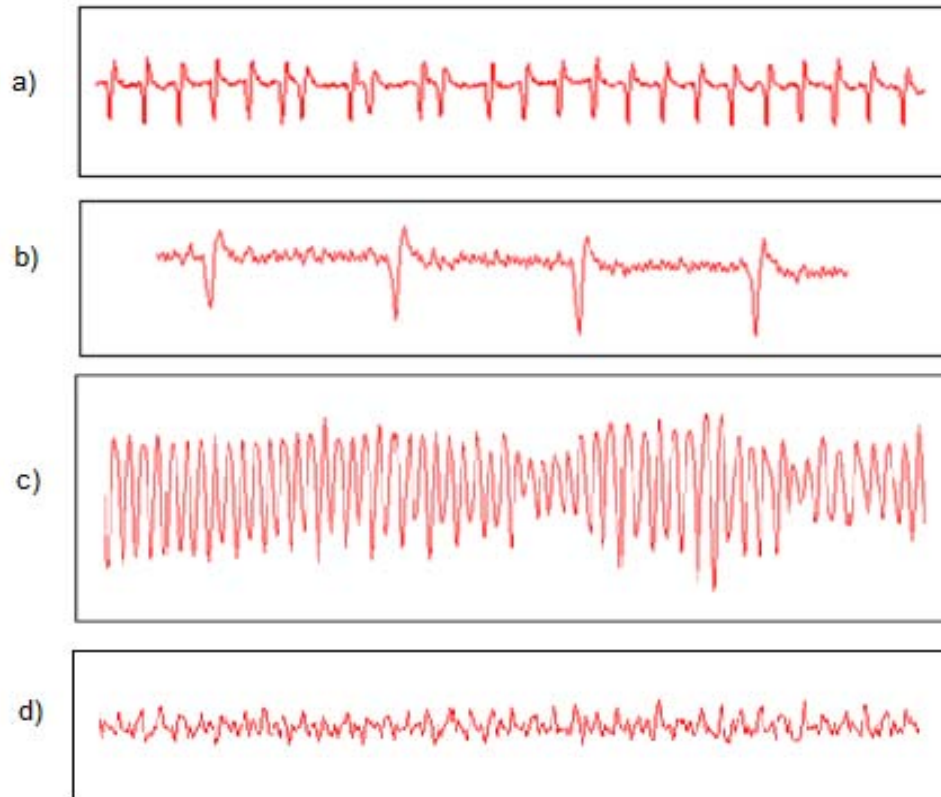


Figura 14. Estos tipos de arritmias ventriculares se registraron experimentalmente. a) Extrasístoles ventriculares, b) Bradicardia ventricular, c) Taquicardia ventricular y d) Fibrilación ventricular.

4. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La consecuencia de un riesgo cardiovascular elevado y descontrolado puede ser la aparición de la enfermedad isquémica del corazón, es decir, de la angina de pecho o el infarto del miocardio. [1]

Tanto la angina como el infarto se producen por la obstrucción lenta, progresiva e incompleta de las arterias coronarias, en el caso de la angina de pecho, o bien más rápida y completa, en el caso del infarto de miocardio. Entre el infarto y la angina hay muchas formas intermedias: infartos pequeños, anginas de pecho graves y extensas, o bien que la angina acabe produciendo un infarto si el paciente no consulta rápidamente a su médico o no pone ningún remedio.

Cuando la obstrucción de una o más de las arterias coronarias afecta a más del 75% de la luz es cuando la enfermedad empieza a dar síntomas. El síntoma más importante

es la denominada angina de pecho, angor o dolor anginoso, que consiste en una sensación intensamente molesta y a veces dolorosa de tipo opresivo localizada en el pecho. A veces se extiende a los brazos o a la mandíbula o a la espalda, con una intensidad variable. En ocasiones, el dolor puede ser poco apreciable, o manifestarse como cierta sensación de falta de aire.

Para distinguirla de otros dolores o molestias en esta zona, que podrían ser banales o de menor importancia, los médicos suelen tener en cuenta las características siguientes:

- El dolor de la angina de pecho tiene relación directa con el esfuerzo físico, mientras que en otros dolores la relación no es tan clara.
- Respecto a la duración, el dolor anginoso generalmente se alarga de 2 a 30 minutos, mientras que otros dolores tienen una duración más diversa.
- Finalmente, la impresión de gravedad cuando se da una angina de pecho es más importante, a diferencia de otros dolores.

4.1 Infarto agudo al miocardio

Denominado también ataque cardiaco o ataque al corazón, es el resultado de lesión permanente a un sitio del músculo cardiaco por falta de sangre para alimentarse.

La mortalidad secundaria al infarto agudo de miocardio (síndrome coronario agudo) sigue siendo significativa, en la mayoría de los casos, el infarto de miocardio se debe a la aterosclerosis de las arterias coronarias. Otras causas pueden ser las embolias y las anomalías congénitas. Los estrechamientos de la luz (estenosis) de las arterias coronarias se forman a través de un proceso denominado aterogénesis, que consiste en el depósito de células, de tejido conectivo y de lípidos, tanto intracelulares como extracelulares, compuestos por colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Este depósito se realiza excéntricamente, formando la placa de ateroma que se calcifica con frecuencia, o bien hemorragia de los pequeños vasos que crecen dentro de la lesión. El aumento lento y progresivo de la placa va obstruyendo la luz intraarterial, lo que impide el paso de la sangre o crea turbulencias del flujo. De forma aguda, la obstrucción total puede deberse a la formación de un trombo en la superficie

irregular de la placa ateromatosa, a la hemorragia en su interior, al desprendimiento de una placa o al espasmo arterial en una zona de por sí comprometida. [7]

Tras una oclusión coronaria (Fig. 15) la necrosis comienza en una zona pequeña del miocardio debajo de la superficie endocárdica en el centro de la zona isquémica. Toda esta región del miocardio (sombreada) depende del vaso ocluido para la perfusión y es el área en riesgo. Nótese que una zona muy estrecha de miocardio inmediatamente debajo del endocardio está conservada y protegida frente a la necrosis debido a que puede recibir oxígeno por difusión desde el ventrículo. El resultado final de la obstrucción del flujo sanguíneo es la necrosis del músculo que dependía de la perfusión por la arteria coronaria obstruida. Casi toda el área en riesgo pierde la viabilidad.

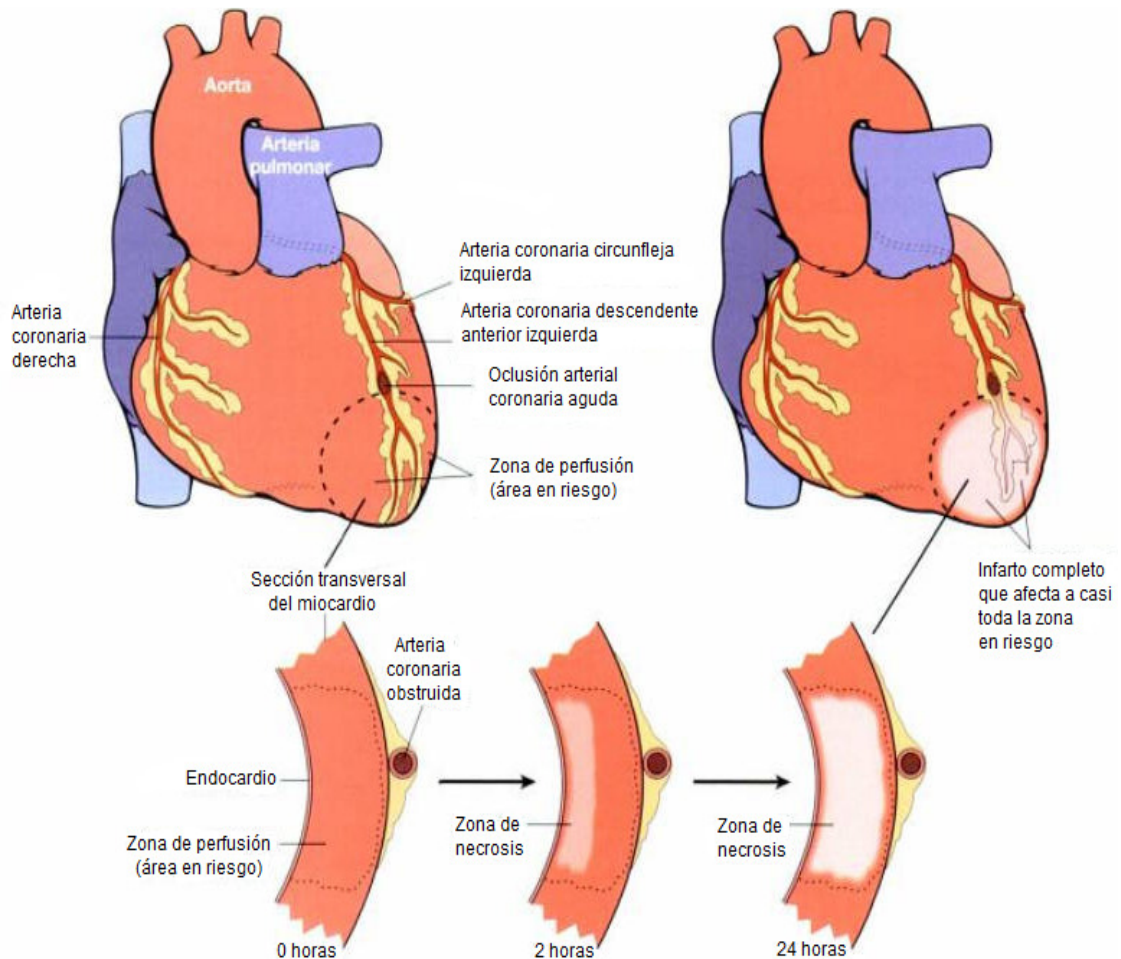


Figura 15. Representación esquemática de la progresión de la necrosis miocárdica después de la oclusión arterial coronaria. [20]

También se cree que en IM se producen arritmias fatales por dos mecanismos distintos. El primero es TV o la FV en los casos de isquemia aguda el segundo se

relaciona con la propensión de las islas de tejido miocárdico superviviente en las cicatrices miocárdicas a actuar como focos de inicio y/o mantenimiento de las arritmias ventriculares, incluyendo las TV. Un estudio mostró que un 60% de las muertes asociadas con IM tuvieron lugar durante la primera hora y fueron atribuidas a una arritmia ventricular, particularmente FV.

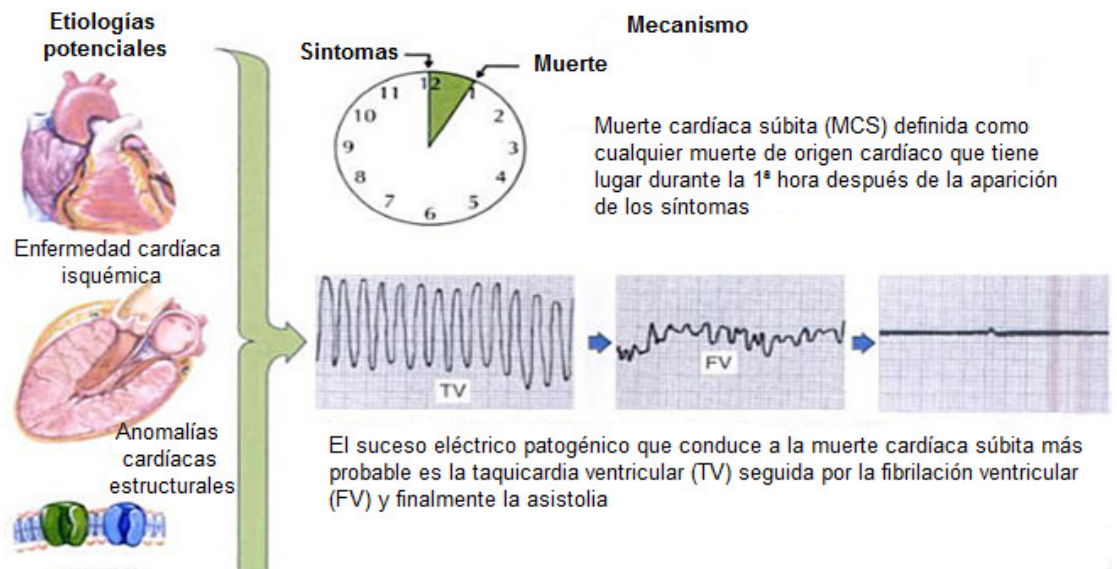


Figura 16. Muerte cardíaca súbita. [23]

Las incidencias de ritmos ventriculares estables e inestables son altas en el periodo de post-infarto inmediato, con una incidencia del 3 al 39% de TV, y del 4 al 20% de FV en estudios longitudinales de supervivientes a un IM. Estos estudios se realizaron principalmente en la época anterior a la reperfusión. Hoy en día, puesto que un gran número de supervivientes a un IM se han sometido a revascularización percutánea o farmacológica, se predice que las arritmias ventriculares post-infarto pueden tener una mejor correlación con la función ventricular izquierda (VI) residual que con las cicatrices ventriculares. Un meta análisis de varios ensayos acerca del IM sin elevación del segmento ST reveló que el riesgo de arritmias ventriculares inestables o sostenidas (TV/FV) es de un 2.1% durante el ingreso hospitalario inicial. Los pacientes con TV y FV presentan el índice de mortalidad más elevado ($\geq 60\%$), seguidos por los pacientes con solo FV ($\geq 45\%$) y por los pacientes con solo TV ($\geq 30\%$). Durante el seguimiento, los pacientes con TV/FV periinfarto presentan una tasa de mortalidad siguientes más alta en comparación con los pacientes con un IM sin arritmias ventriculares. [10]

Enfermedad cardíaca isquémica y MCS

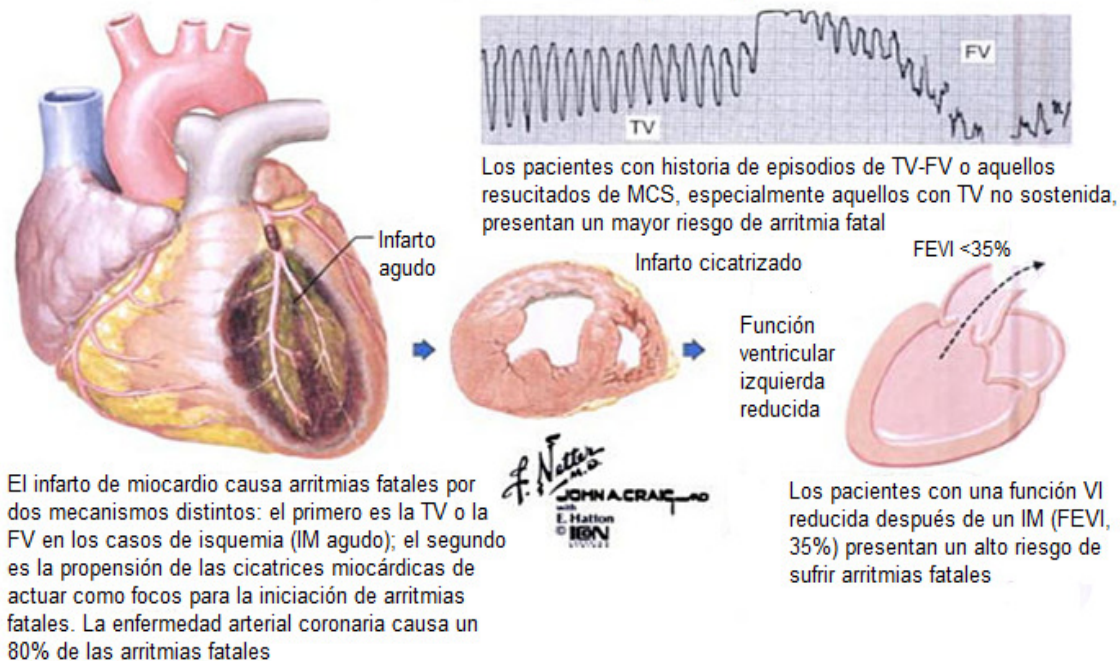


Figura 17. El efecto a largo plazo del estrés crónico producido por la sobrecarga de presión de larga evolución al ventrículo izquierdo y tejidos cicatrizados tras la lesión isquémica, conllevan a la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). La HVI y la cicatriz del infarto miocárdico propician la aparición de anomalías electrofisiológicas celulares duraderas, incluyendo cambios regionales en los potenciales de acción transmembrana y dispersión de los periodos refractarios, que proporciona el sustrato para las taquicardias por reentrada y fibrilación ventricular (FV). Lo señalado anteriormente puede verse empeorado por la prolongación de la repolarización tras la cicatrización de la lesión isquémica, a diferencia de la isquemia aguda, donde resulta acortada [11, 12]. Un nuevo infarto miocárdico agudo, en presencia de una cicatriz miocárdica crónica (infarto antiguo), lo cual se considera un factor de riesgo independiente para el fallecimiento inesperado, es más arritmogénico, de lo que puede ser la extensión de la isquemia aguda en tejido previamente normal [13,14,15,16]. Esto se debe a que la cicatriz miocárdica se comporta como “Un Parche” que favorece la aparición de arritmias letales por un mecanismo de reentrada. En los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, en los cuales el evento a menudo sobreviene de forma ambulatoria, la arritmia final más común es la taquicardia ventricular sostenida que desencadena fibrilación ventricular (Fibrilación ventricular secundaria). Otros trastornos del ritmo presentes en este grupo son: fibrilación ventricular primaria (solo documentada en el 10% de los casos), Torsades de Pointes, a menudo asociada al empleo de fármacos antiarrítmicos (Tipo I), y por último Bradiarritmias que conducen al paro cardíaco por Disociación electromecánica (DEM) [17]. [23]

4.2 Desarrollo de nuevos fármacos

Antes de que un nuevo medicamento pueda ser recetado para su uso debe ser aprobado por el Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER, por su sigla en inglés) de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). El CDER es responsable de supervisar la evaluación y el desarrollo de los nuevos fármacos y sus usos, y de asegurar que los métodos utilizados para su desarrollo sean seguros y efectivos.

Evaluación preclínica. Antes de solicitar a la FDA autorización para la prueba de un nuevo fármaco en seres humanos, el patrocinador debe analizar el fármaco en el laboratorio y probarlo exhaustivamente en animales para alcanzar una resolución inicial sobre su seguridad y su efectividad. Estas pruebas preclínicas son el primer paso en el desarrollo y la aprobación de un nuevo tratamiento.

Las pruebas preclínicas marcan el final de la ruta para la gran mayoría de los fármacos bajo experimentación. De acuerdo con la investigación del rubro, sólo uno de cada 1.000 nuevos fármacos potenciales avanza de las pruebas preclínicas a las clínicas.

Aplicaciones de nuevos fármacos en investigación (IND, por su sigla en inglés): Si las pruebas preclínicas son exitosas, el patrocinador puede presentar una solicitud del nuevo fármaco en investigación ante la FDA. Este documento incluye los resultados de las pruebas preclínicas y propone un “protocolo” para las pruebas clínicas, un plan detallado de cómo el patrocinador probará el fármaco en seres humanos.

Cada protocolo es revisado tanto por el CDER como por un Tribunal de Revisión Institucional Local (IRB, por su sigla en inglés), una comisión independiente de científicos y otros especialistas autorizados para aprobar, modificar o rechazar los diseños de investigación.

Antes de proceder a la prueba clínica, tanto el CDER como el IRB deben determinar si el protocolo de investigación es convincente y si los patrocinadores siguieron los pasos apropiados para informar sobre los riesgos a los participantes de la prueba; y si, además, realizaron todo lo necesario para proteger a los participantes contra cualquier daño.

➤ Pruebas clínicas

Existen cuatro etapas o “fases” de estudios clínicos, las pruebas en seres humanos requeridas para que se considere la aprobación de un fármaco.

- Fase I

El principal objetivo para las pruebas de la Fase I es evaluar la seguridad del fármaco y determinar de qué forma se comporta en el organismo (conocido también como

farmacocinética). Estas pruebas clínicas iniciales permiten identificar los efectos secundarios más frecuentes de un fármaco cuando es usado durante períodos relativamente cortos (días o semanas). Las pruebas de Fase I frecuentemente investigan los efectos del fármaco en varios niveles de dosis y normalmente involucran una cantidad relativamente pequeña de participantes (entre 20 y 100). Aproximadamente el 70% de los fármacos logra pasar exitosamente las pruebas de la Fase I.

- Fase II

Las pruebas de la fase II son diseñadas para proporcionar evidencia de efectividad (si el fármaco aporta un beneficio para una determinada enfermedad o afección). La seguridad continúa evaluándose y los efectos secundarios a corto plazo también son estudiados. Los estudios de la Fase II generalmente duran desde varios meses hasta dos años e involucran desde varias decenas hasta varios cientos de sujetos. Aproximadamente un tercio de los fármacos que ingresan a las pruebas de la Fase II proceden hasta la siguiente fase.

- Fase III

Estos estudios de gran escala involucran a grupos más grandes de participantes y generalmente duran entre uno y cinco años. Las pruebas de la Fase III reúnen información adicional sobre la seguridad y la efectividad del fármaco en distintas dosis, analizando el modo en que afecta a las diferentes poblaciones, así como las interacciones con otros fármacos. Aproximadamente el 30% de los fármacos que ingresan a esta fase continúan intentando la aprobación de la FDA.

- Fase IV

Estos estudios “posteriores a la comercialización” tienen lugar solo después de que el fármaco que está siendo probado haya sido aprobado por la FDA. Las pruebas de la Fase IV pueden usarse para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco a largo plazo, a fin de explorar los usos alternativos en un tratamiento o sus efectos en otras poblaciones de pacientes.

El desarrollo de nuevos fármacos representa una solución o bien, una mejora en la calidad de vida de los muchos pacientes que sobrellevan sus enfermedades. Ahora

bien, debemos comprender que la creación de los fármacos no es algo sencillo, por el contrario implica una serie de pasos; proceso largo y complejo, el cual requiere no solo la inversión de tiempo, de dinero y recursos sino también, el interés de quienes lo desarrollan esto con la finalidad de mejorar la calidad de vida de las personas.

Cada nuevo fármaco es fruto de un intensivo proceso de búsqueda, durante el cual se examinan todas las posibilidades para desarrollar el fármaco más eficaz que permita mejorar la calidad de vida de los afectados. Miles de ideas han de ser estudiadas para conseguir que unas pocas superen los rigurosos controles y ensayos necesarios.

En el Laboratorio de Química Medicinal ubicado en la Unidad de Posgrado de la FES Cuautitlán en Campo 1, a cargo del Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano se han sintetizado una serie de compuestos derivados de la molécula de Changrolina, retomando con esto la investigación de finales de los años 70's cuando un grupo de investigadores de la República China examinaba las propiedades de derivados de la Febrifugina contra la malaria, estos últimos notando que un compuesto prueba (la Changrolina) lograba presentar un efecto antiarrítmico.

De modo que proponiendo el estudio de compuestos análogos a la Changrolina en los cuales de acuerdo a su estructura, los grupos pirrolidínicos se sustituyen por morfolina, tiomorfolina y piperidina se obtuvieron una serie de compuestos LQM 300's de los cuales se probaron los que resultaron tener un mayor efecto antiarrítmico: Monomorfolínicos (LQM 304 y 308), Dimorfolínicos (LQM 301, 302, 307, 309, 310, 312, 313, 314, 341, 342 y 353), Monotiomorfolínico (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, 320, 329 y 343), realizando así estudios farmacológicos en el laboratorio de Farmacología del Miocardio a cargo de la Dra. Luisa Martínez Aguilar.

Este tipo de investigaciones tiene gran relevancia en nuestro país; puesto que es importante mencionar que los nuevos fármacos en el mercado pueden no ser adecuados a la población mexicana, ya que han sido creados y probados para características físicas, biológicas, genéticas y sociales que obviamente son distintas a las nuestras. Es por ello que México debe alentar a estudiantes e investigadores mexicanos a desarrollarse para que de ésta manera nuestra población obtenga los beneficios de nuevos fármacos creados exclusivamente para las necesidades que se

presentan en nuestra nación. Y así obtener beneficios reales reflejados en una mejor calidad de vida.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto antiarrítmico de los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y 308), Dimorfolínicos (LQM 301, 302, 307, 309, 310, 312, 313, 314, 341, 342 y 353), Monotiomorfolínico (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, 320, 329 y 343) mediante la inducción de arritmias cardíacas post-infarto miocárdico en rata Wistar para identificar sobre qué tipo de arritmia actúan y si estos disminuyen la mortalidad.

6. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Aprender la técnica de implantación de electrodos de plata subcutáneos en rata Wistar mediante un modelo de rata *in vivo* para poder obtener una lectura electrocardiográfica con ayuda del software ACQ Acqknowledge así como del equipo Biopac Systems
2. Aprender la técnica para inducir arritmias cardíacas mediante la oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda para obtener un índice de arritmias post-infarto miocárdico
3. Aprender a manejar el software ACQ Acqknowledge así como el equipo Biopac Systems para poder realizar las mediciones de los electrocardiogramas y así identificar el tipo de arritmias presentadas después de la oclusión coronaria
4. Registrar el electrocardiograma de una rata control mediante el empleo del software ACQ Acqknowledge y del equipo Biopac Systems para determinar la frecuencia cardíaca
5. Registrar el electrocardiograma de la rata Wistar a la cual se le indujo arritmias cardíacas mediante el empleo del software ACQ Acqknowledge así

como del equipo Biopac Systems para identificar los tipos de arritmias post-infarto miocárdico que se presentan en la rata

6. Administrar los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y 308), Dimorfolínicos (LQM 301, 302, 307, 309, 310, 312, 313, 314, 341, 342 y 353), Monotiomorfolínico (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, 320, 329 y 343) en una dosis de 1mg/kg de peso por vía intramuscular 30 minutos antes de realizar la oclusión coronaria para identificar mediante el registro electrocardiográfico sobre que tipo de arritmia actúan
7. Evaluar el índice de mortalidad de las ratas a las que se les indujo las arritmias cardiacas para comprobar el efecto protector de los compuestos LQM administrados.

7. HIPÓTESIS

Sabiendo que los compuestos: Monomorfolínicos (LQM 304 y 308), Dimorfolínicos (LQM 301, 302, 307, 309, 310, 312, 313, 314, 341, 342 y 353), Monotiomorfolínico (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, 320, 329 y 343) disminuyen la frecuencia cardiaca, entonces si probamos estos compuestos en un modelo experimental donde se inducen arritmias cardiacas, se espera una disminución de estas, así como, una disminución de la mortalidad.

8. MATERIALES Y MÉTODO

Material biológico

- 114 ratas Wistar macho (250- 350 g, de 10 a 14 semanas) del Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM y Cinvestav IPN (sede sur)

Compuestos a evaluar

- LQM 301 (4-(4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dietiléster del ácido dicarboxílico)
- LQM 302 (4-(2-(4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol)

- LQM 304 (4-tert-butil-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 307 (4-cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 308 (2-(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 309 (2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 310 (2,5-bis(morfolin-4-ilmetil)vencen-1,2-diol)
- LQM 312 (2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol)
- LQM 313 (4-metoxi-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 314 (-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)benzonitrilo)
- LQM 318 (4-tert-butil-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 319 (4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 320 (4-(2-(4-hidroxi-3-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol)
- LQM 329 (1,4-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-bencen-2,3-diol)
- LQM 341 (2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-aminofenol)
- LQM 342 (2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrurofenol)
- LQM 343 (2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol)
- LQM 353 (Cloruro de 4-amino-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol)

Soluciones y reactivos

- Solución Salina Fisiológica 0.9%
- Pentobarbital sódico de uso veterinario Sedalphorte 63 mg/mL
- Ácido Clorhídrico 0.01M
- Acetona Comercial (Farm. Paris)

Materiales diversos

- Micropipetas Transferpette de 1000 μ L Brand
- Espátula
- Jeringa BD plastipak de 1 mL
- Frascos viales
- Etiquetas
- Acrílico dental Izta

Equipo

- Biopac Systems, Inc, Santa Barbara California.

Modelo No. MP 1004-CE

Serial No. 1606A0005280

- Balanza para animales OHAUS 919084
- Balanza Analítica Sartorius 1979840
- Electrodo de plata
- Estuche de disección

METODOLOGÍA

8.1 Implantación de los electrodos de plata vía subcutánea a ratas

Wistar.

Anestesiarse al animal con Pentobarbital sódico en una dosis 40mg/Kg. por vía intraperitoneal. Ya anestesiado se procede a rasurar el pelo de la parte superior de la cabeza, del lado derecho del tórax y del costado izquierdo. Se corta la piel rasurada de la cabeza y el periostio se retira con pinzas y bisturí para exponer el hueso del cráneo. Hacer una horadación pequeña en el cráneo con ayuda de una broca pequeña, teniendo cuidado de no perforarlo. Se coloca un tornillo pequeño asegurándose que quede bien sujeto. Posteriormente, se separa la piel del músculo con unas pinzas rectas, tratando de abrir una vía que vaya dirigida hacia la pata anterior izquierda de la rata y con las pinzas de punta se dirige el electrodo de plata hasta llegar a la parte inferior de la misma y con hilo seda de 3/0 se sujeta. Asimismo se colocó el segundo electrodo pero dirigido hacia el tórax. El cable de tierra se dirige hacia el tornillo que se encuentra en la parte superior de la cabeza. Se prepara una mezcla de acrílico dental disuelto en acetona, utilizándola para fijar la terminación de la unión de los electrodos en la parte superior de la cabeza, asegurándose de que el implante quede bien fijo y cuidar de no colocar mezcla en las terminales de los electrodos. Se deja secar el acrílico por 30 min. y se permite que la rata se recupere de la anestesia.

8.2 Registro del electrocardiograma en ratas Wistar utilizando el equipo BIOPAC SYSTEMS y el software ACQ Acqknowledge.

Encender la computadora así como el equipo Biopac Systems y abrir el software ACQ Acqknowledge. Se programa el tiempo de registro del electrocardiograma seleccionándolo en la barra de herramientas en *MP100* y luego en *Set up acquisition*. Se ajusta el voltaje dando un clic con el botón primario sobre la barra vertical de la derecha. De igual forma se ajusta la velocidad ahora en la barra inferior (segundos). Para comenzar se da clic en el botón *Start* y se registra el electrocardiograma.

8.3 Actividad electrocardiográfica de las ratas control.

Una vez implantados los electrodos de plata a las ratas control, se les registró el electrocardiograma por un periodo de 15 minutos.

8.4 Inducción de las arritmias cardiacas mediante la oclusión de la arteria coronaria y su registro.

Anestesiarse al animal introduciéndola en una cámara de anestesia previamente saturada con éter. Se mantiene la anestesia con un frasco pequeño que contenga algodón con éter y colocado en el hocico de la rata. Se realiza una toracotomía entre el cuarto y quinto espacio intercostal para exteriorizar el corazón y visualizar la arteria coronaria descendente anterior izquierda, se ocluye con hilo seda 5/0 mediante una aguja atraumática. Se regresa el corazón a la cavidad torácica y se sutura el músculo y la piel. Se permite la recuperación de la rata de la anestesia. Posteriormente se registra el electrocardiograma, conectando el cable del equipo BIOPAC SYSTEMS hacia la terminal de los electrodos que se encuentran en la parte superior de la cabeza de la rata y con ayuda del software ACQ Acqknowledge se registra la actividad electrocardiográfica durante 15 min.

8.5 Administración y registro de la actividad electrocardiográfica con los compuestos Monomorfolínicos, Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos y Ditiomorfolínicos en rata Wistar con oclusión coronaria.

Se pesa el compuesto en una balanza analítica, disolviéndolo con 0.1mL de ácido clorhídrico 0.01M se lleva al volumen necesario con solución salina fisiológica. Se utiliza una jeringa de insulina para administrar 0.1mL del compuesto en solución por vía intramuscular.

El compuesto se administra 30 min. antes de realizar la oclusión de la arteria coronaria y posteriormente se registra el electrocardiograma durante 15 min. Observando los diferentes tipos de arritmias inducidas por infarto miocárdico, entre ellas: extrasístoles ventriculares, bradicardia ventricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Tratamiento estadístico

Los datos se analizaron mediante el uso de un programa de Excel. Los datos son expresados en valores promedio \pm Error Estándar. Se realizó una t de Student de datos no apareados en el cual se utilizó una significancia con $p \leq 0.05$.

9. RESULTADOS

Mediante el modelo *in vivo* de implante de electrodos subcutáneos seguida de la oclusión coronaria media hora después de la administración de los compuestos y el manejo del software ACQ Acqknowledge se logró interpretar los resultados del electrocardiograma, de modo que fue posible determinar: la frecuencia cardiaca, tipos de arritmias y la mortalidad por arritmias post-infarto miocárdico. Estos resultados se compararon con un grupo sin tratamiento, así como también con un grupo control sin oclusión coronaria el cual presenta datos de un ritmo sinusal normal (ver Fig. 18).

Obteniéndose las gráficas de frecuencia cardiaca de los grupos sin oclusión coronaria, con oclusión coronaria y el de oclusión coronaria mas tratamiento.

Además se graficaron los resultados con los diferentes tipos de arritmias cardiacas que se presentaron en los primeros 15 minutos de registro electrocardiográfico. Estas fueron graficadas junto con el grupo control y el grupo testigo.

En la gráfica 1 se observa la frecuencia cardiaca del grupo control el cual, se encuentra señalado por una línea de cuadros rosas (■) y el grupo con oclusión coronaria (grupo testigo) señalado por una línea de círculos azules (•), determinándose que el grupo con oclusión coronaria tiende a aumentar la frecuencia cardiaca.

Se registró el electrocardiograma en el grupo de ratas control para obtener la frecuencia cardiaca, la cual oscilo de 360 ± 3 latidos por min.

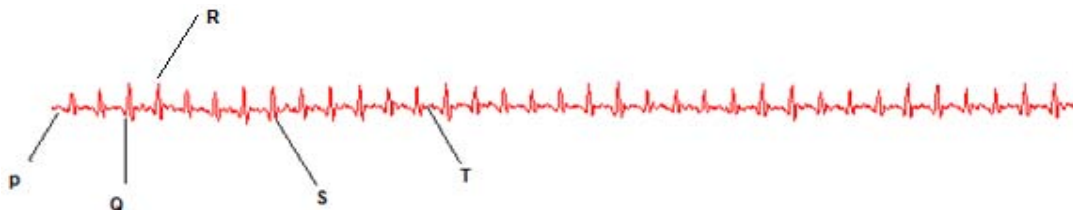
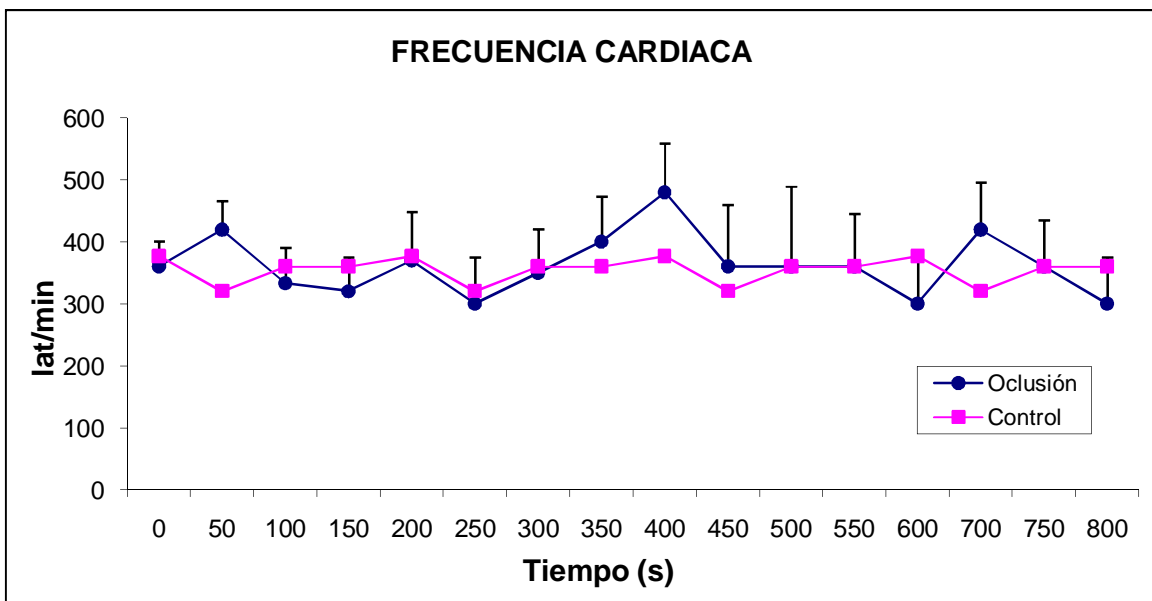


Figura 18. Registro electrocardiográfico característico de los animales control, los cuales mostraron las diferentes ondas, como se señala en la figura. La frecuencia cardiaca corresponde a los 360 ± 3 latidos por min.

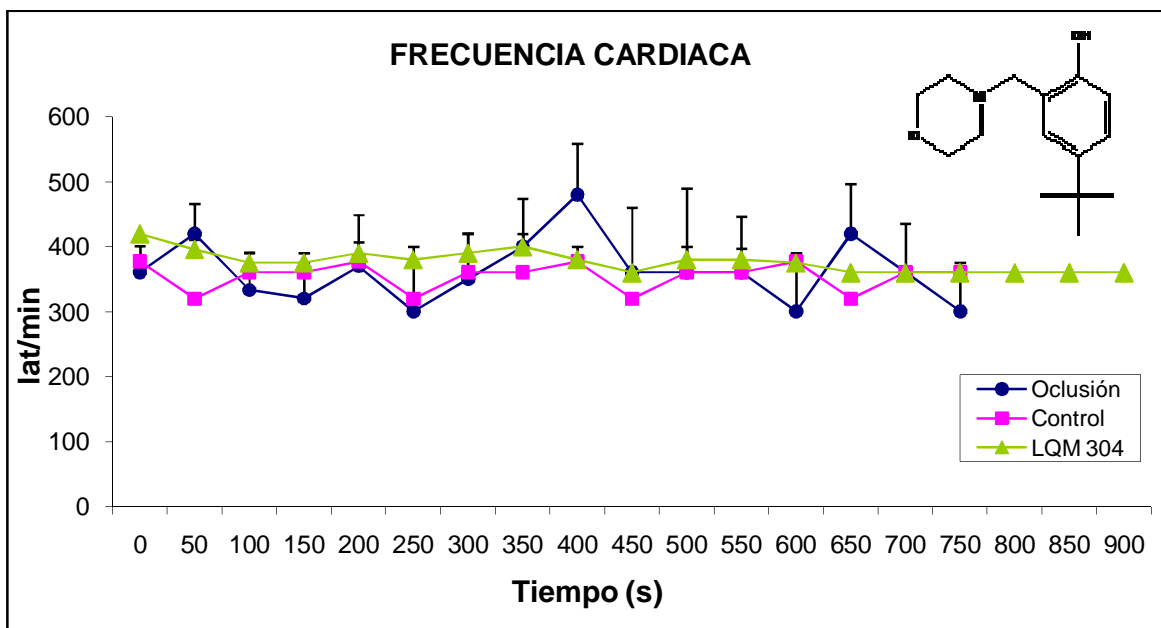
Las graficas 2 a 19 muestran los datos de la frecuencia cardiaca en los grupos control, con oclusion coronaria y oclusion coronaria más el compuesto prueba. En estas graficas se muestran las tendencias en la frecuencia cardiaca que tienen los compuestos LQM 300s administrados en comparación con el grupo control. Cabe mencionar que en las graficas encontraremos señalado como grupo control el de la línea de cuadros color rosa (■), el grupo testigo con una línea de puntos de color azul (•) y el grupo de oclusion coronaria más tratamiento con una línea de triángulos color verde (▲).

Como se puede observar en las graficas 6, 8, 9, 11 y 14, los compuestos Dimorfolínicos (LQM 307, LQM 310, LQM 312, LQM 314 y LQM 353) tienden a disminuir la frecuencia cardiaca al igual que los compuestos Ditiomorfolínicos (LQM 329, LQM 343 (ver graficas 18 y 19). En cuanto se refiere a los demás compuestos el efecto que se presenta no es significativo.

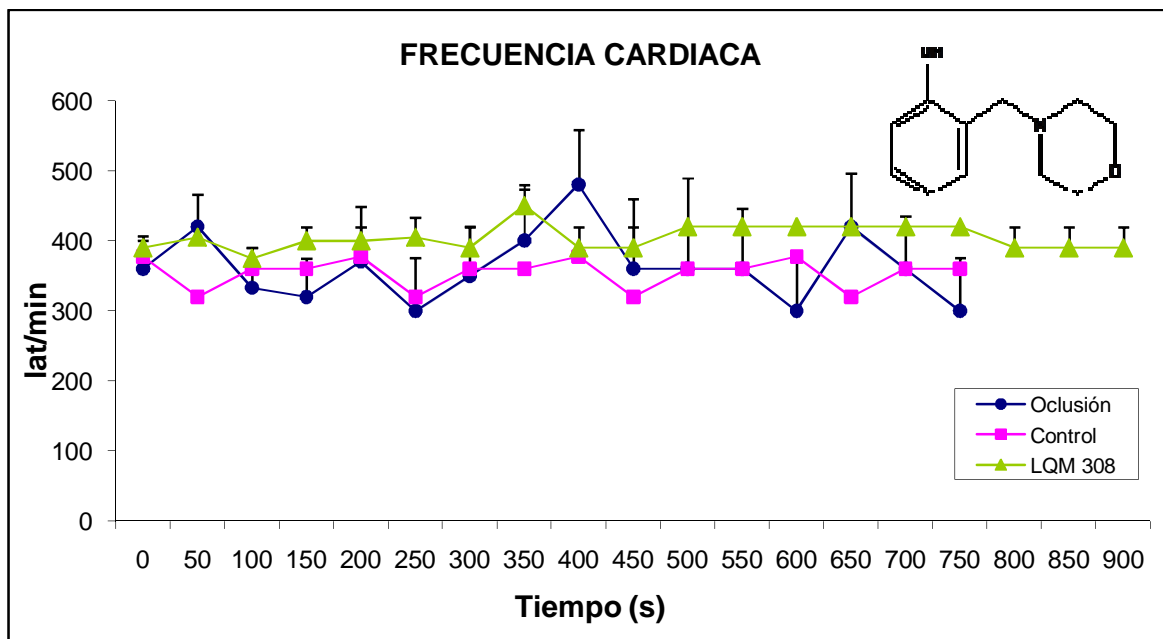


Gráfica 1. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca del grupo control (■) y el grupo de oclusión coronaria (●), determinándose que el grupo con oclusión coronaria tiende a aumentar la frecuencia cardiaca. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE).

COMPUESTOS MONOMORFOLÍNICOS

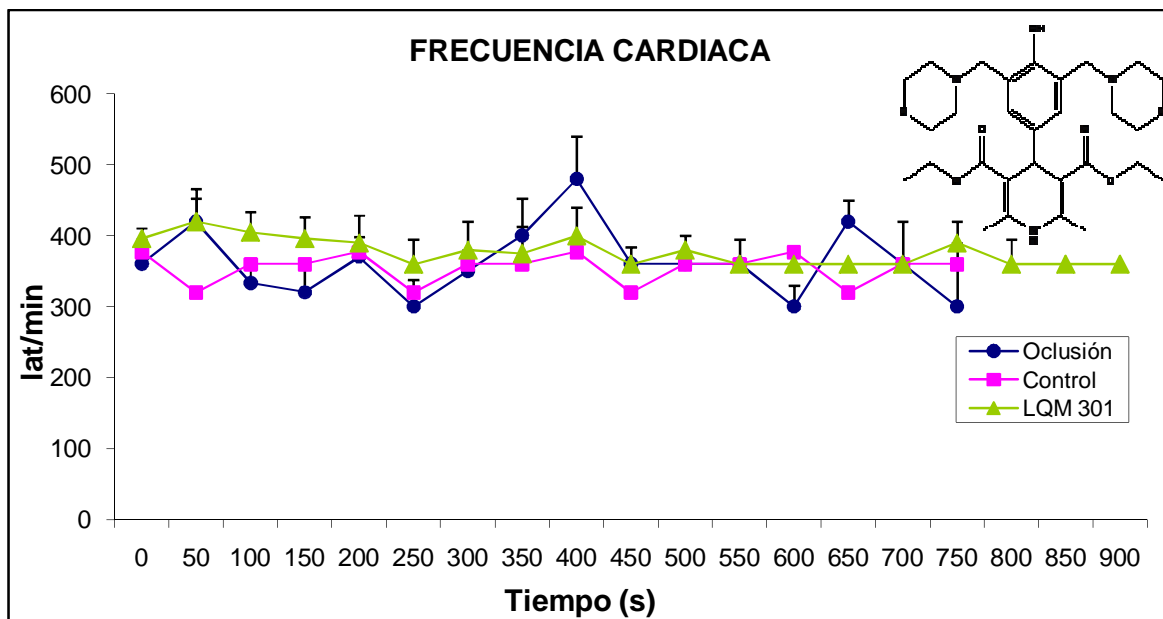


Gráfica 2. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 304 Monomorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 304 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.

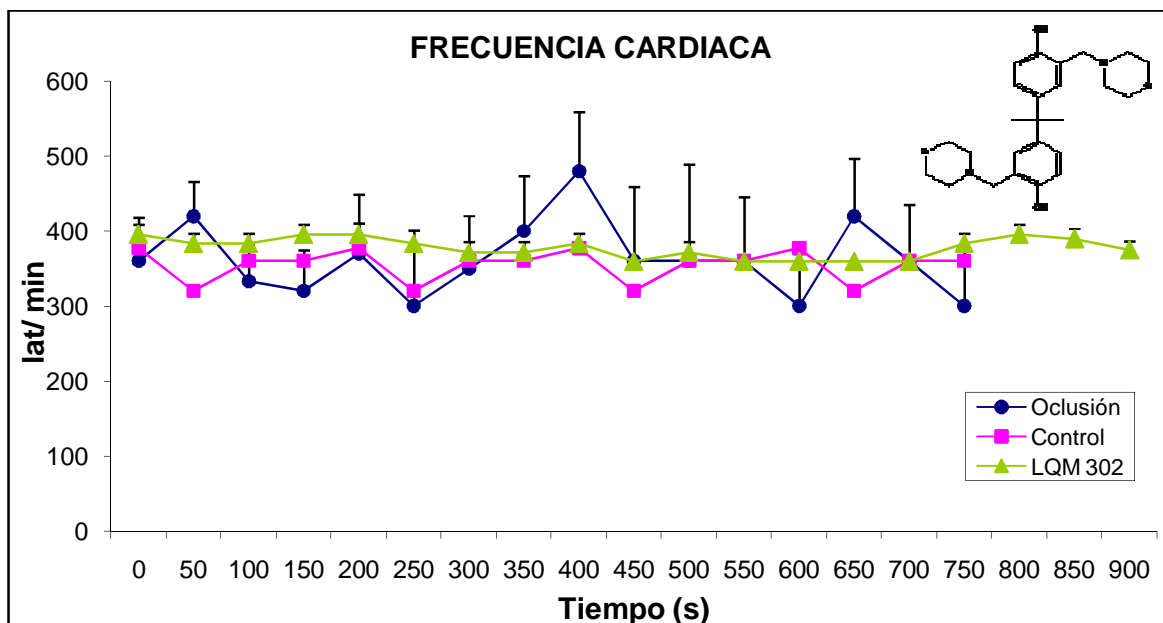


Gráfica 3. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 308 Monomorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 308 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento es significativo ya que cuenta con un $p \geq 0.05$.

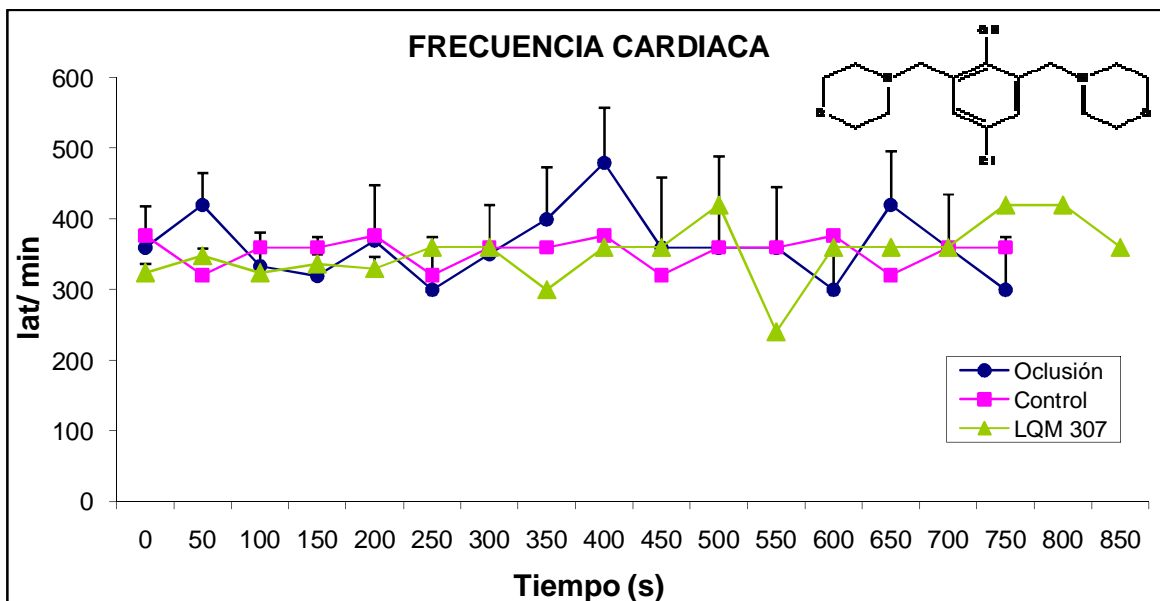
COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS



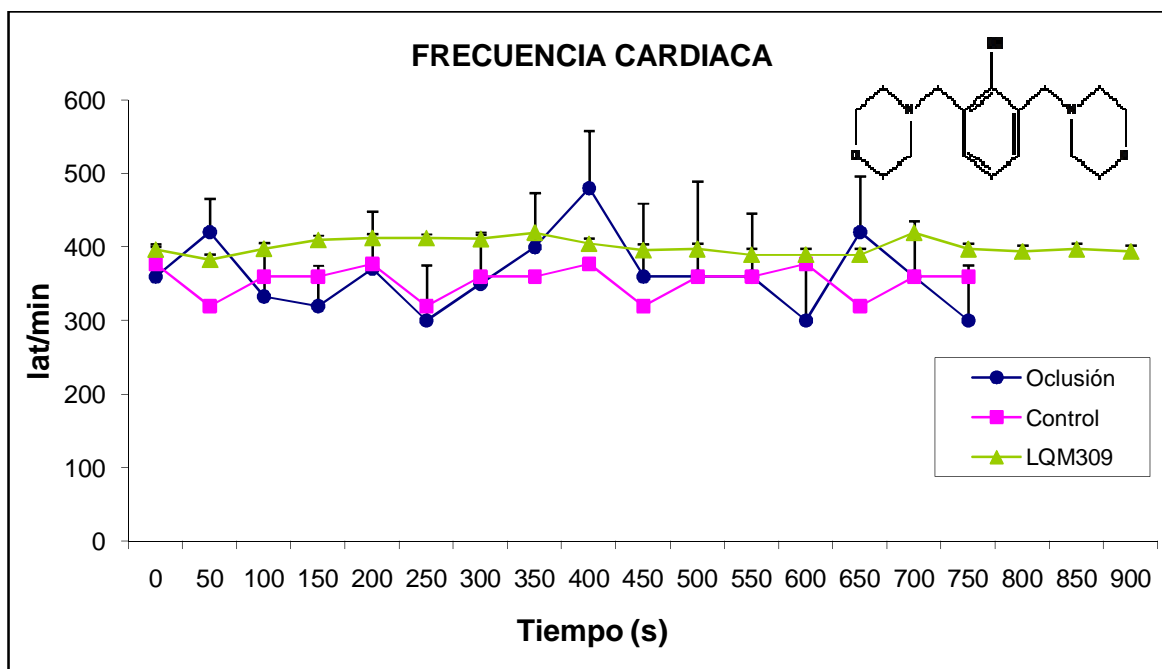
Gráfica 4. En esta gráfica se observa la frecuencia cardíaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 301 Dimorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 301 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



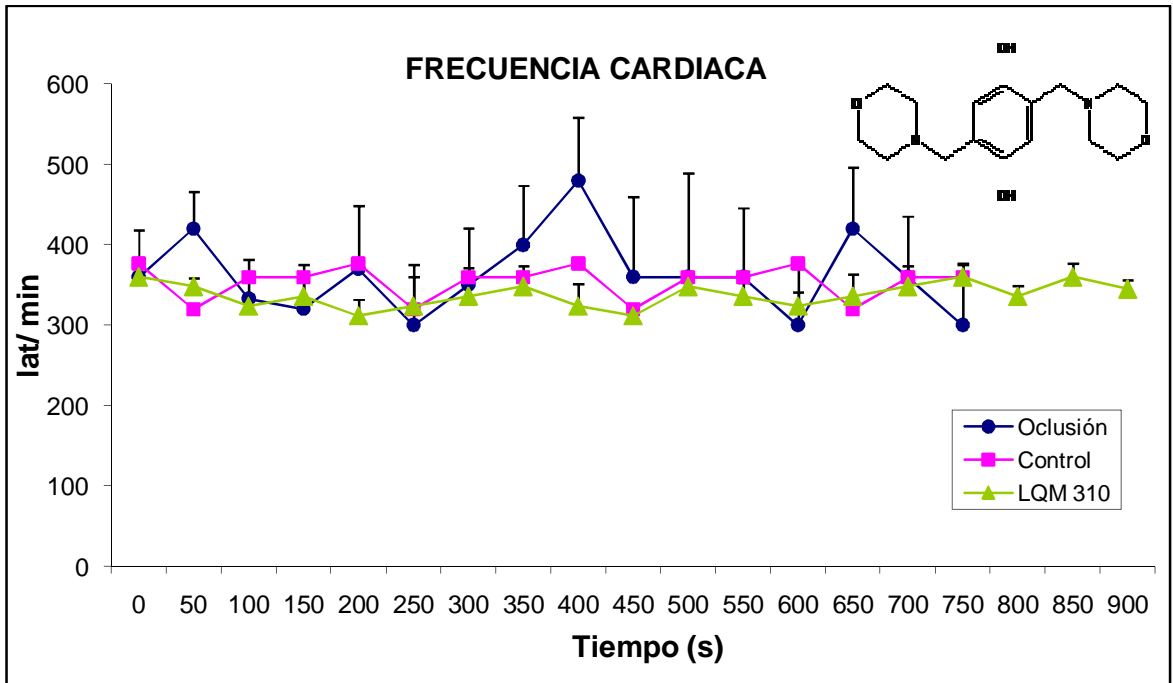
Gráfica 5. En esta gráfica se observa la frecuencia cardíaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 302 Dimorfolínico (▲), determinándose que el compuesto LQM 302 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



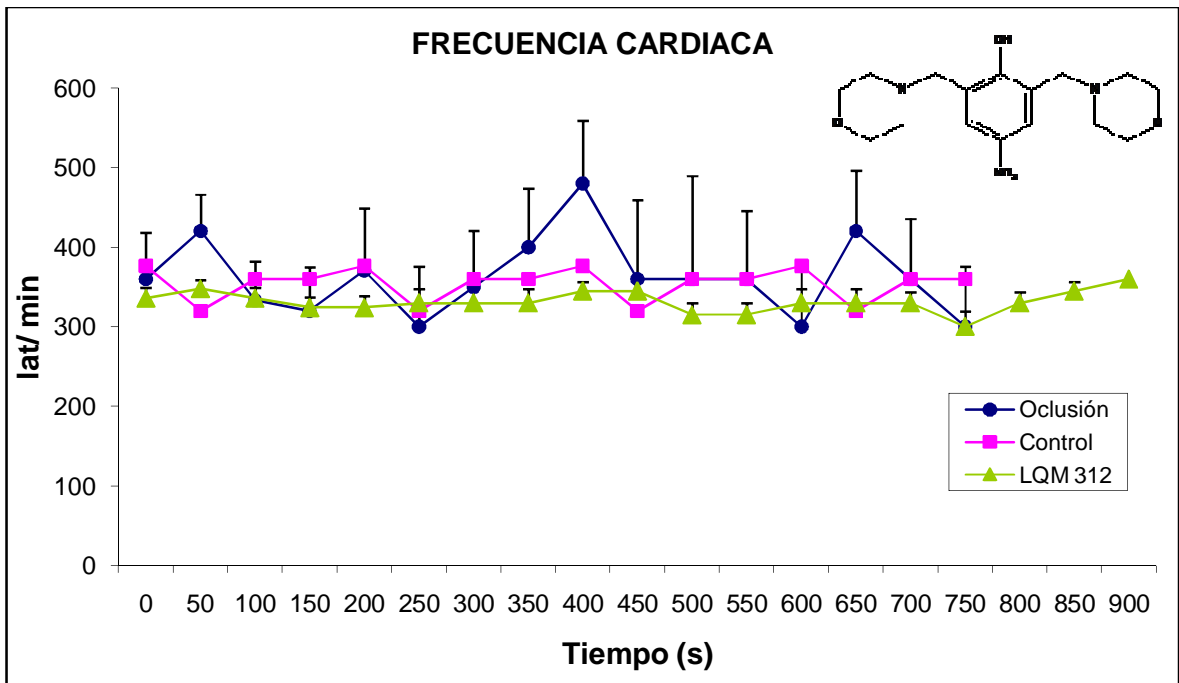
Gráfica 6. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 307 Ditiomorfolínico (▲), determinándose que el compuesto LQM 307 tiende a disminuir la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta disminución no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



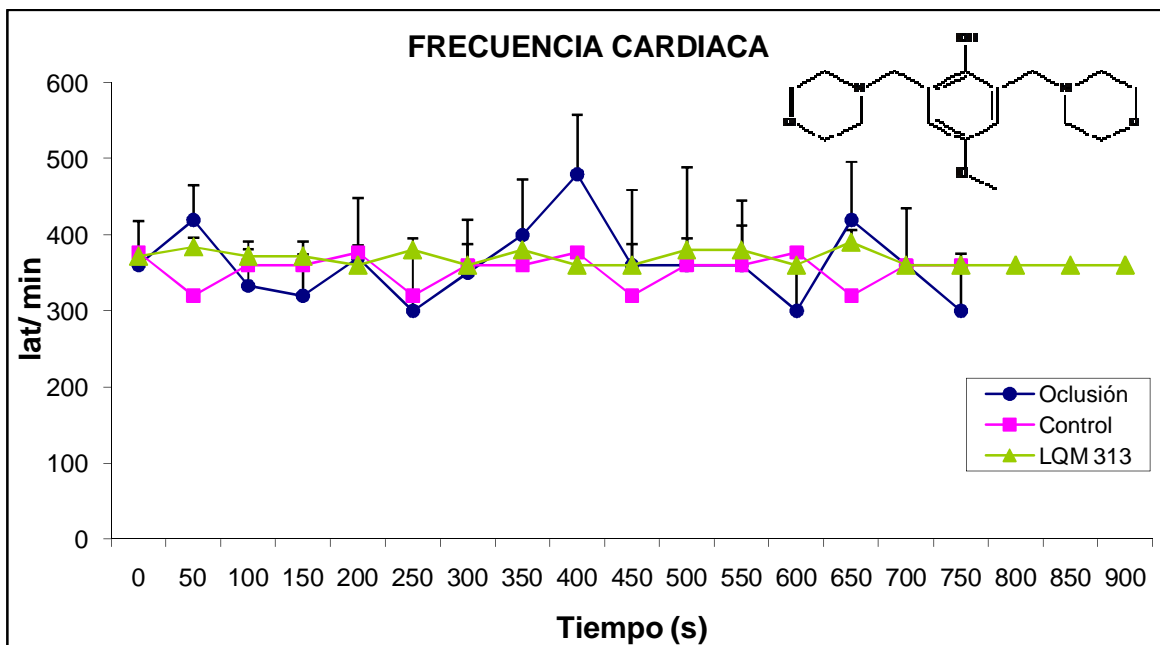
Gráfica 7. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 309 Dimorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 309 tiende a aumentar mantenerse constante la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



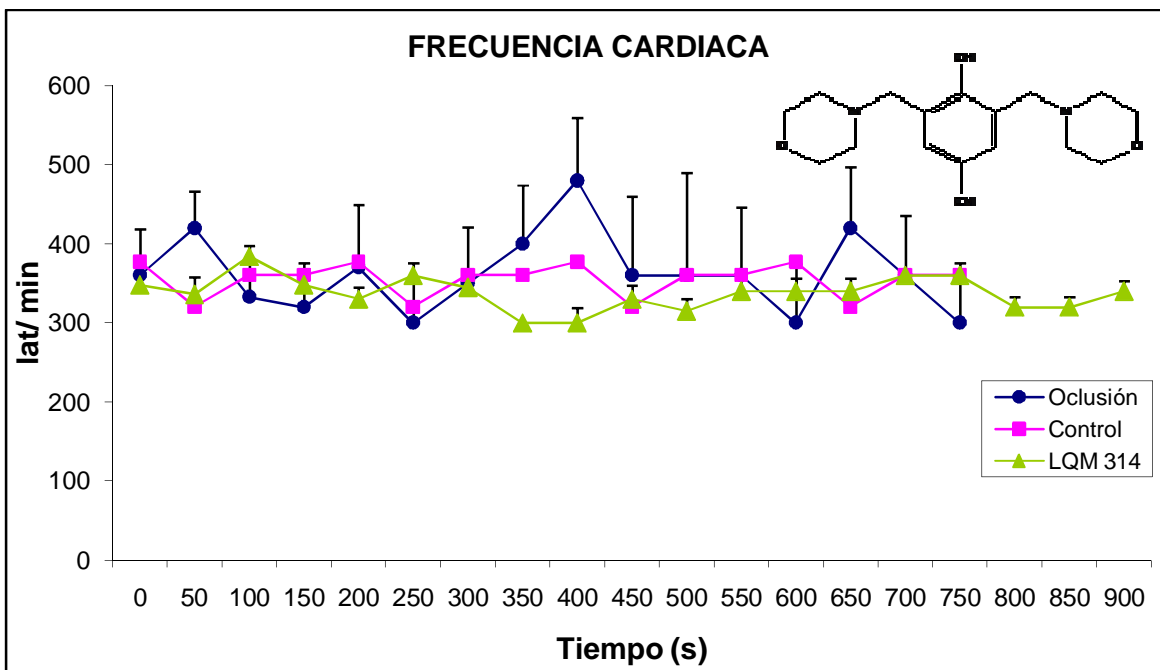
Gráfica 8. En esta gráfica se observa la frecuencia cardíaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 310 Dimorfolínico (▲), determinándose que el compuesto LQM 310 tiende a disminuir la frecuencia cardíaca. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta disminución no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



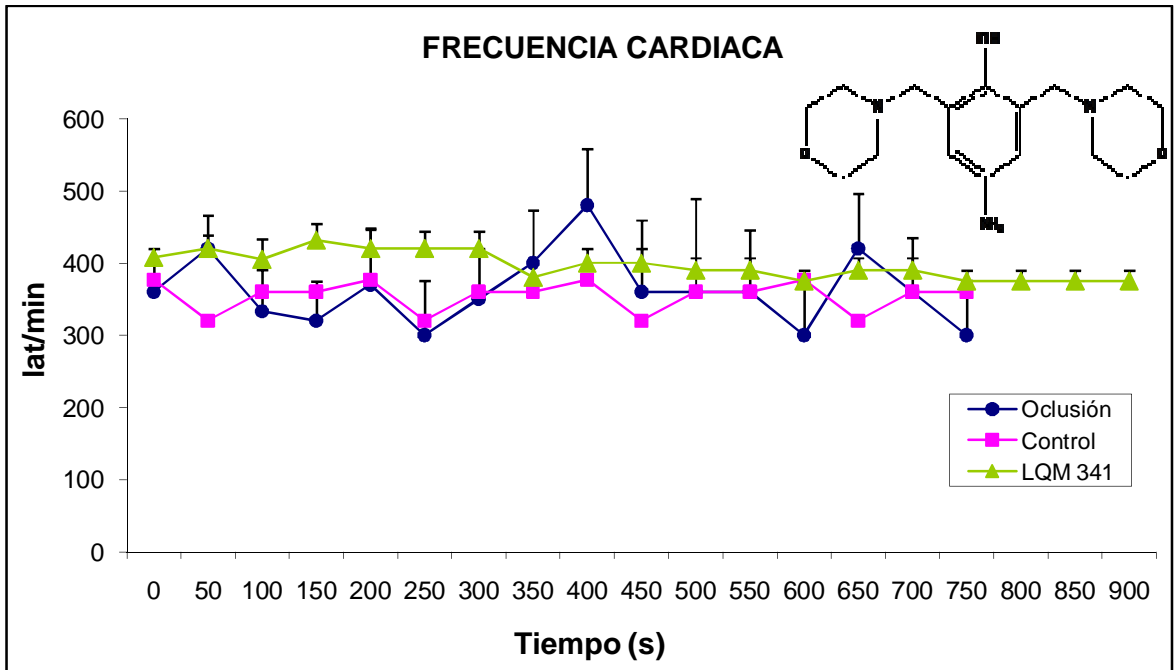
Gráfica 9. En esta gráfica se observa la frecuencia cardíaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 312 Dimorfolínico (▲), determinándose que con el compuesto LQM 312 tiende a disminuir la frecuencia cardíaca. Los valores son expresados como promedio (x) ± error estándar (EE). Esta disminución no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



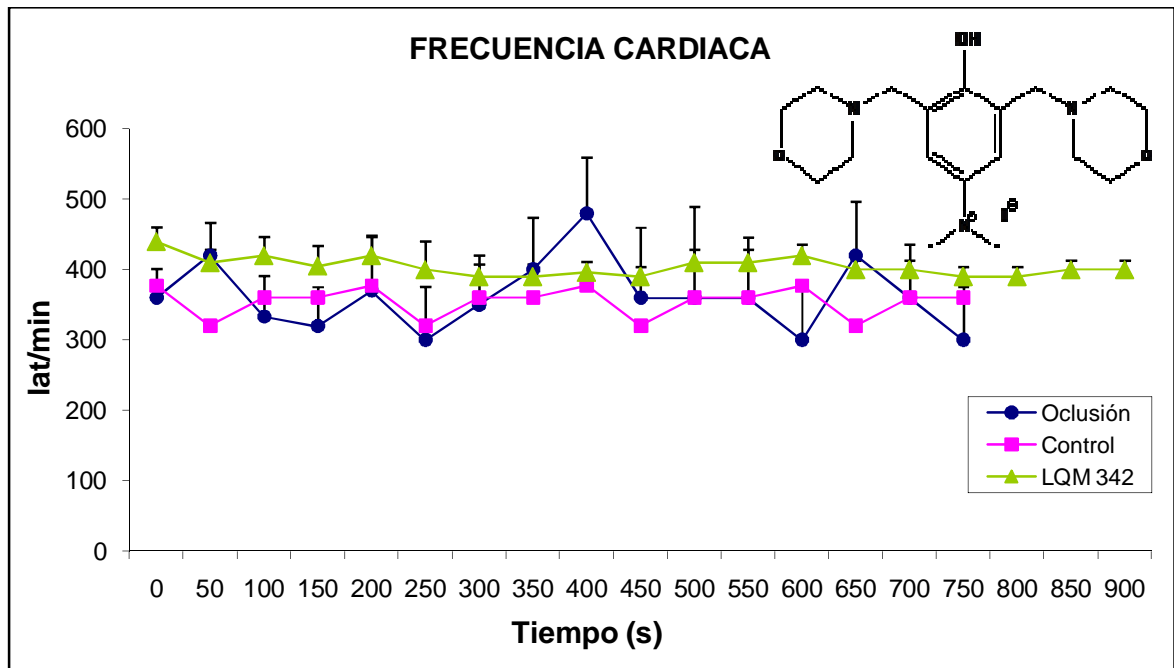
Gráfica 10. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 313 Dimorfolínico (▲), determinándose que el compuesto LQM 313 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardiaca en valores como el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



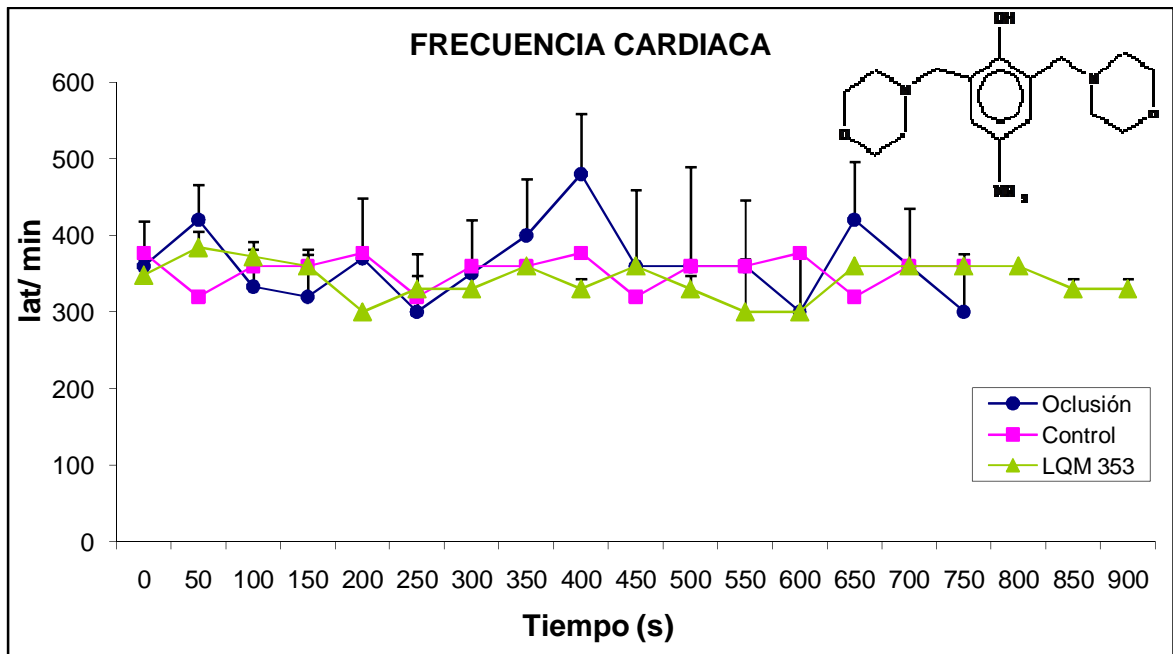
Gráfica 11. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 314 Dimorfolínico (▲), determinándose que el compuesto LQM 314 tiende a disminuir la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta disminución no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



Gráfica 12. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 341 Dimorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 341 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.

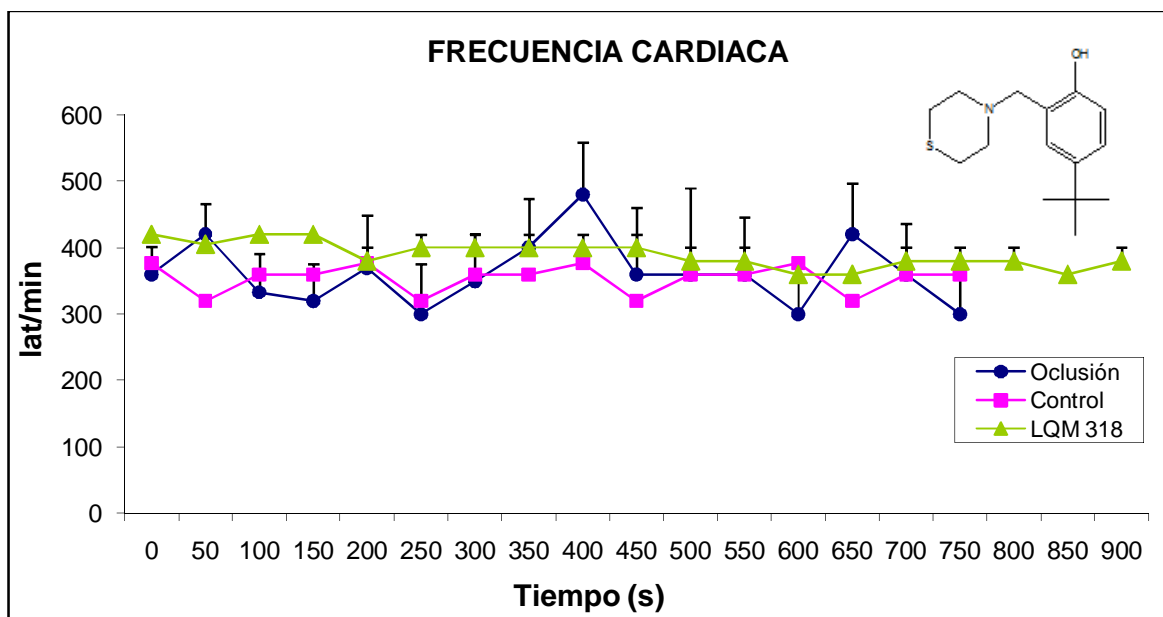


Gráfica 13. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 342 Dimorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 342 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



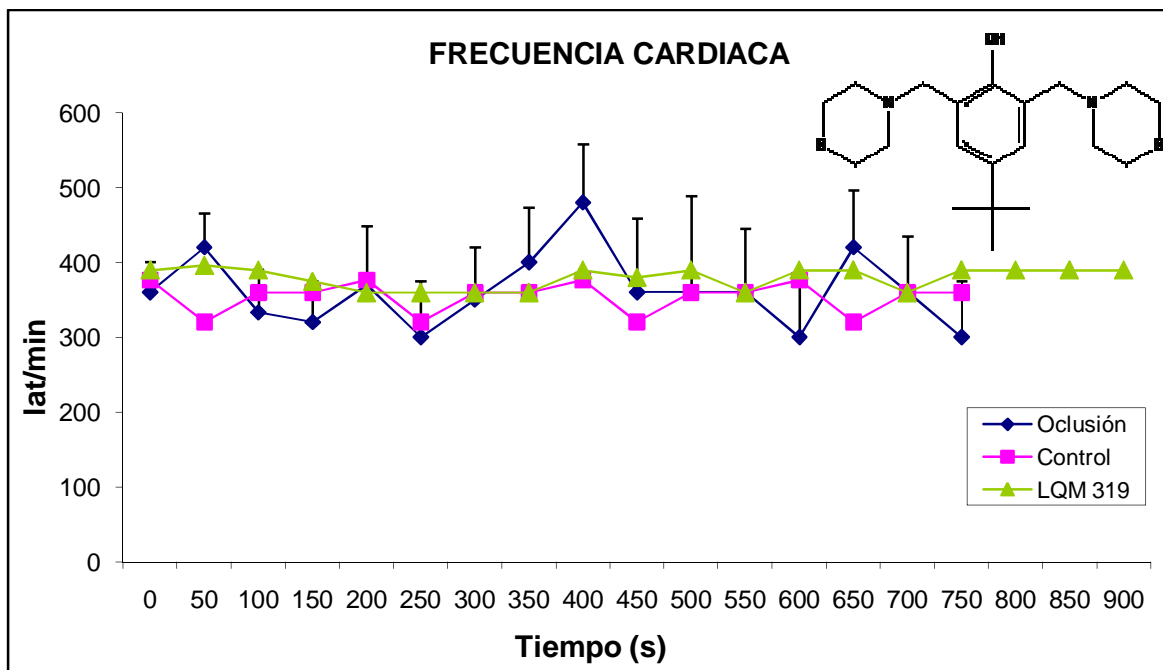
Gráfica 14. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 353 Dimorfolínico (▲) determinándose que el compuesto LQM 353 tiende a disminuir la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm error estándar (EE). Esta disminución no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.

COMPUESTOS MONOTIOMORFOLÍNICOS

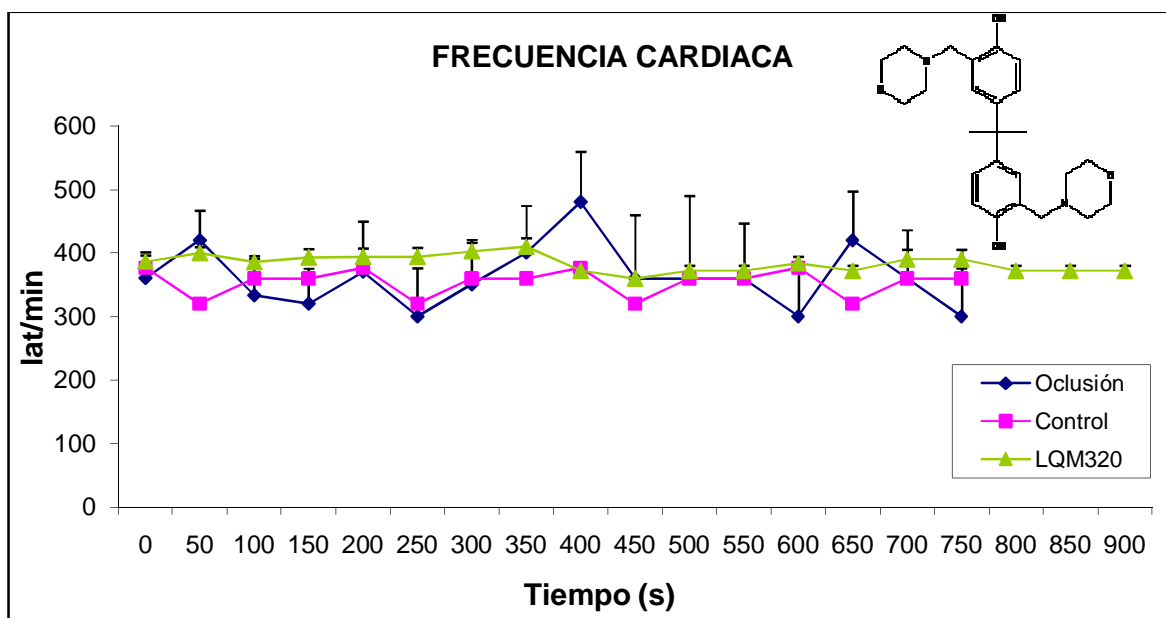


Gráfica 15. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 318 Monotiomorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 318 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.

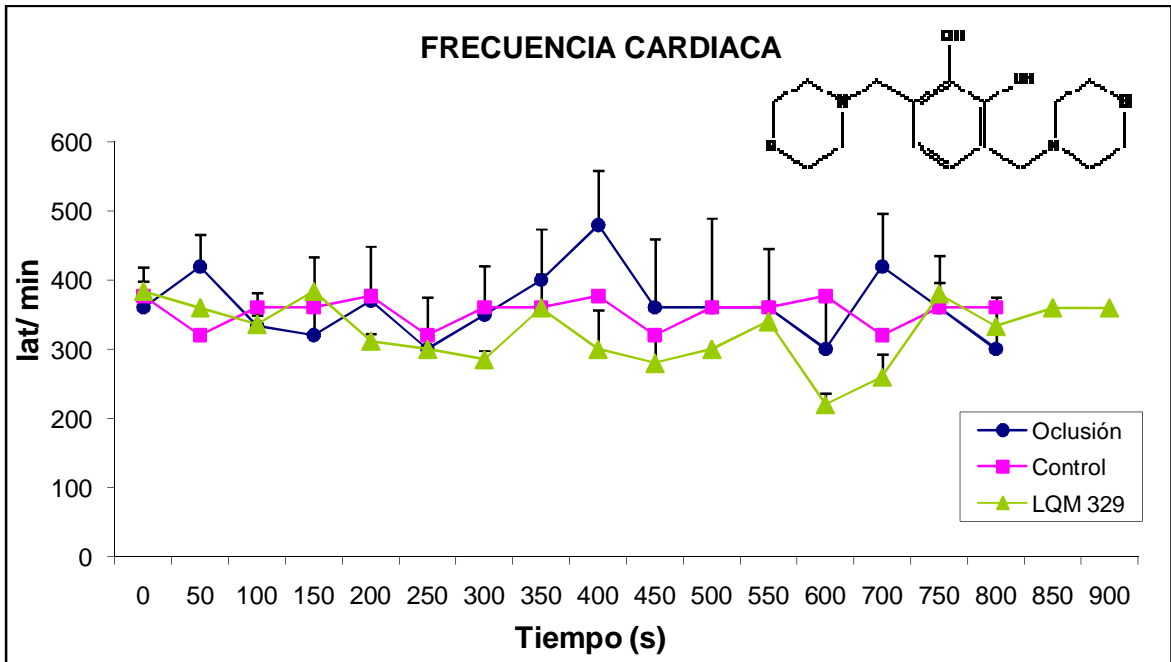
COMPUESTOS DITIOMORFOLÍNICOS



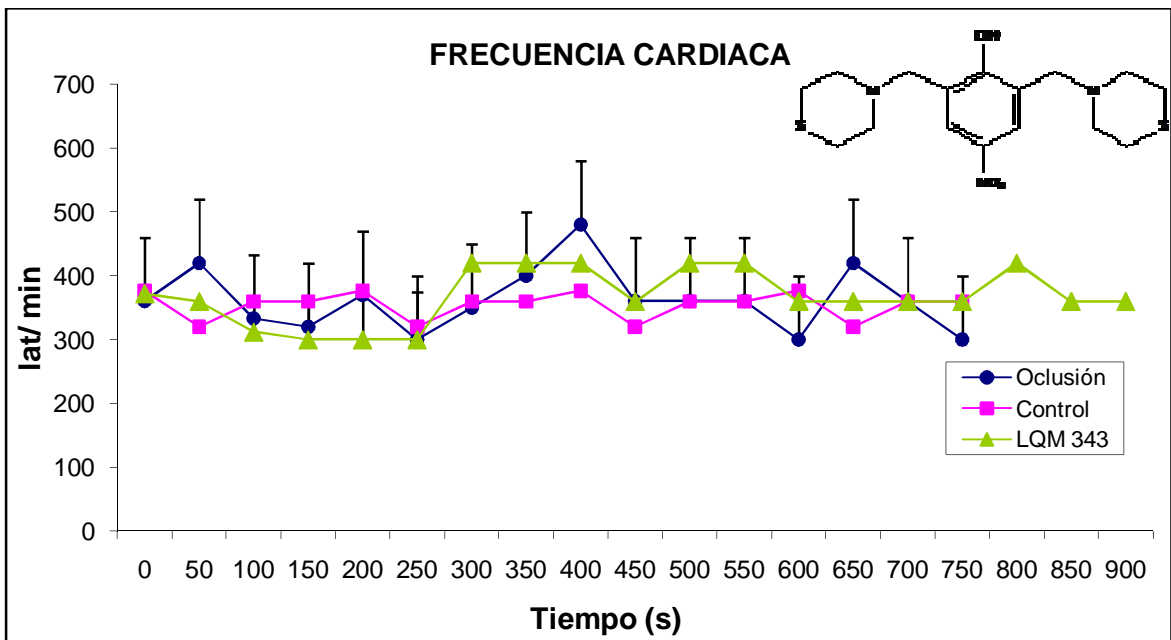
Gráfica 16. En esta gráfica se observa la frecuencia cardíaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 319 Ditiomorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 319 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



Gráfica 17. En esta gráfica se observa la frecuencia cardíaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 320 Ditiomorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 320 tiende a aumentar y mantenerse constante la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



Gráfica 18. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos: control (■), oclusión coronaria (●), y oclusión coronaria con el LQM 329 Ditiomorfolínico (▲), determinándose que el grupo con el compuesto LQM 329 tiende a disminuir la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta disminución no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



Gráfica 19. En esta gráfica se observa la frecuencia cardiaca de los tres grupos; control (■), oclusión coronaria (●) y oclusión coronaria con el LQM 343 Ditiomorfolínico (▲) determinándose que el compuesto LQM 343 tiende a disminuir la frecuencia cardiaca en comparación con el grupo control. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta disminución no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.

COMPUESTOS MONOMORFOLÍNICOS

De las graficas 20 a 27 se muestran los resultados obtenidos de los diferentes tipos de arritmias en los grupos control, con oclusión coronaria y oclusión coronaria más el compuesto prueba. Cabe mencionar que en las graficas encontraremos señalado como grupo control el de la primera barra a la izquierda representada con diferentes colores dependiendo del tipo de arritmia cardiaca, seguido del grupo testigo y finalmente encontraremos el grupo de oclusión coronaria más tratamiento .

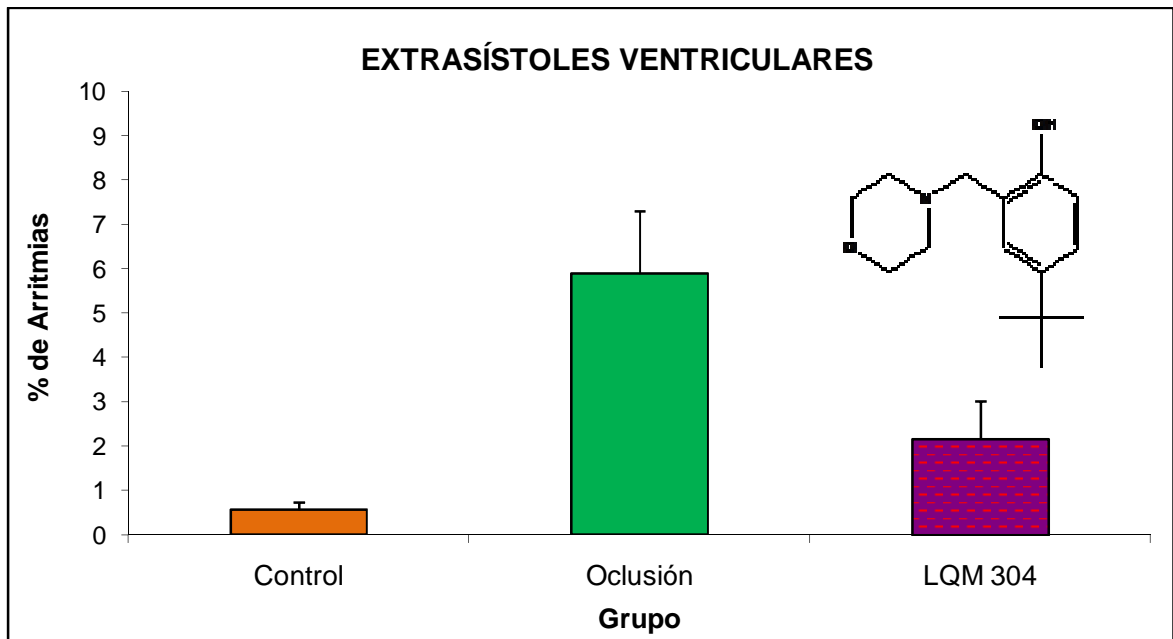
Los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y LQM 308) mostraron una disminución significativa (ver graficas 20, 21, 26 y 27) en extrasístoles ventriculares y fibrilación ventricular. En relación a bradicardia y taquicardia ventricular se observó un efecto no significativo (ver graficas 22 -25).

Tabla 1. Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración de los compuestos Monomorfolínicos.

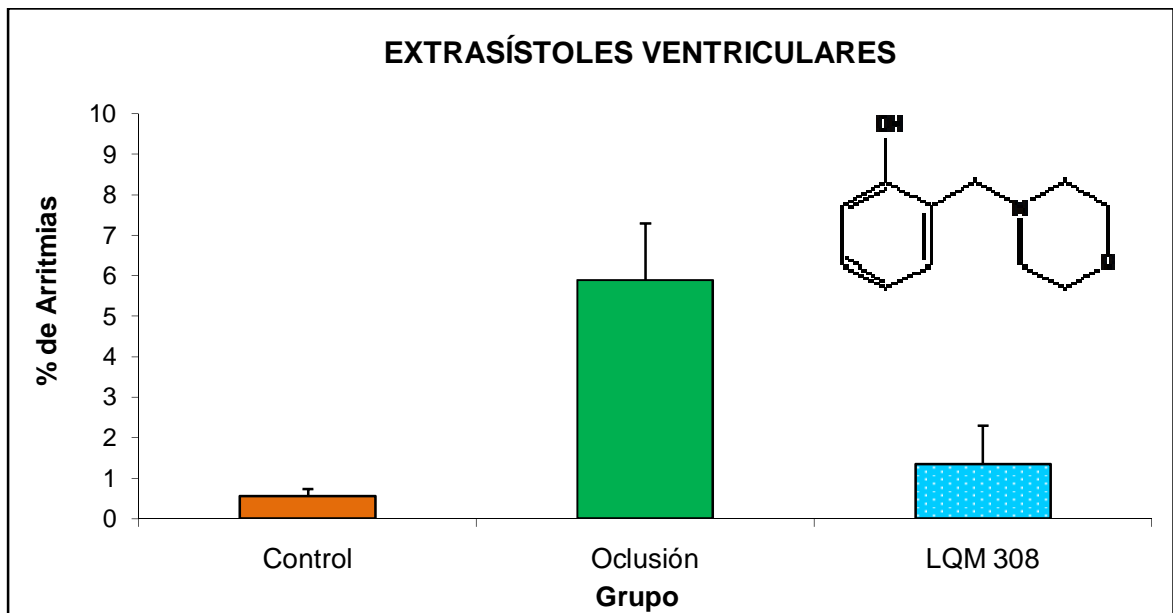
Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular
LQM 304	↓↓	↑	↑	↓↓
LQM 308	↓↓	↑	↑	↓↓

↑ Aumento no significativo

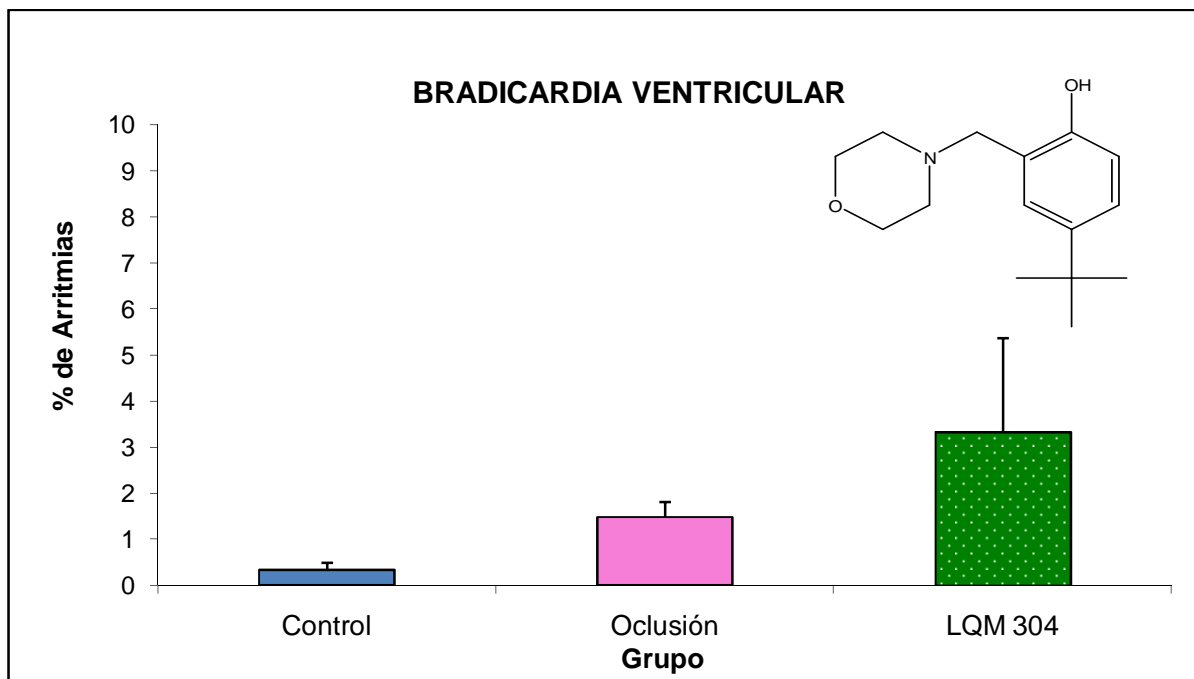
↓↓ Disminución significativa



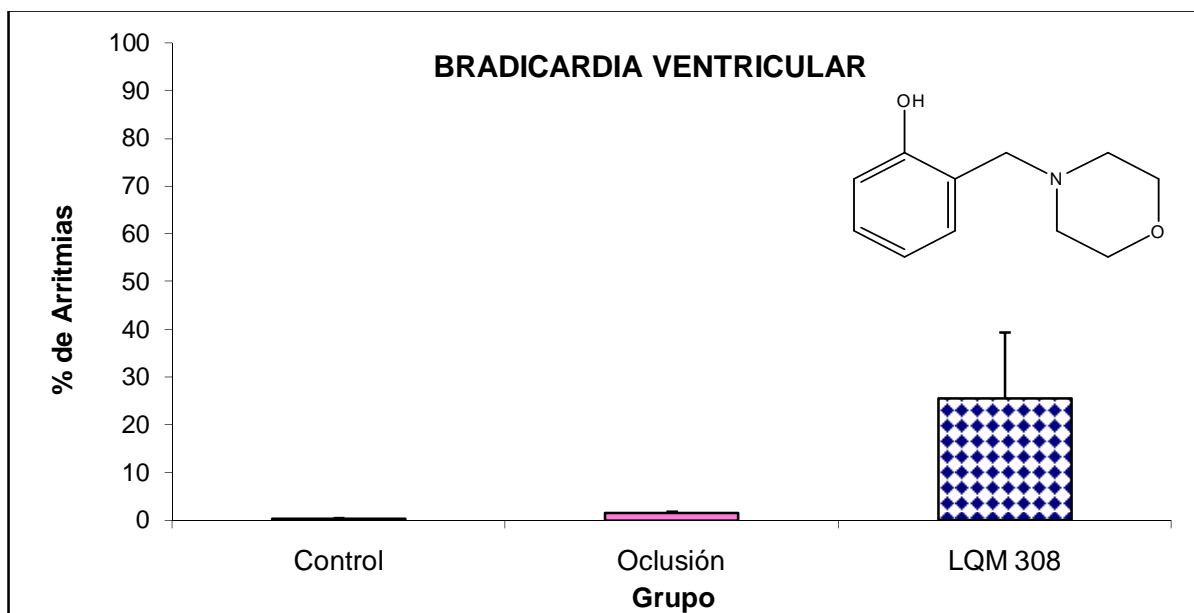
Gráfica 20. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



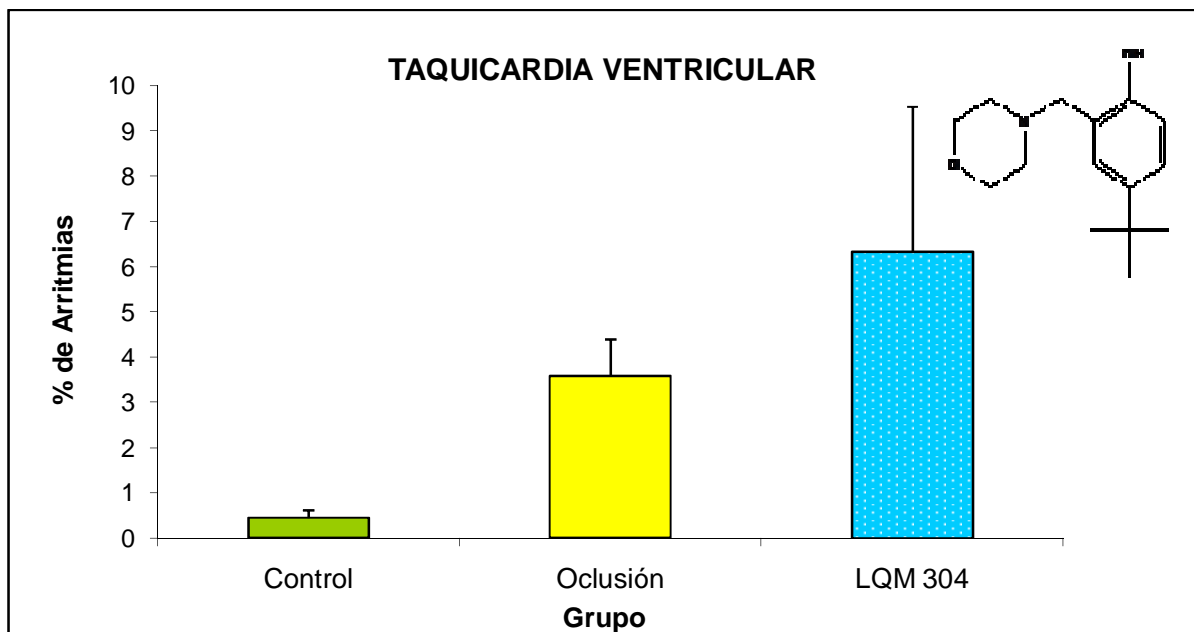
Gráfica 21. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



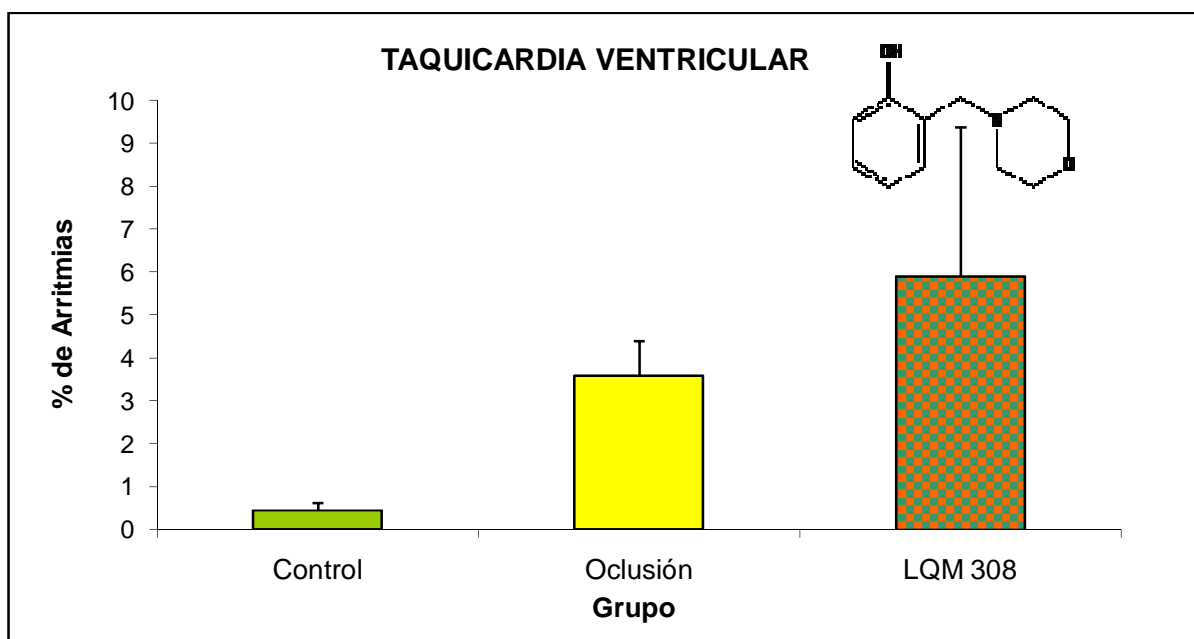
Gráfica 22. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



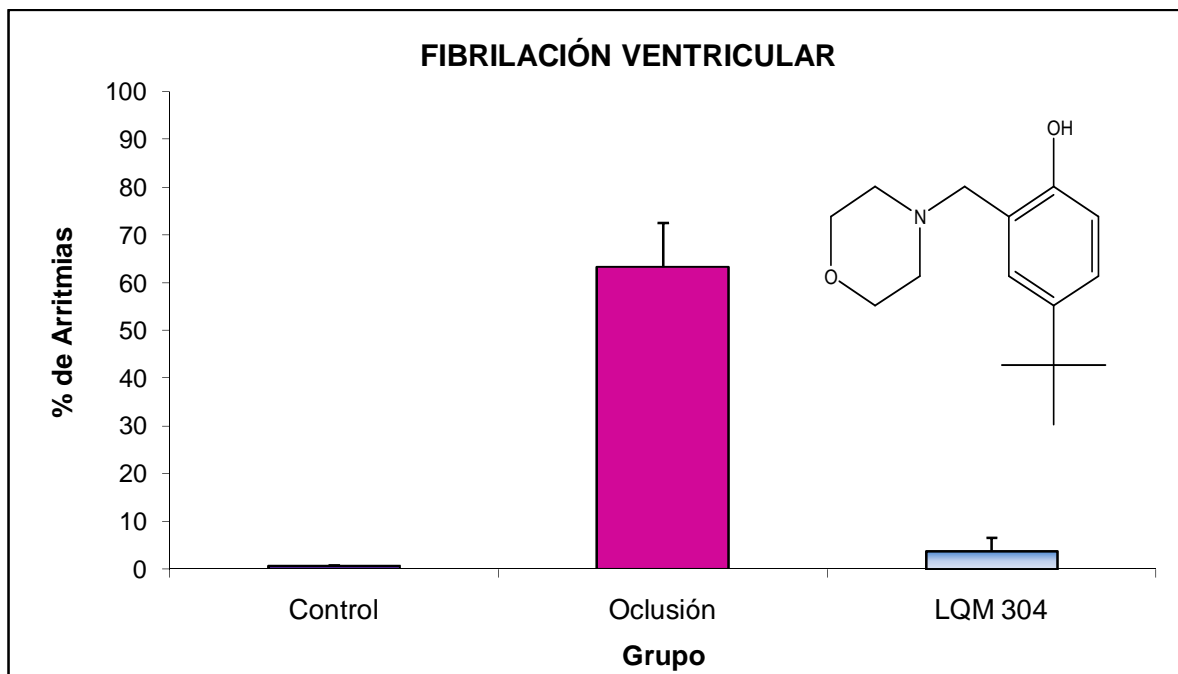
Gráfica 23. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



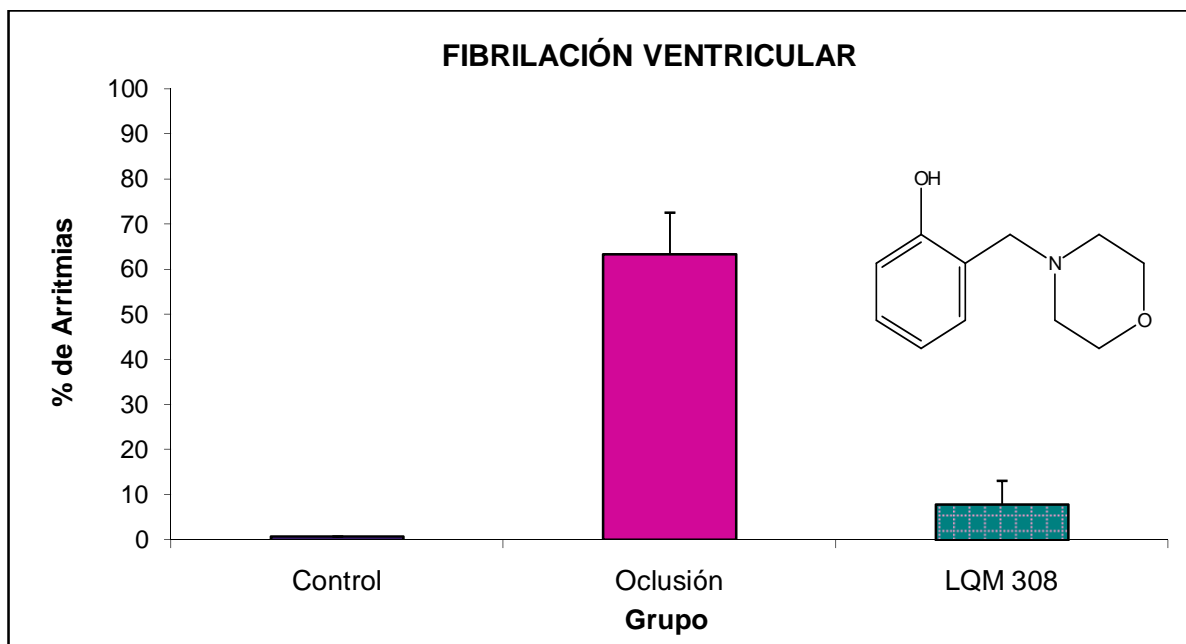
Gráfica 24. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



Gráfica 25. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



Gráfica 26. En este histograma se observa el por ciento de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 304 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 27. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 308 Monomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monomorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.

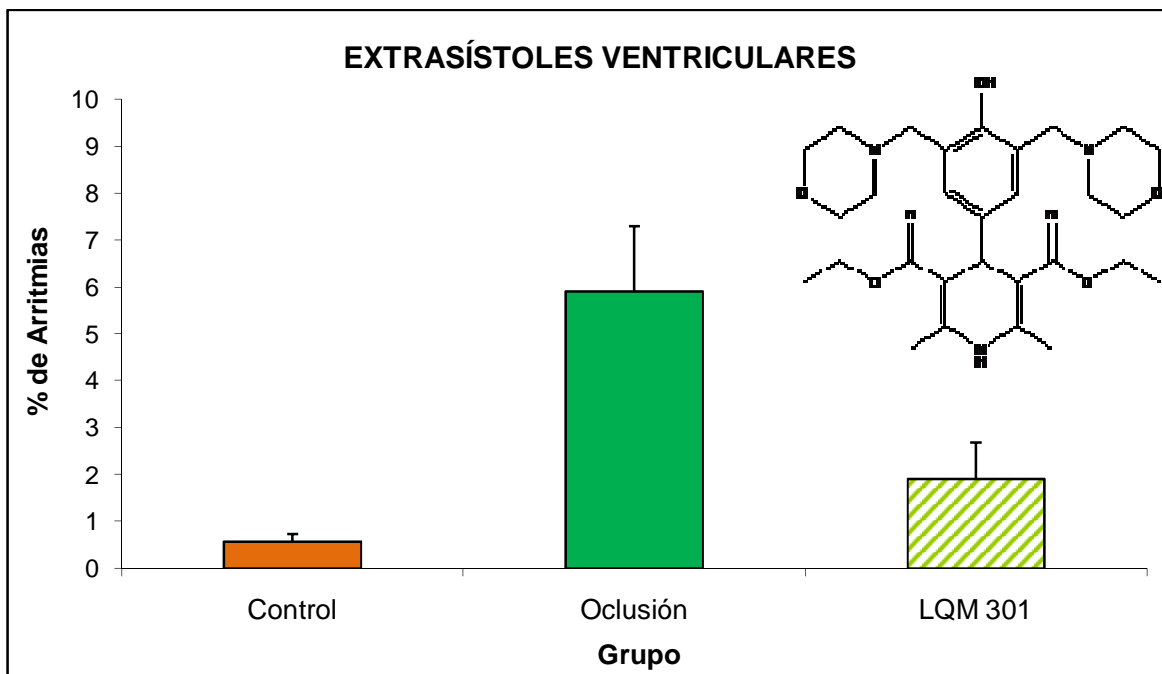
COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS

Para el caso de extrasístoles ventriculares los compuestos Dimorfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 307, LQM 310, LQM 313, LQM 314, LQM 342 y LQM 353) presentan una disminución significativa de estas (ver graficas 28, 29, 30, 32, 34, 35, 37 y 38). En relación a bradicardia ventricular el compuesto LQM 313 presenta disminución significativa de esta (ver grafica 45). Así mismo la taquicardia ventricular se encuentra disminuida de forma significativa con los compuestos LQM 307, LQM 310, LQM 312, LQM 313 y LQM 314 (ver graficas 52, 54, 55, 56 y 57). Y en relación a fibrilación ventricular observamos una disminución significativa en todos los compuestos Dimorfolínicos (ver graficas 61-71).

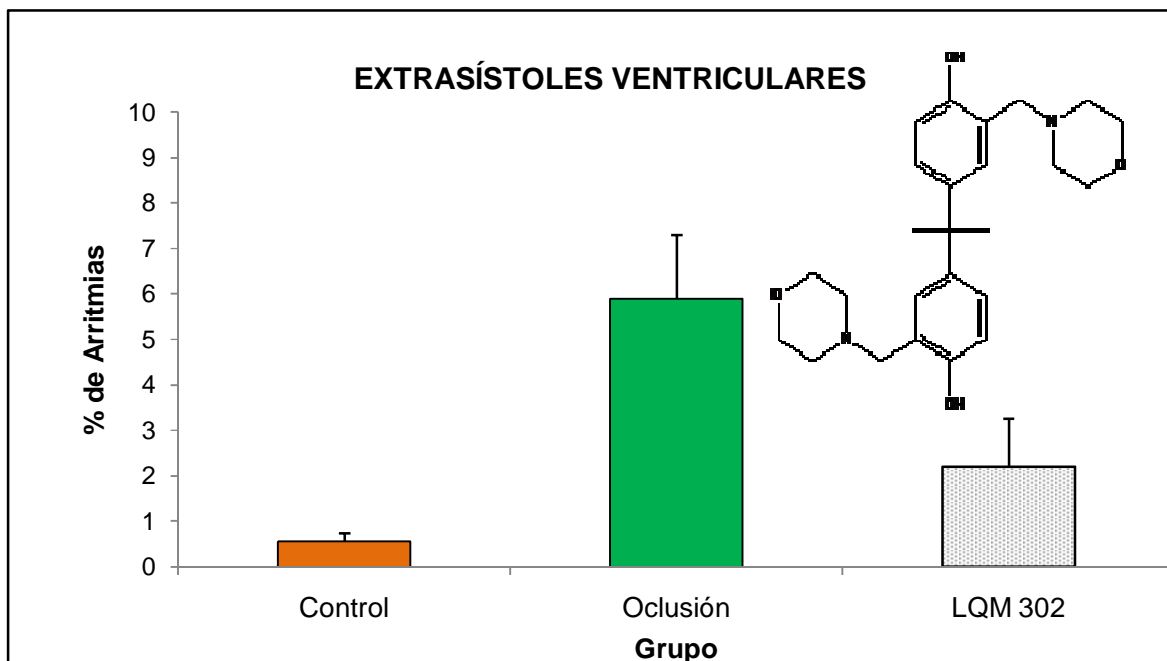
Tabla 2. Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración de los compuestos Dimorfolínicos.

Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular
LQM 301	↓↓	↑	↑	↓↓
LQM 302	↓↓	↓	↓	↓↓
LQM 307	↓↓	↓	↓↓	↓↓
LQM 309	↓	↑↑	↑↑	↓↓
LQM 310	↓↓	↓	↓↓	↓↓
LQM 312	↓	↓	↓↓	↓↓
LQM 313	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
LQM 314	↓↓	↓	↓↓	↓↓
LQM 341	↓	↓	↑	↓↓
LQM 342	↓↓	↑	↑	↓↓
LQM 353	↓↓	↓	↓	↓↓

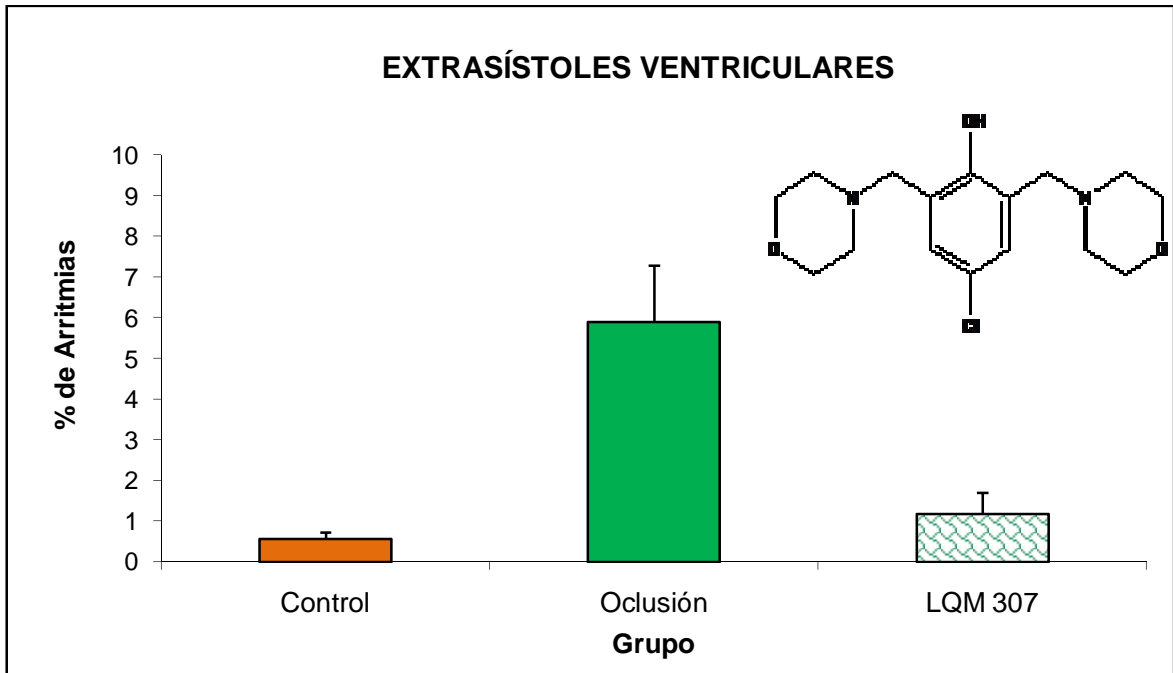
- ↑ Aumento no significativo
- ↓ Disminución no significativa
- ↑↑ Aumento significativo
- ↓↓ Disminución significativa



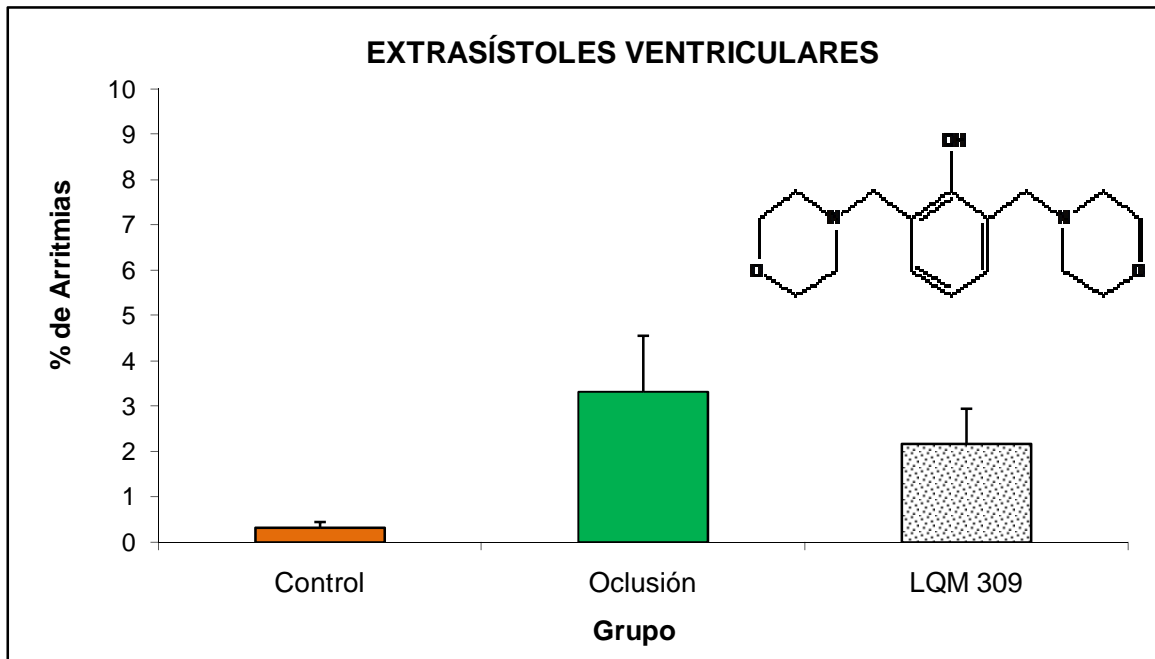
Gráfica 28. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



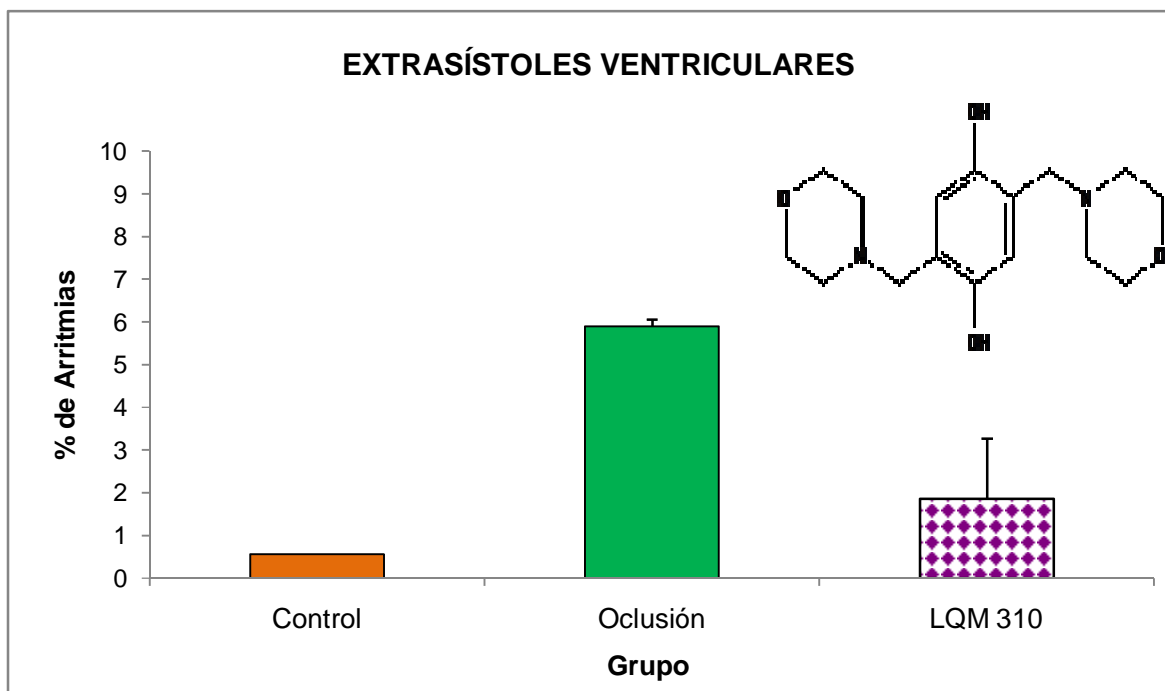
Gráfica 29. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



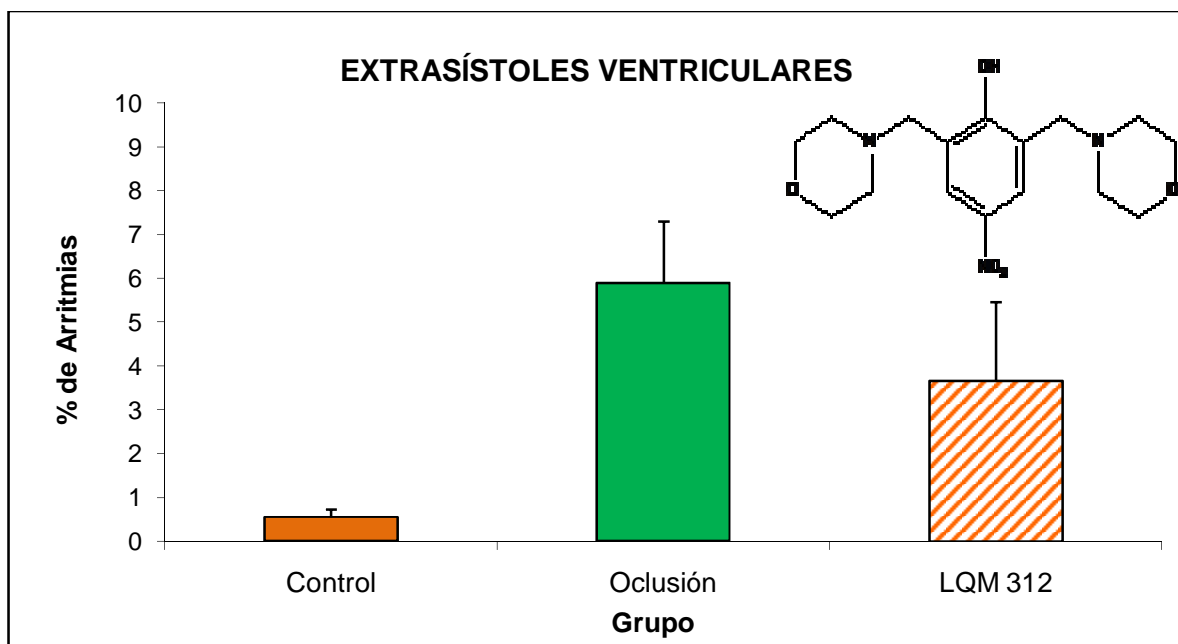
Gráfica 30. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



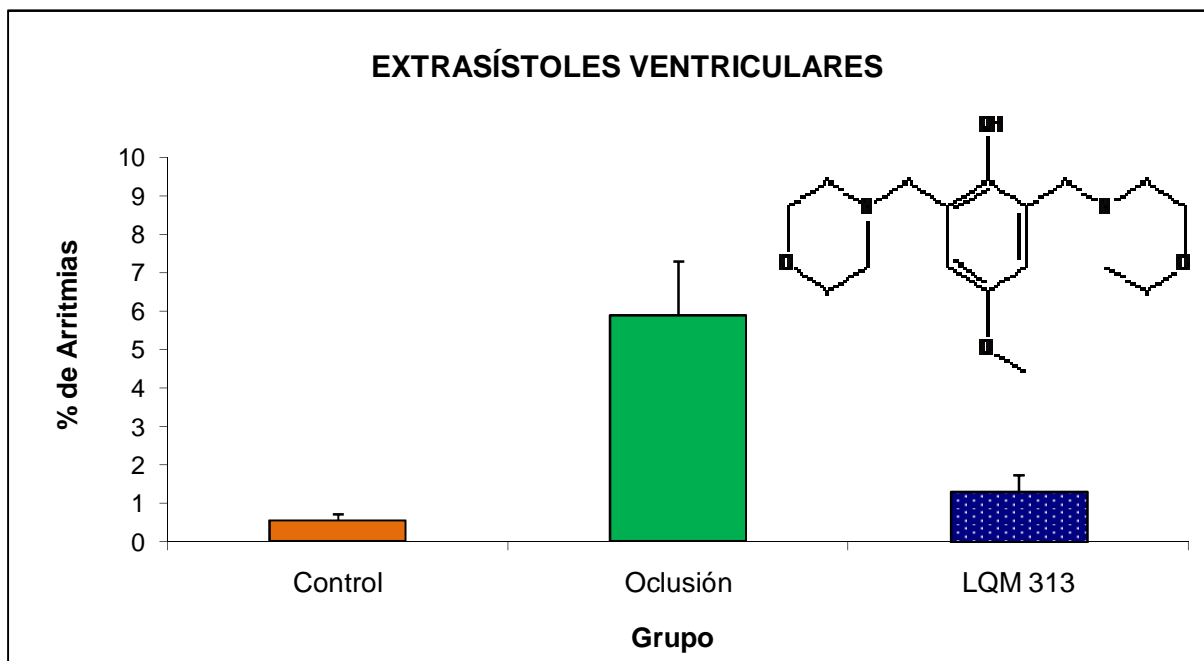
Gráfica 31. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



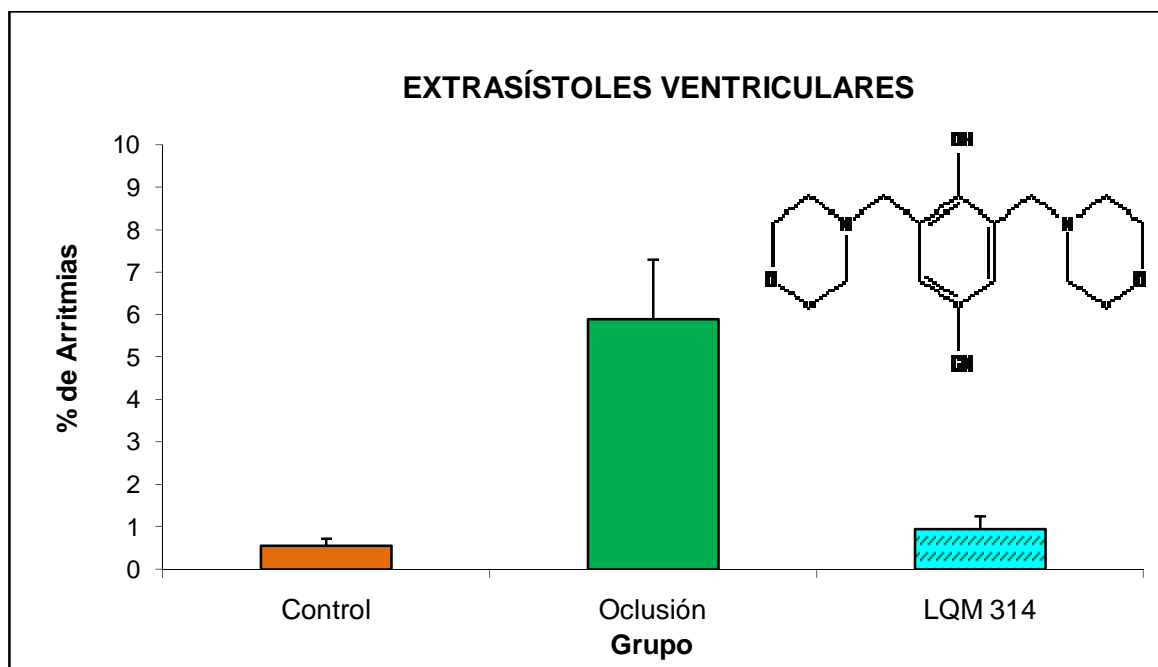
Gráfica 32. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



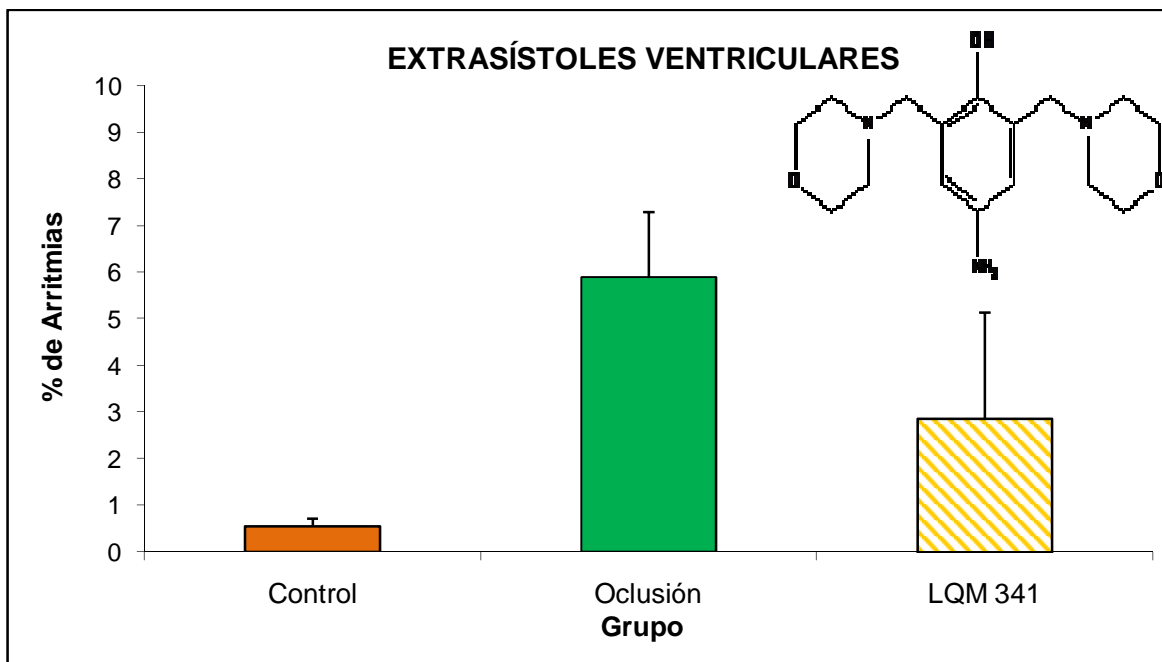
Gráfica 33. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria más LQM 312 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



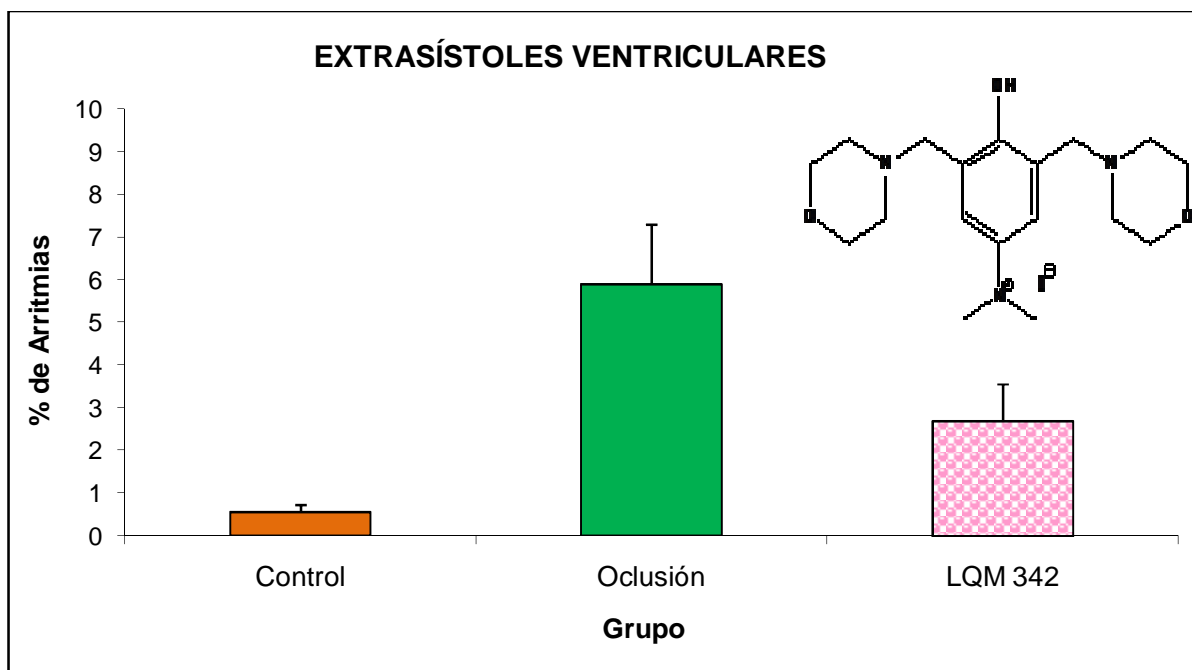
Gráfica 34. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



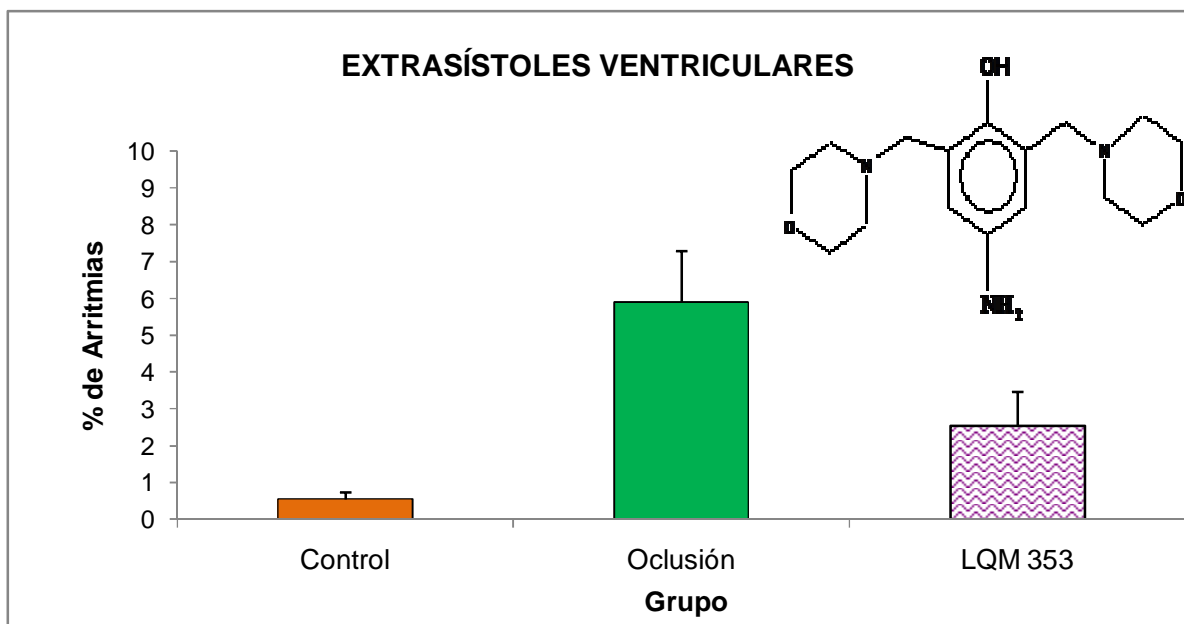
Gráfica 35. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



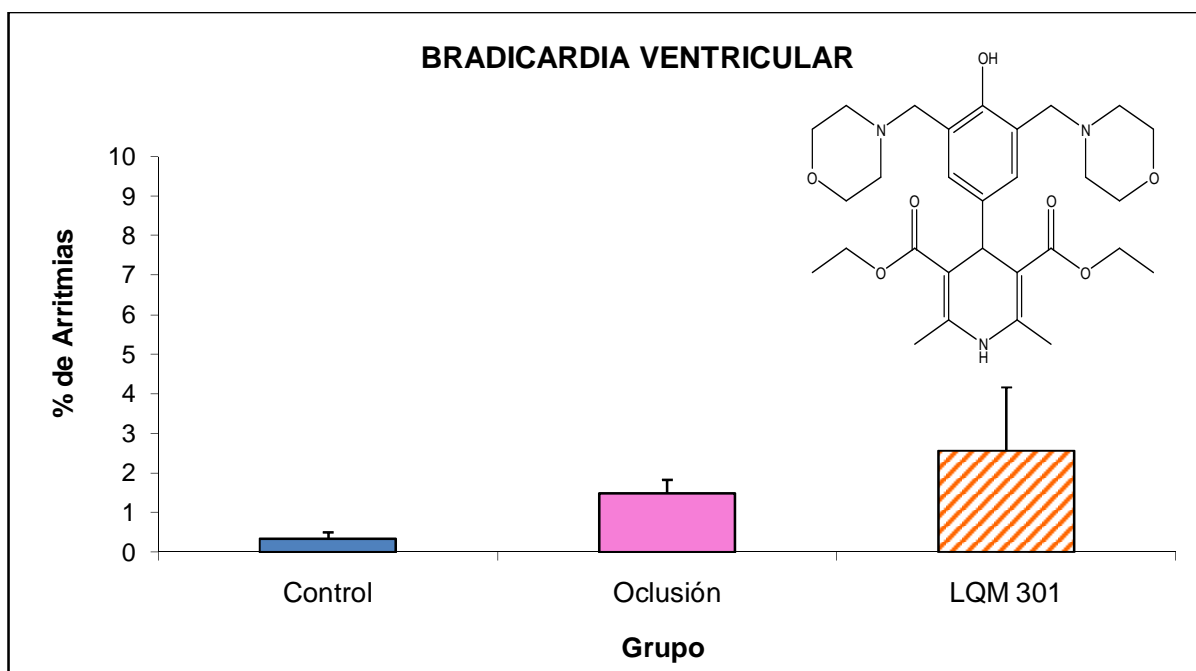
Gráfica 36. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



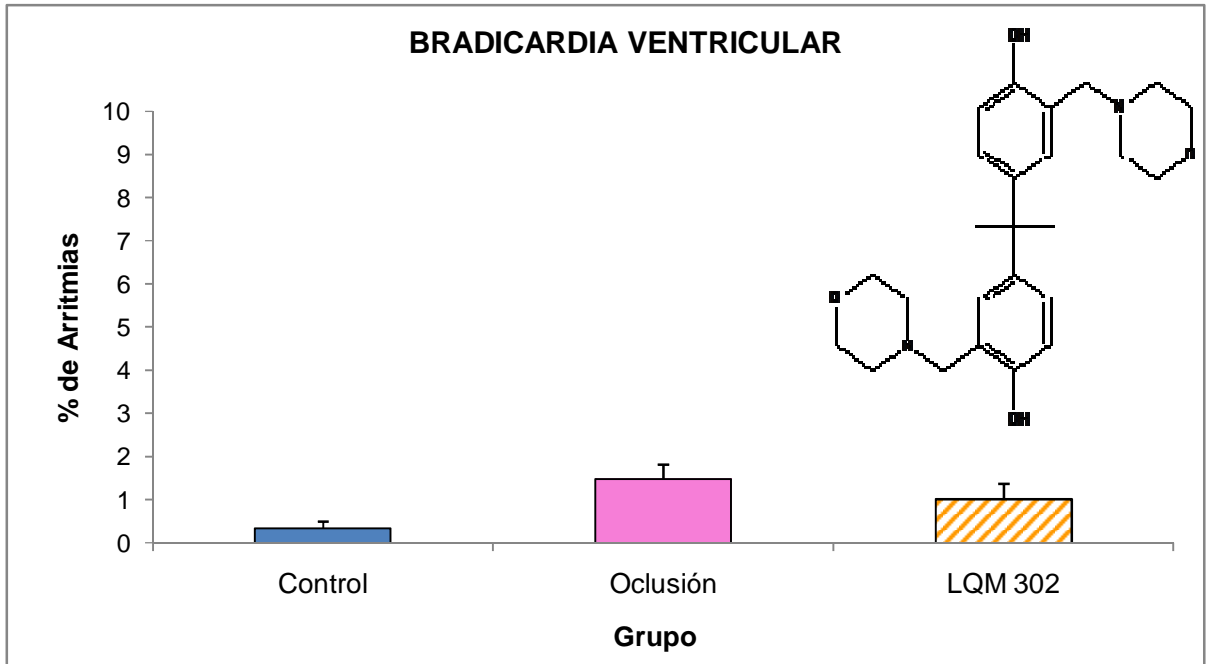
Gráfica 37. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



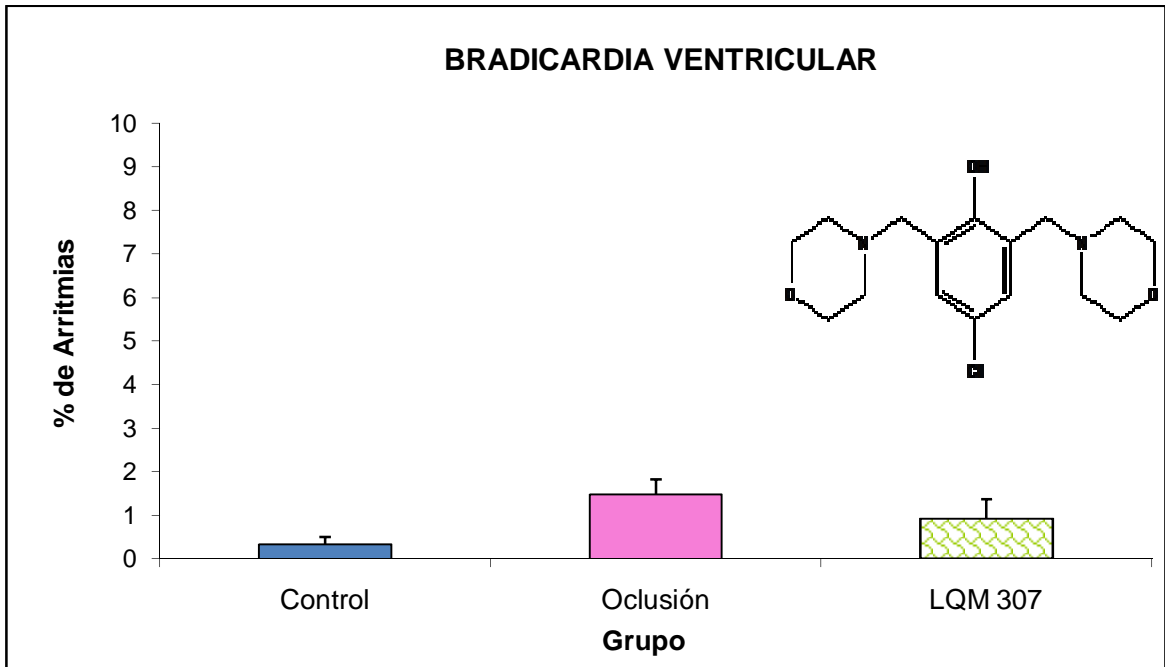
Gráfica 38. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



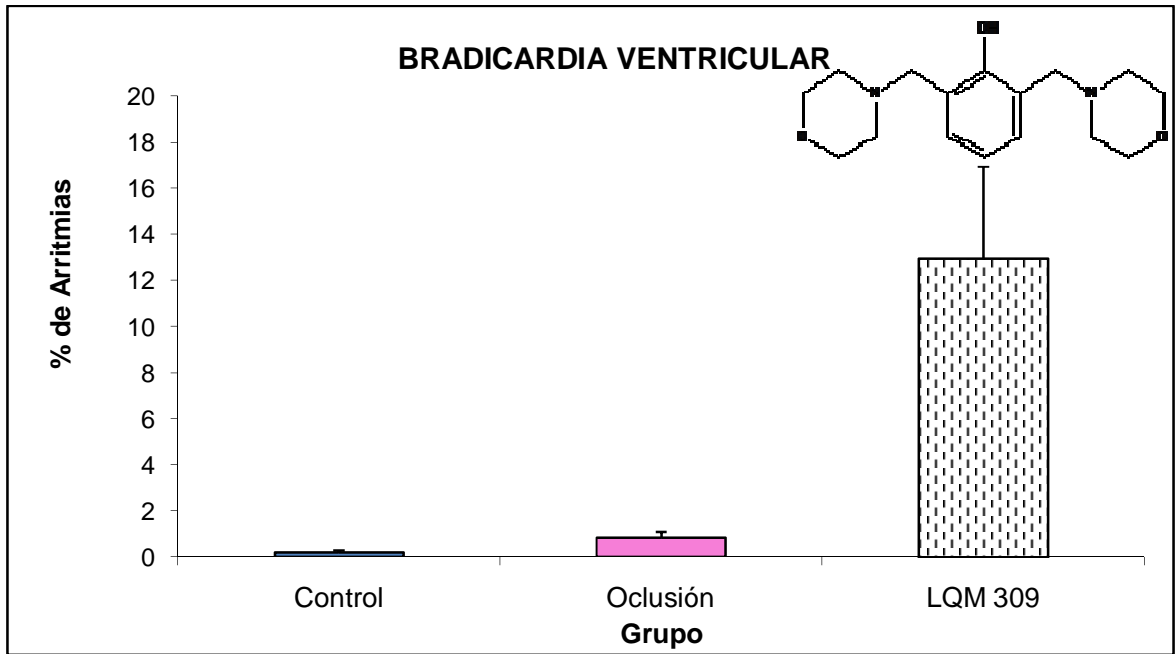
Gráfica 39. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



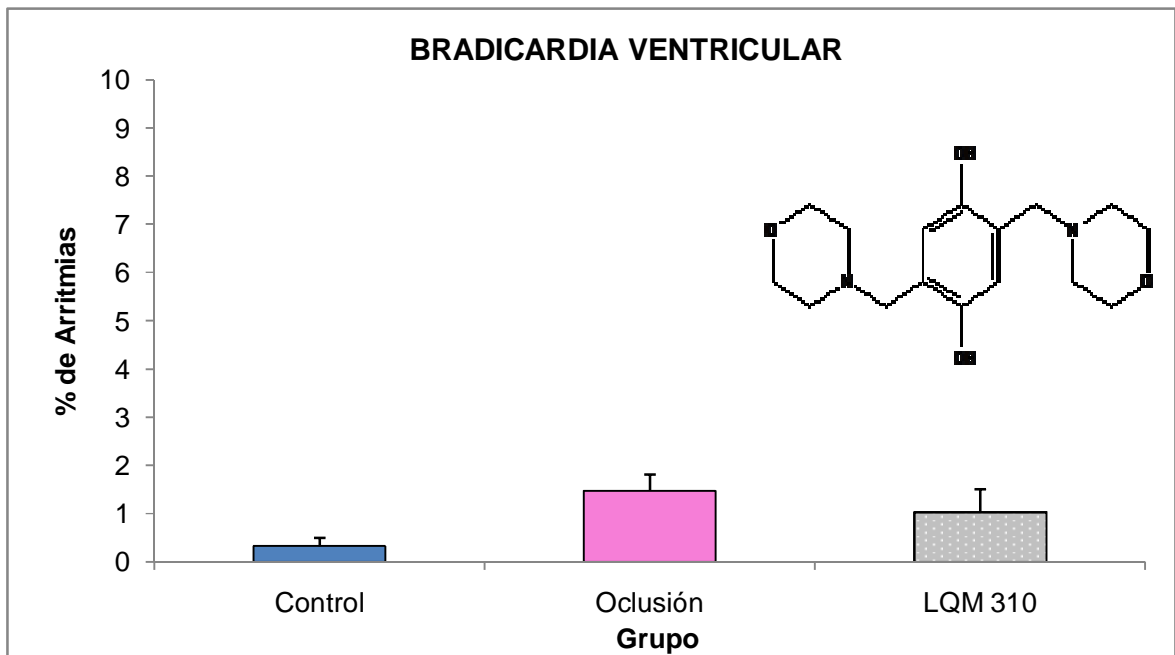
Gráfica 40. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



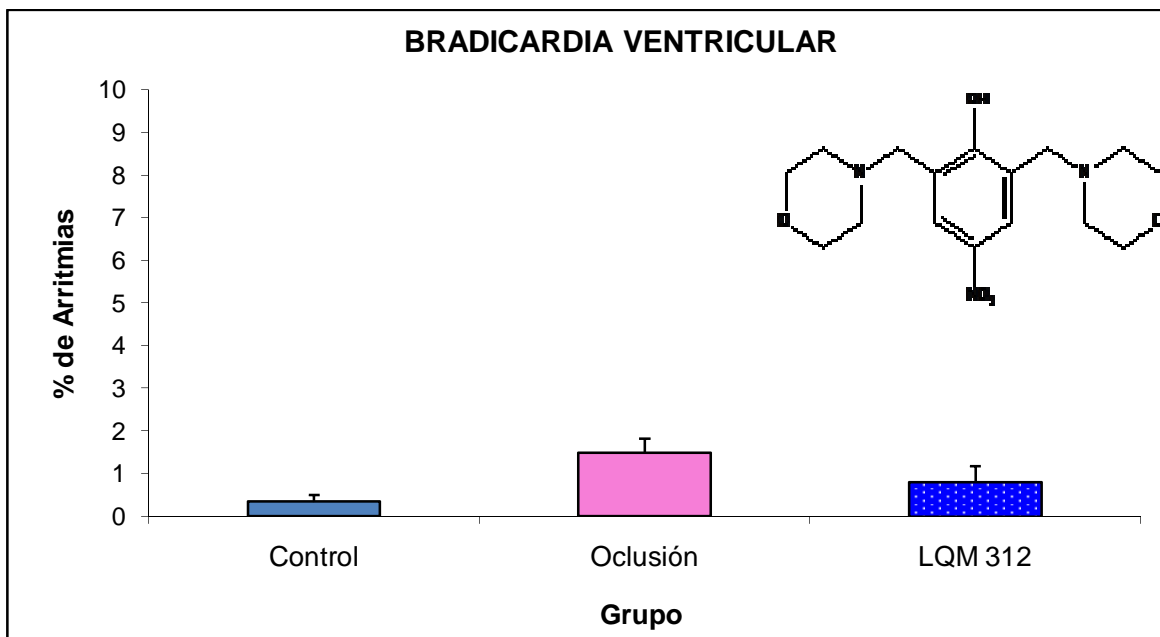
Gráfica 41. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



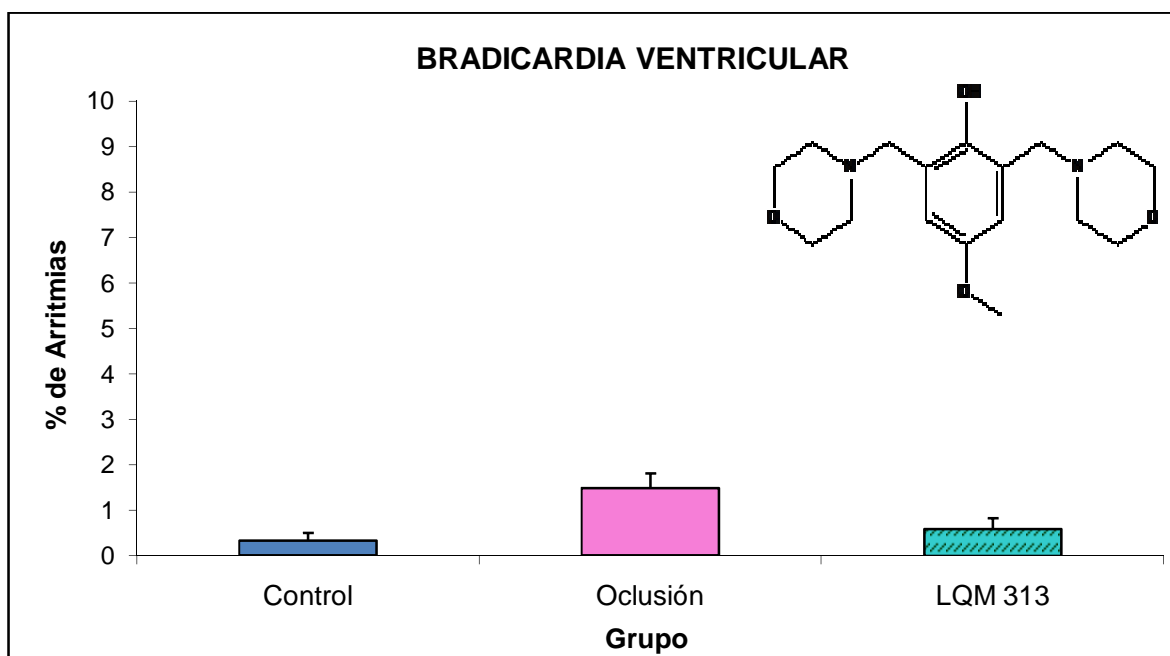
Gráfica 42. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento es significativo ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



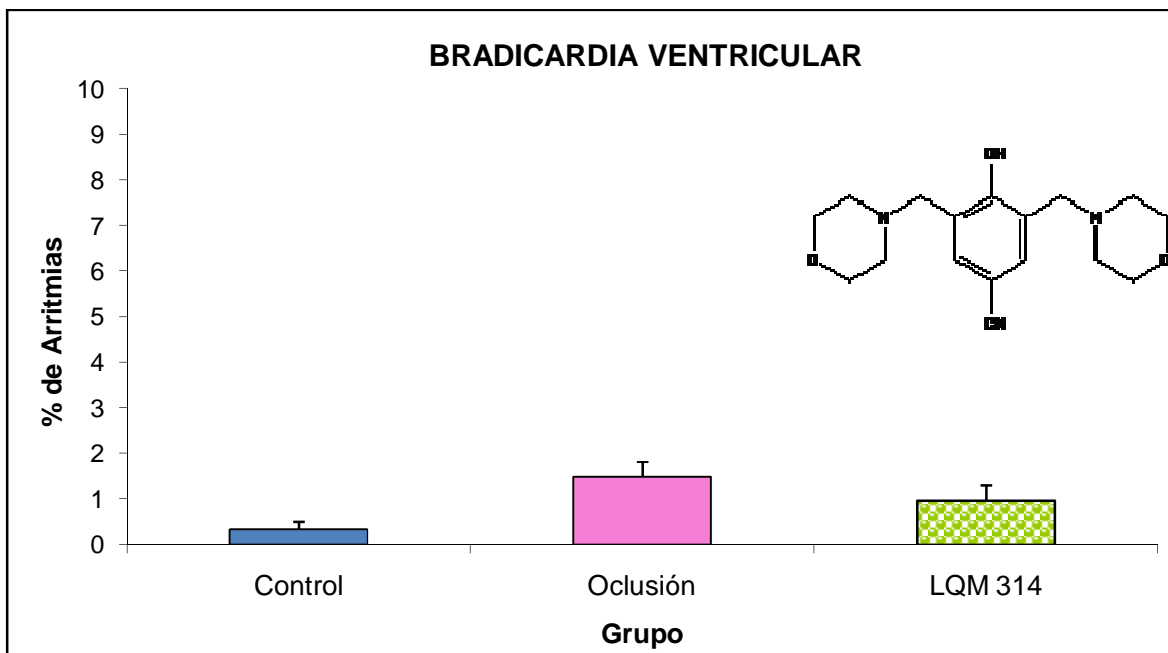
Gráfica 43. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



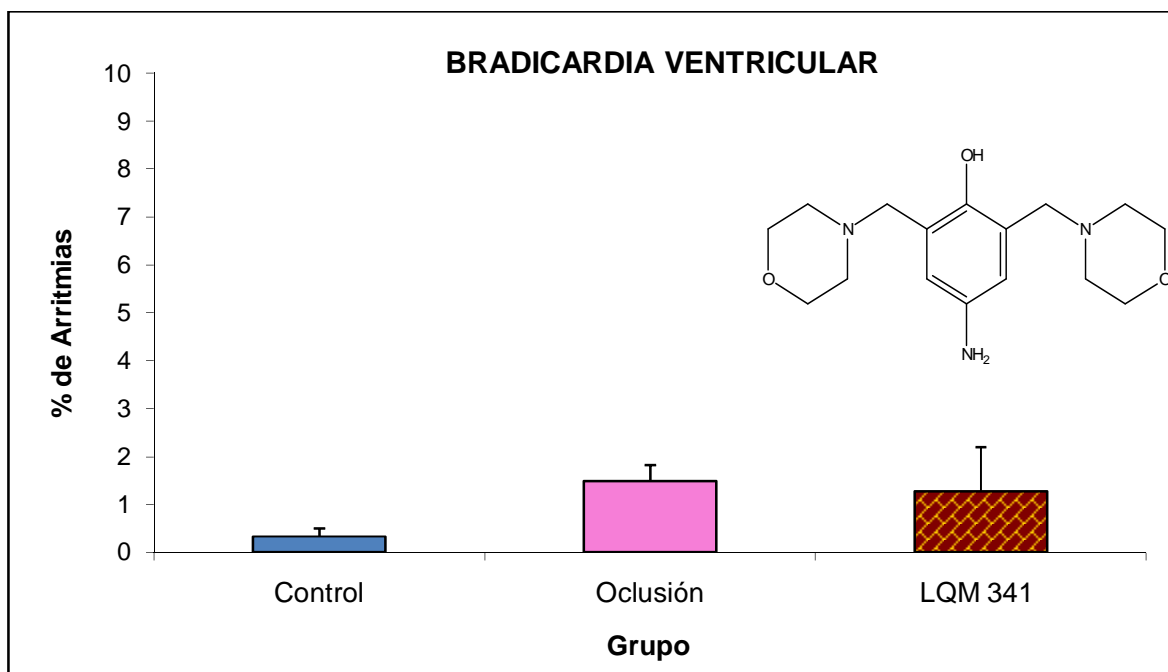
Gráfica 44. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 312 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



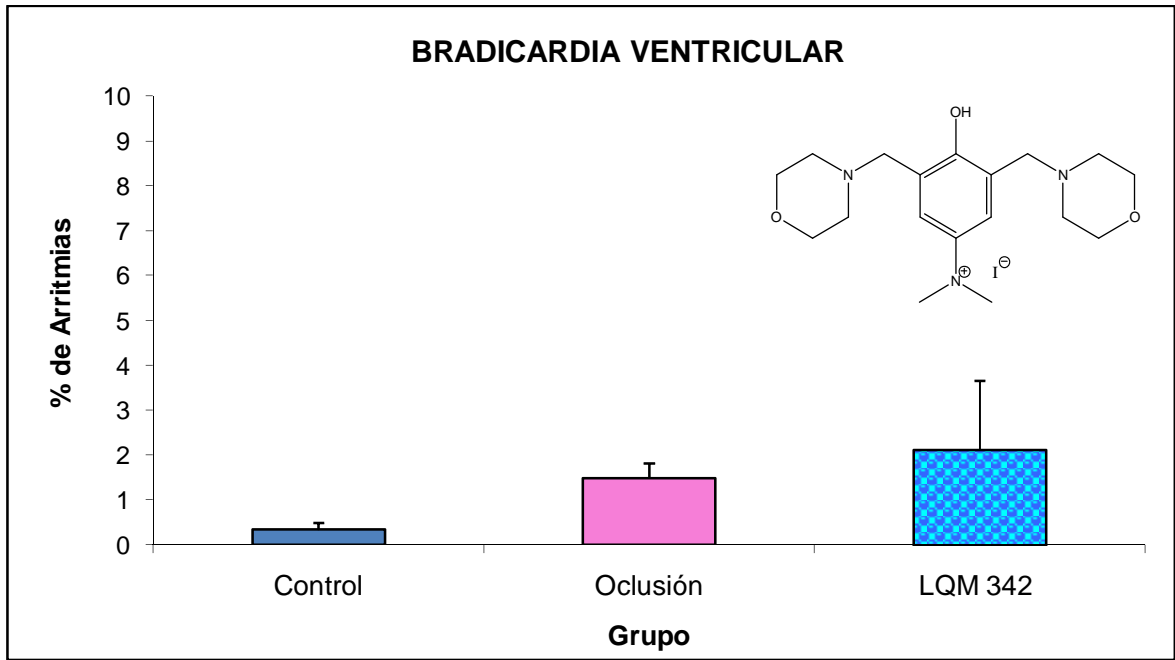
Gráfica 45. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



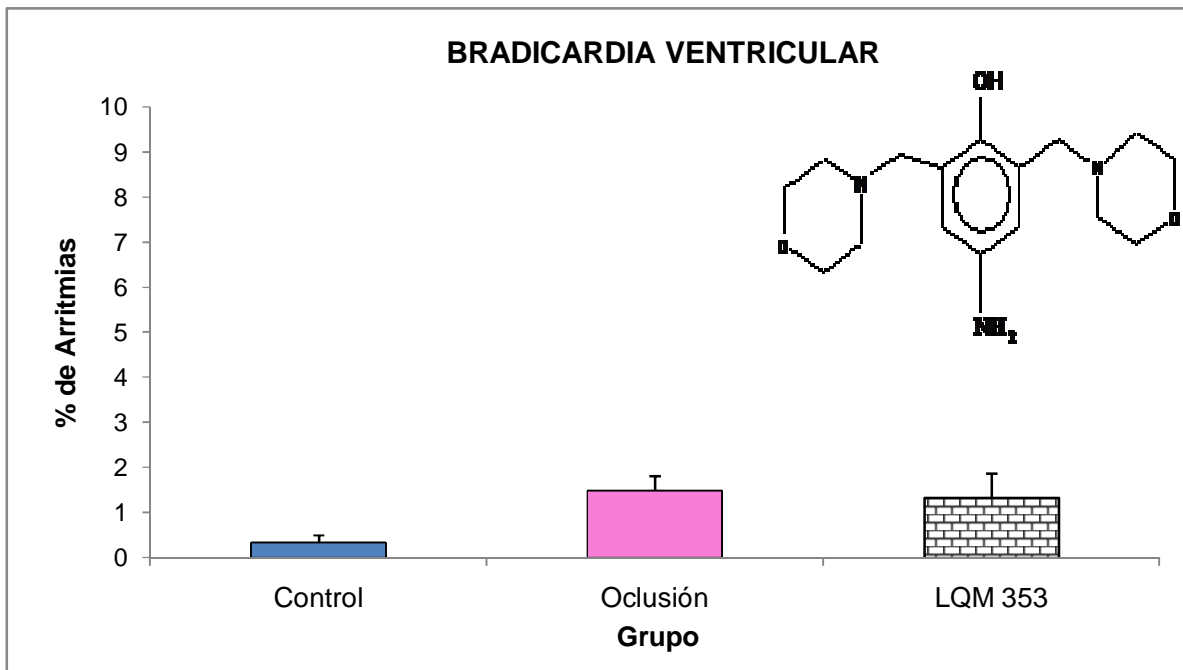
Gráfica 46. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



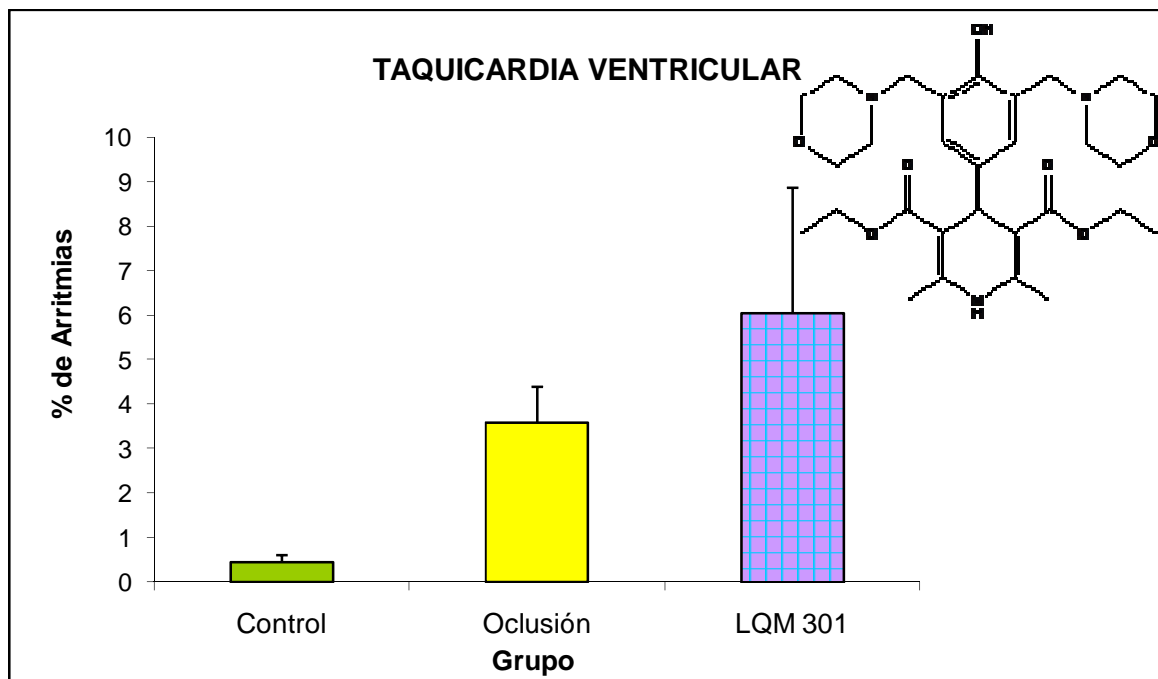
Gráfica 47. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



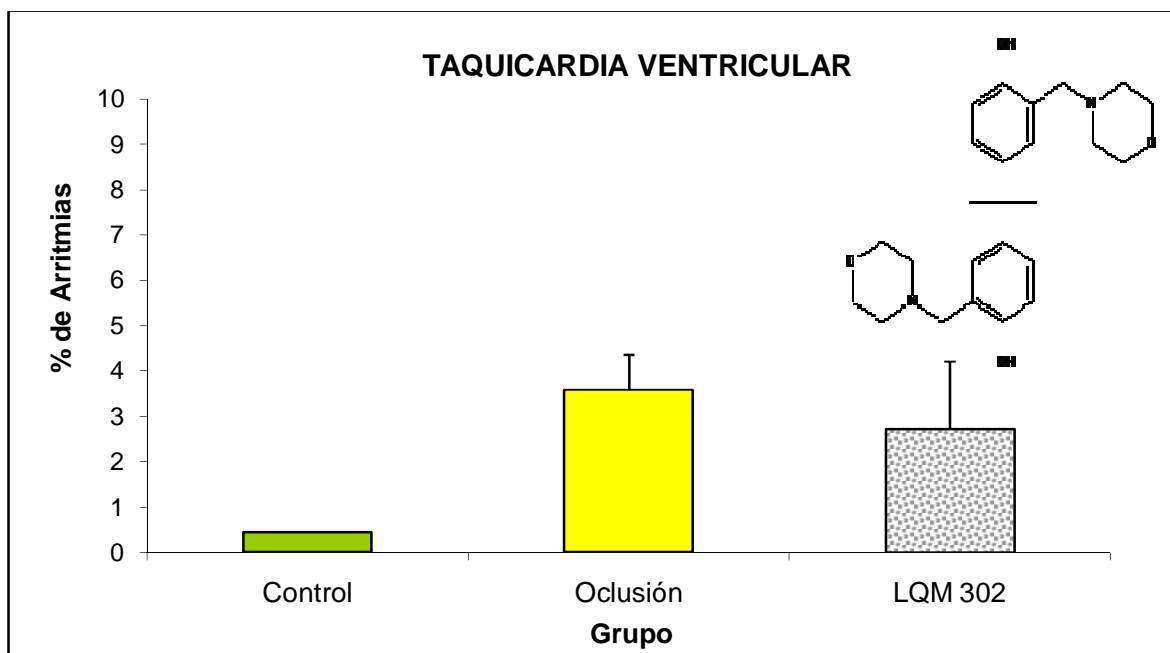
Gráfica 48. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



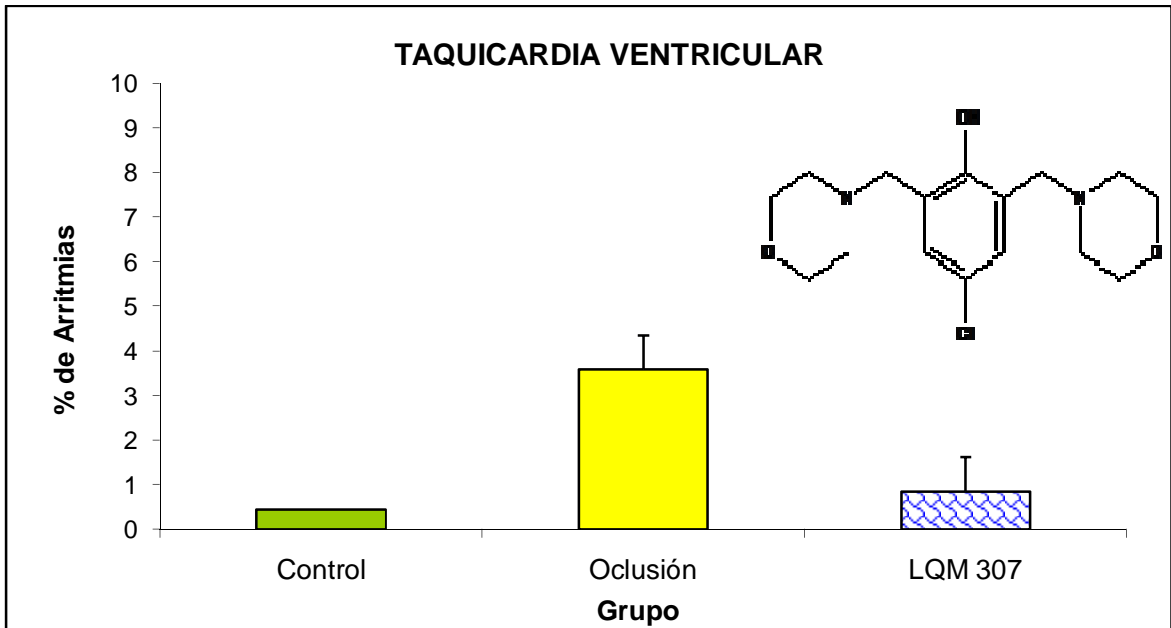
Gráfica 49. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



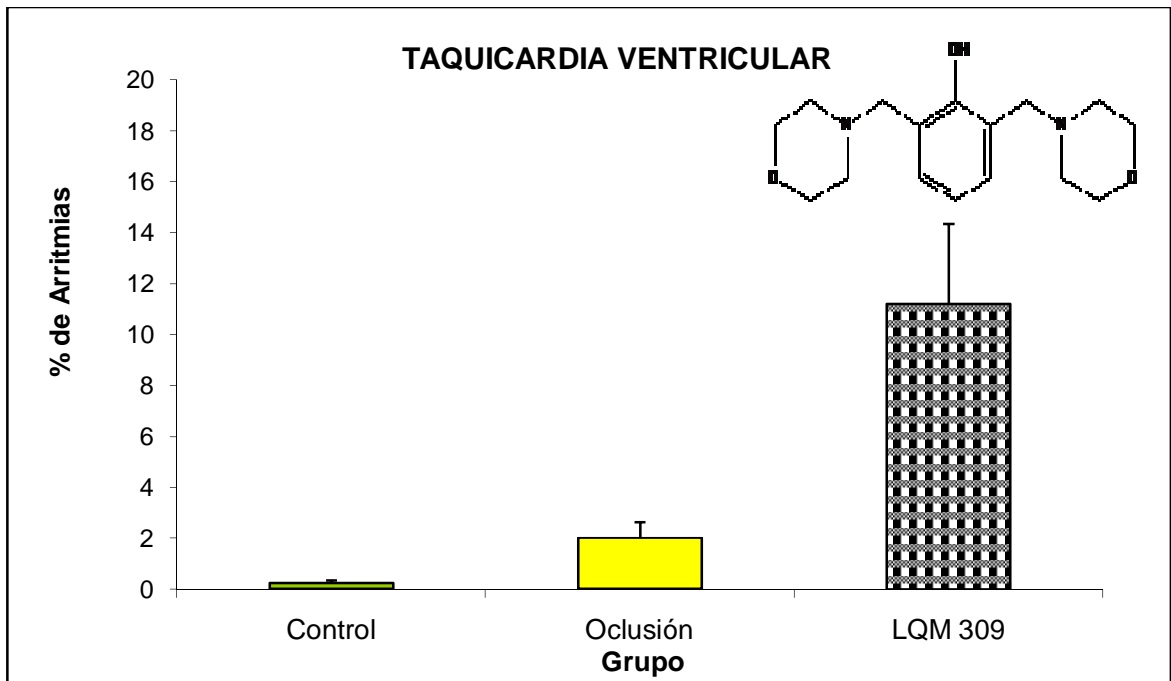
Gráfica 50. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



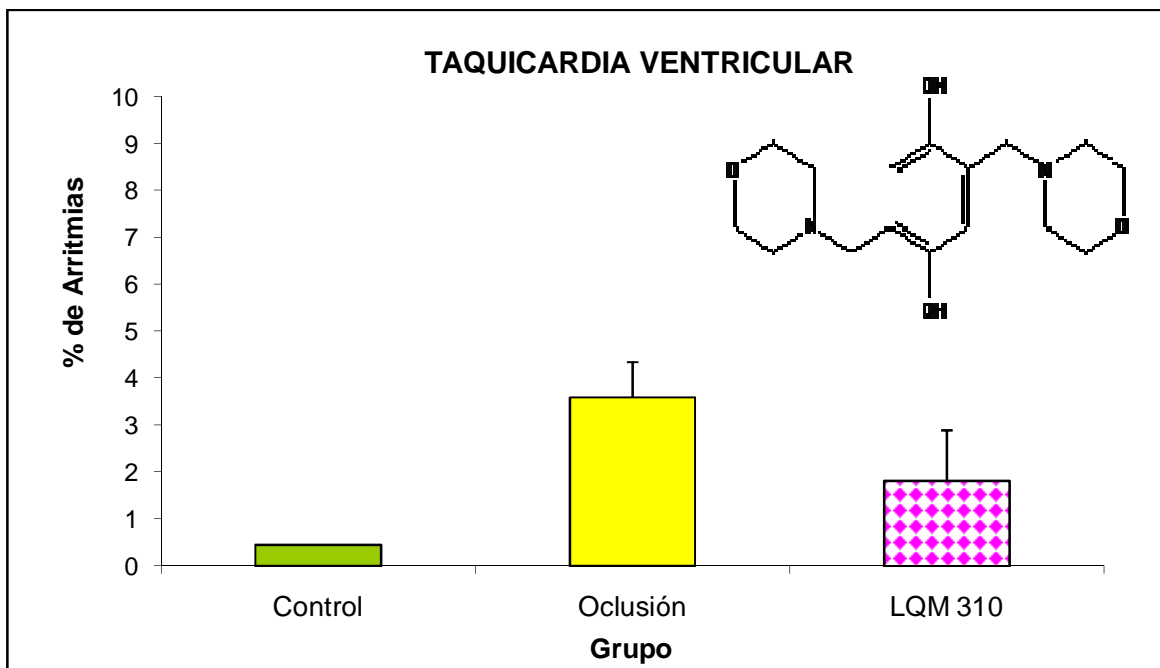
Gráfica 51. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



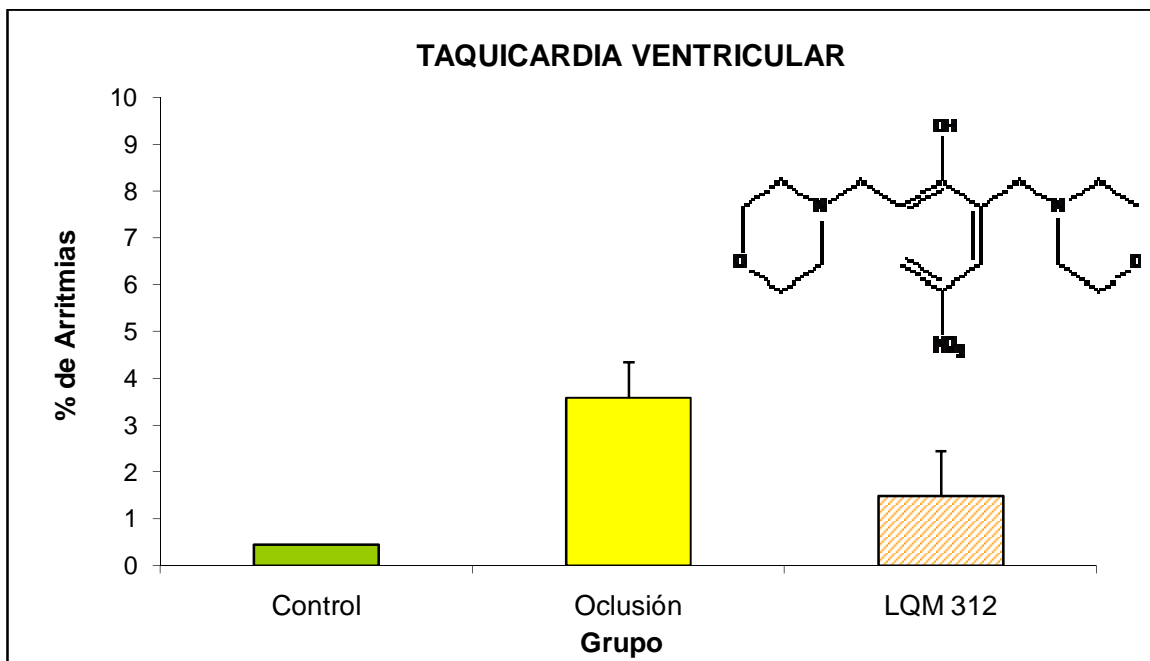
Gráfica 52. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



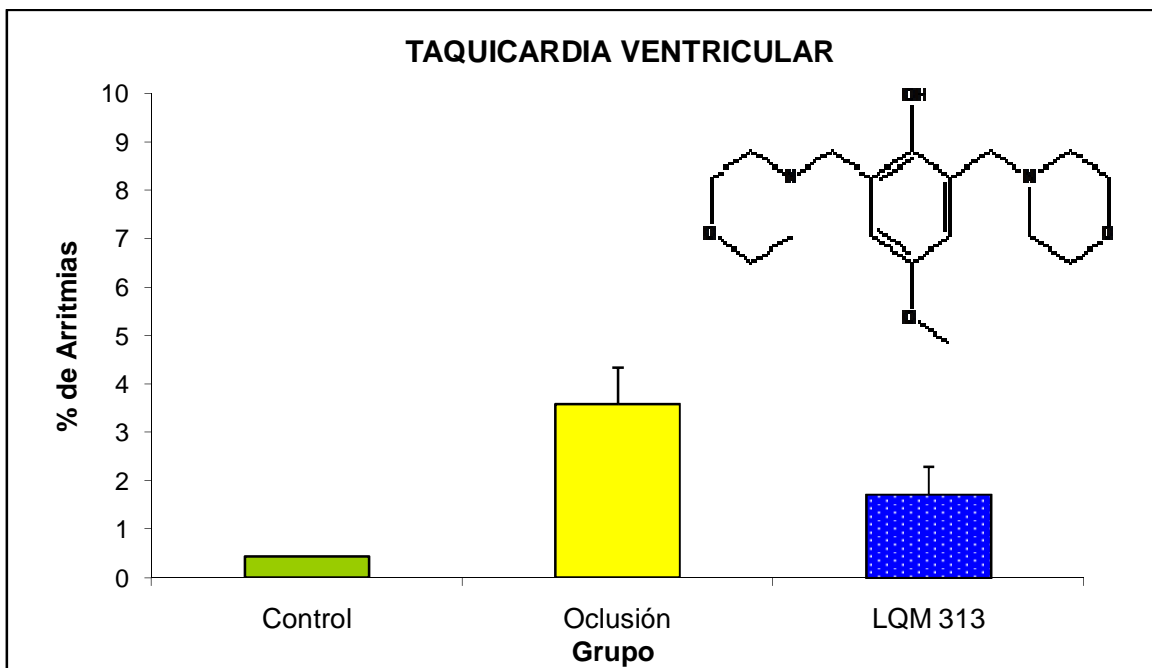
Gráfica 53. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento es significativo ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



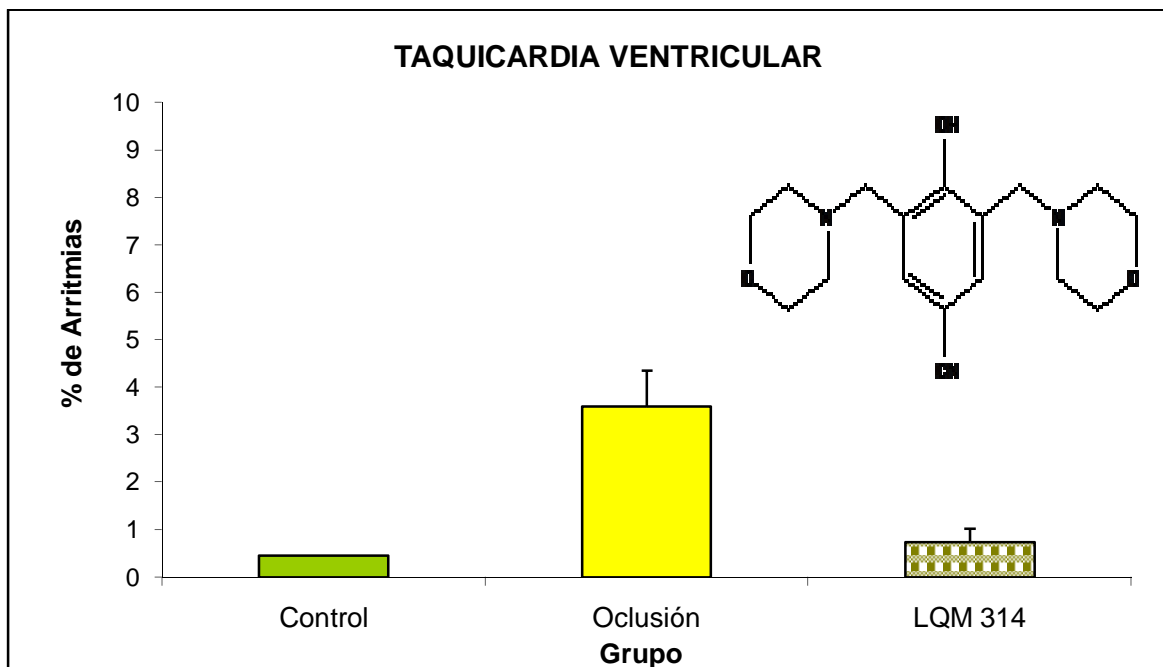
Gráfica 54. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



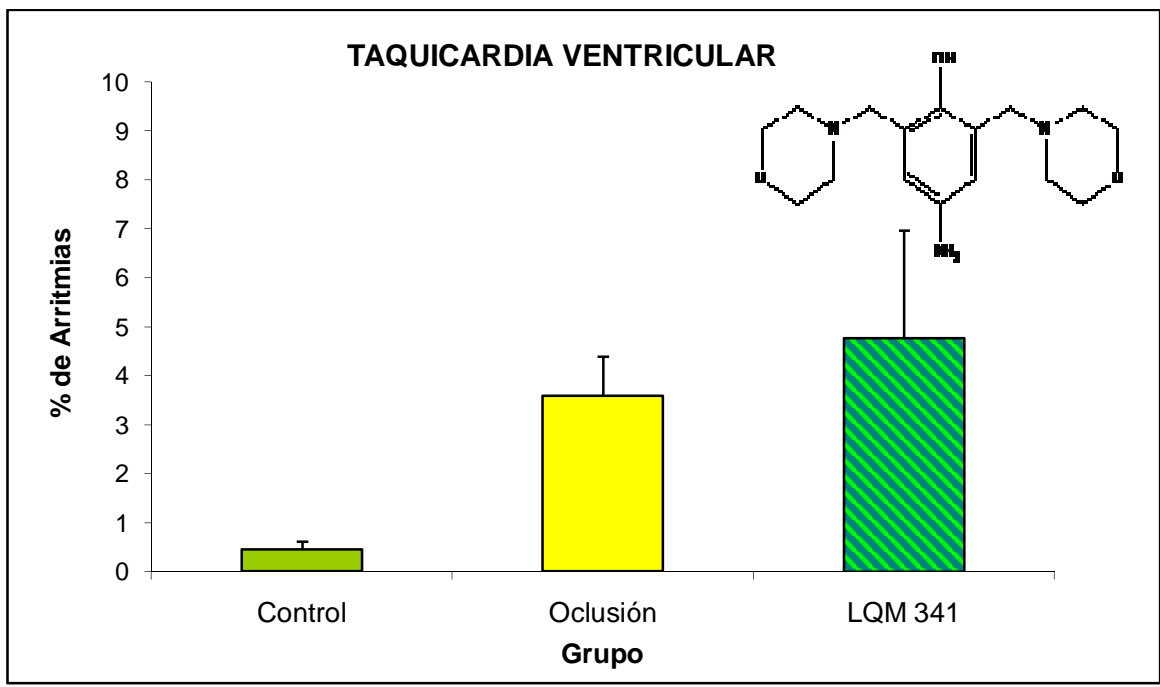
Gráfica 55. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 312 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



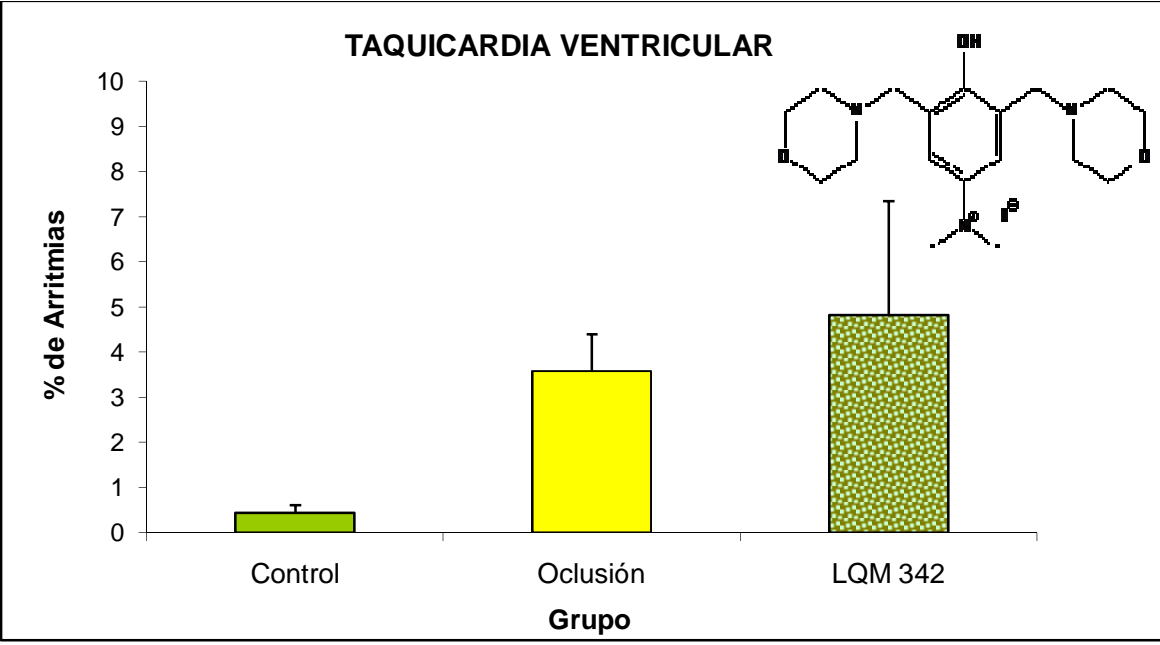
Gráfica 56. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



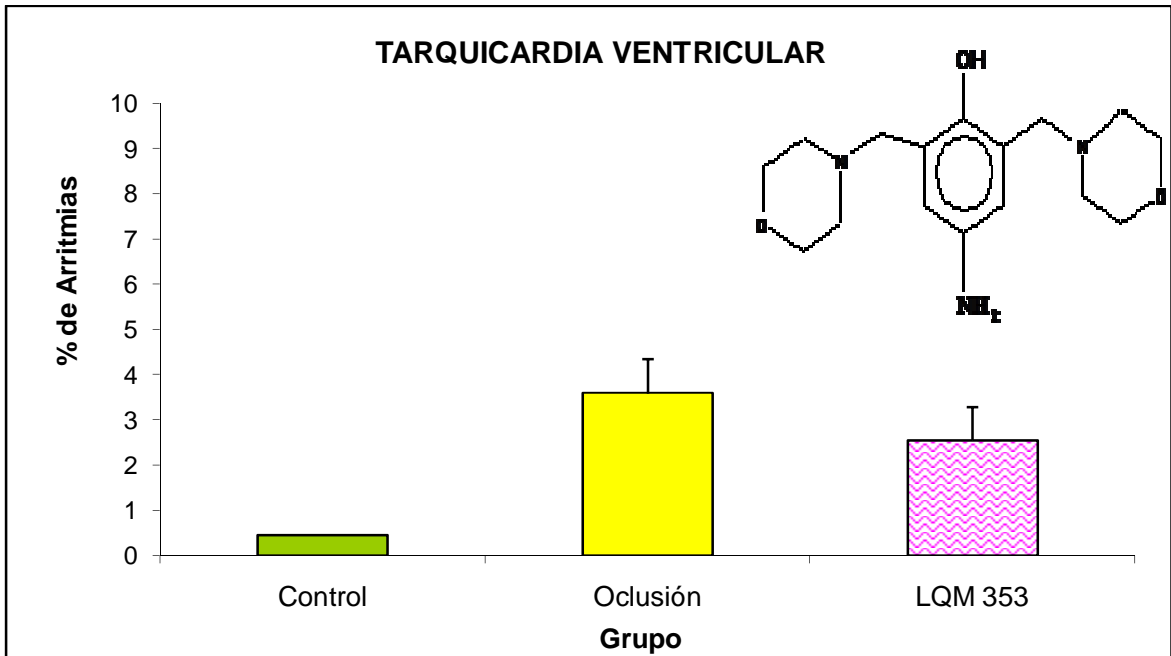
Gráfica 57. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



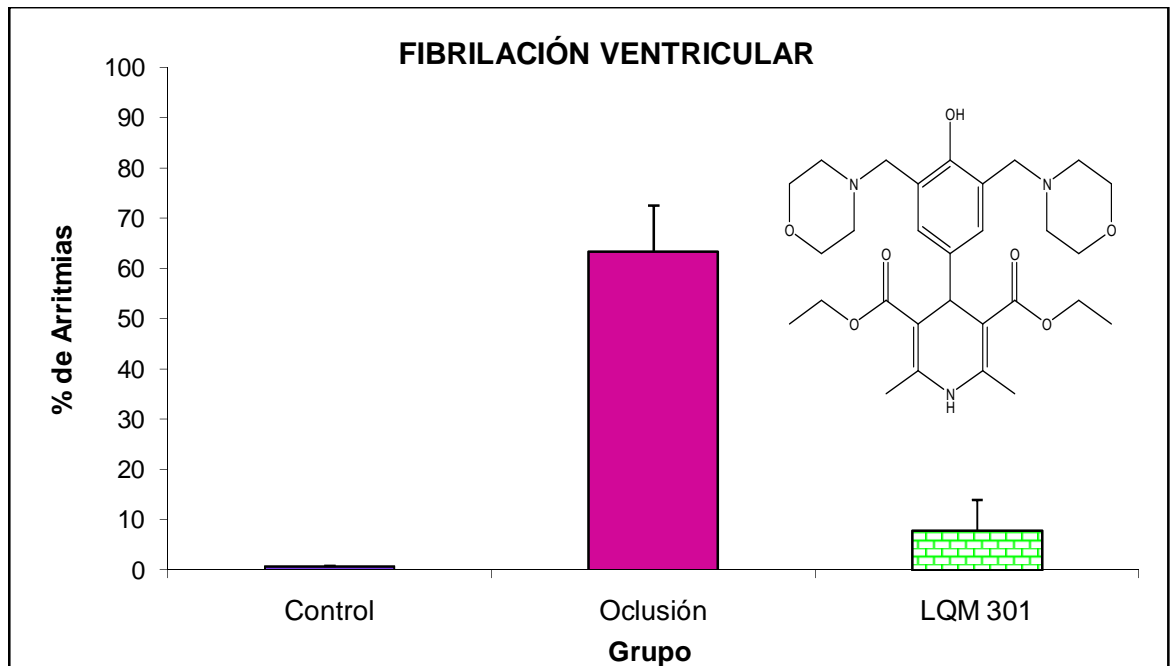
Gráfica 58. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



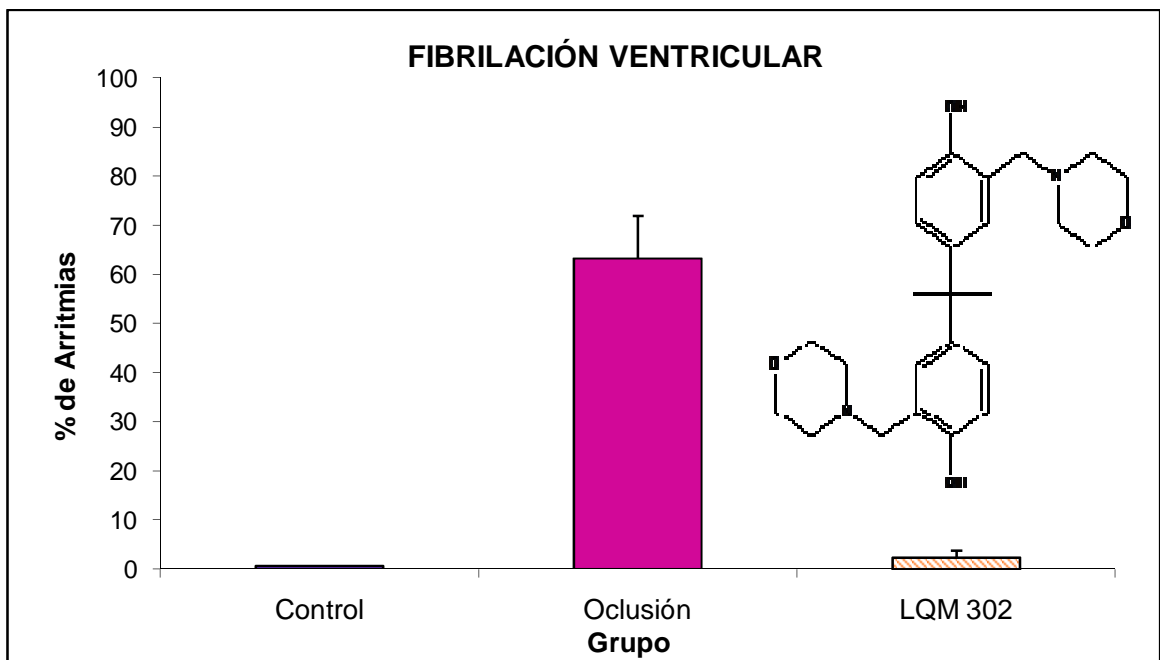
Gráfica 59. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



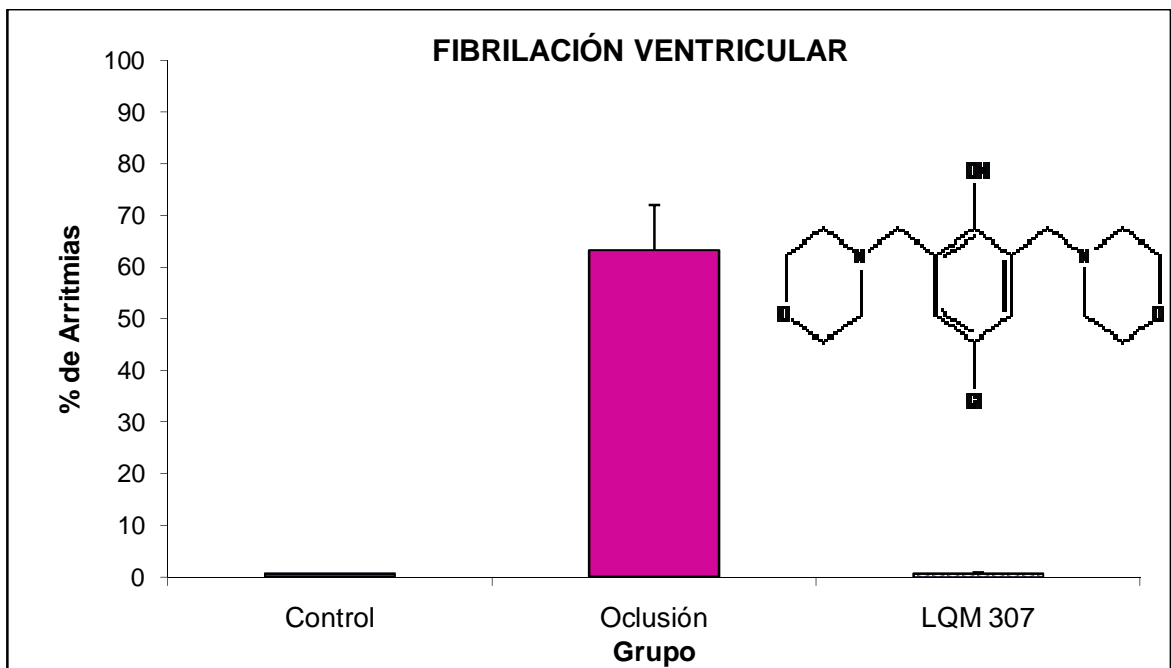
Gráfica 60. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



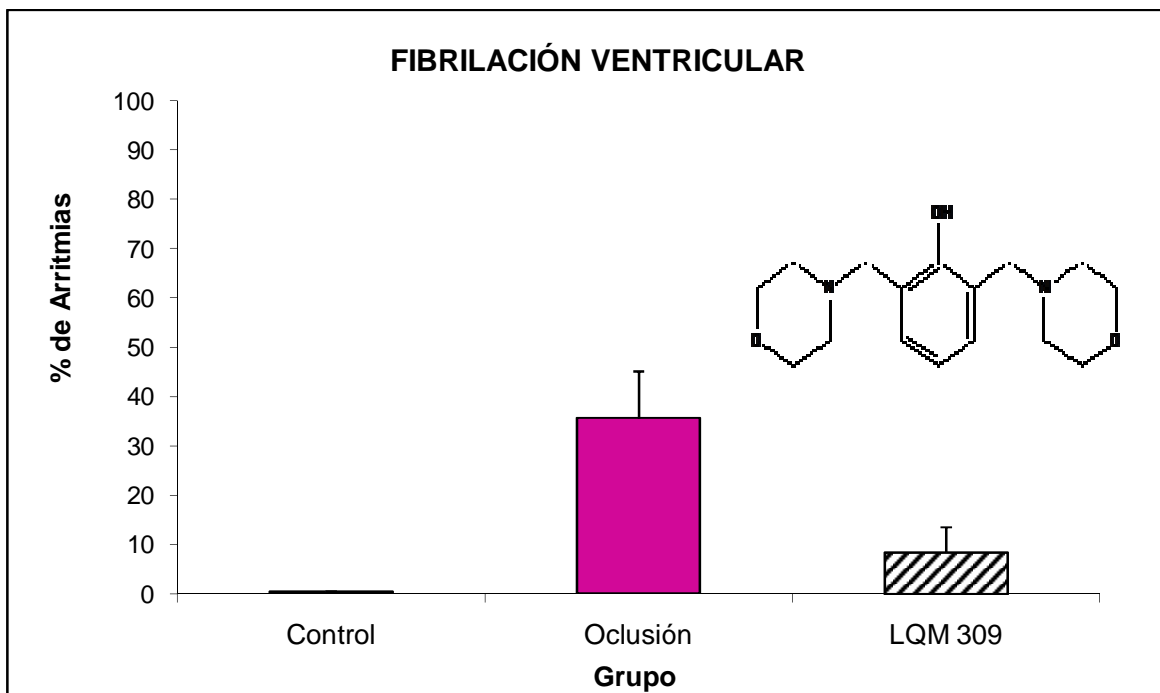
Gráfica 61. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 301 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



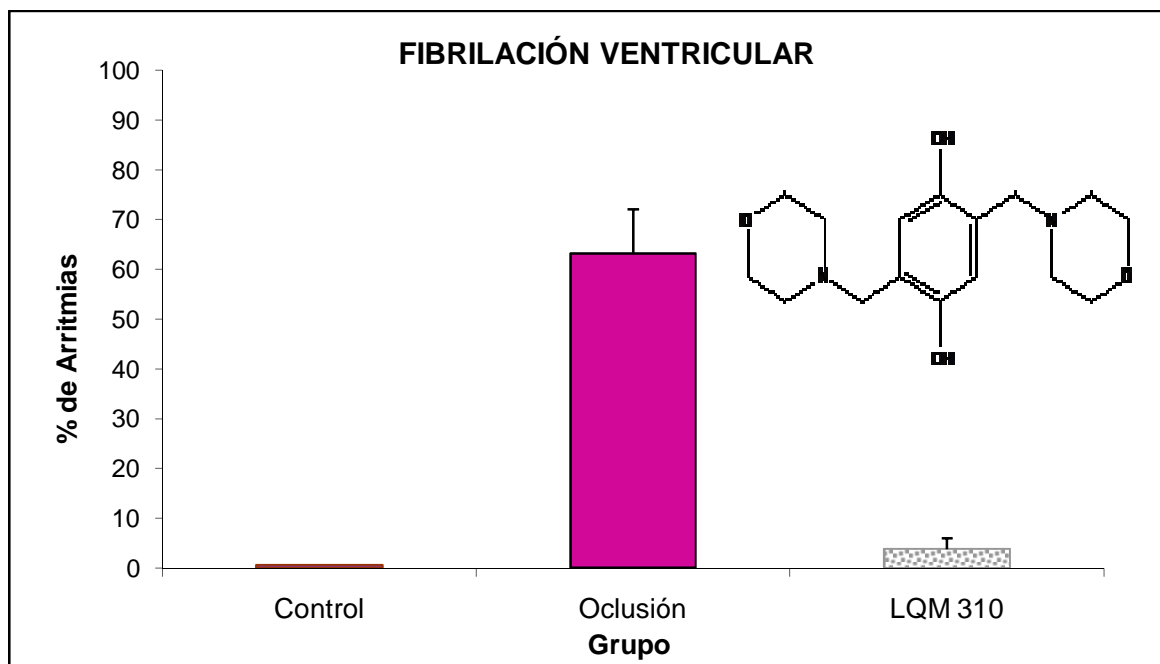
Gráfica 62. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 302 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



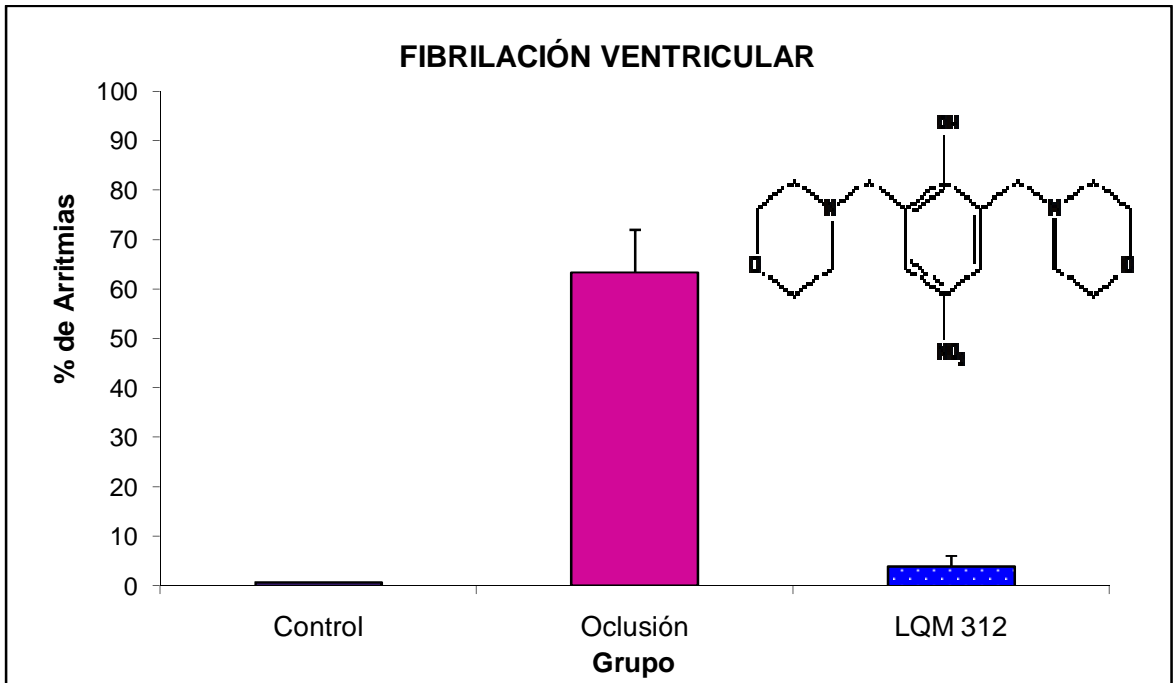
Gráfica 63. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 307 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



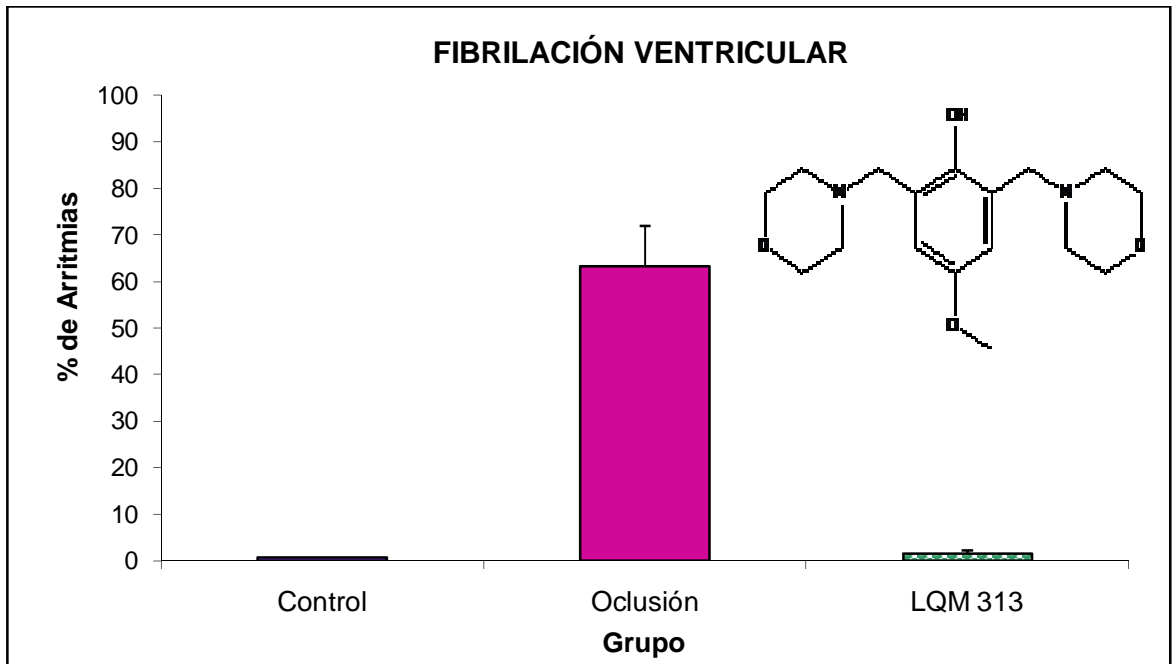
Gráfica 64. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 309 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



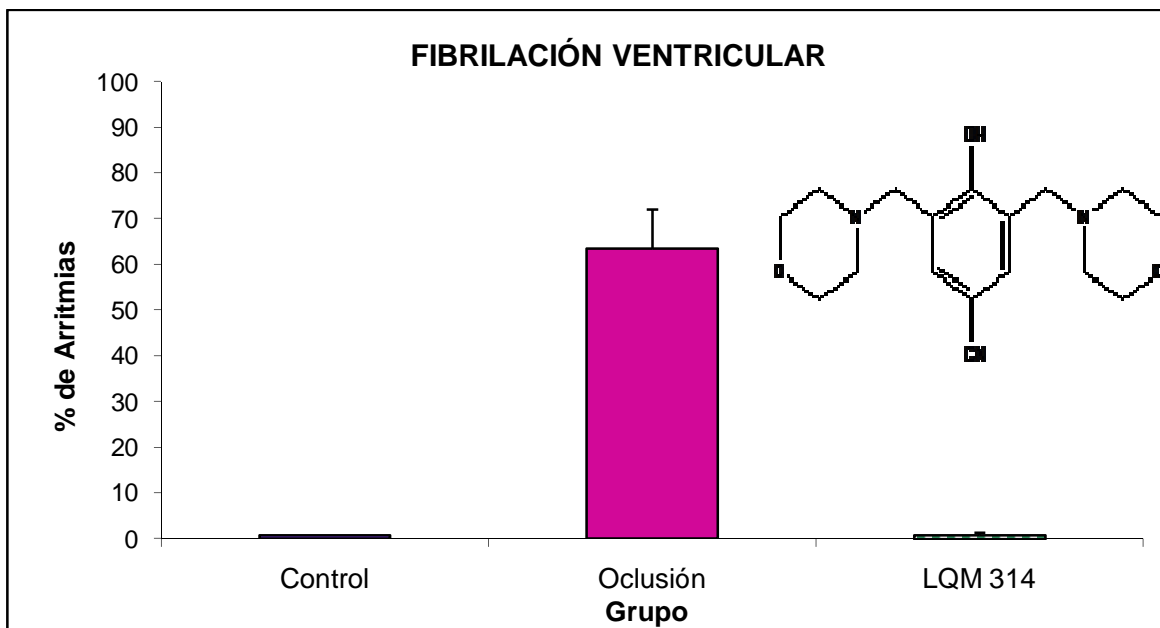
Gráfica 65. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 310 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



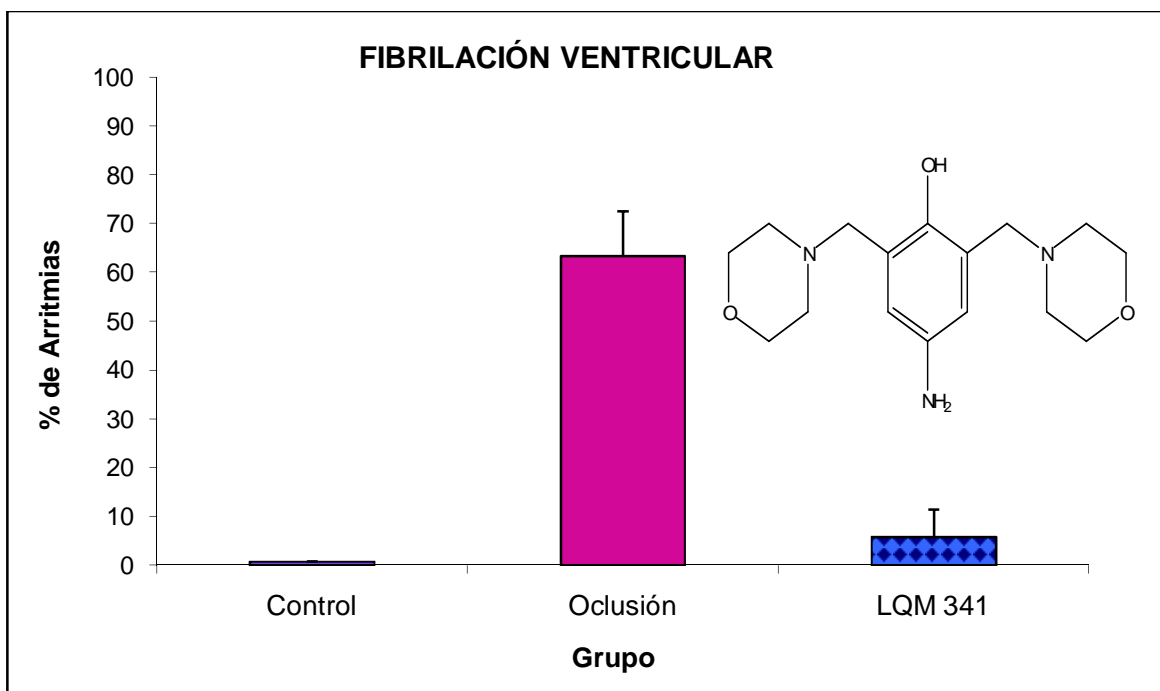
Gráfica 66. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 312 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



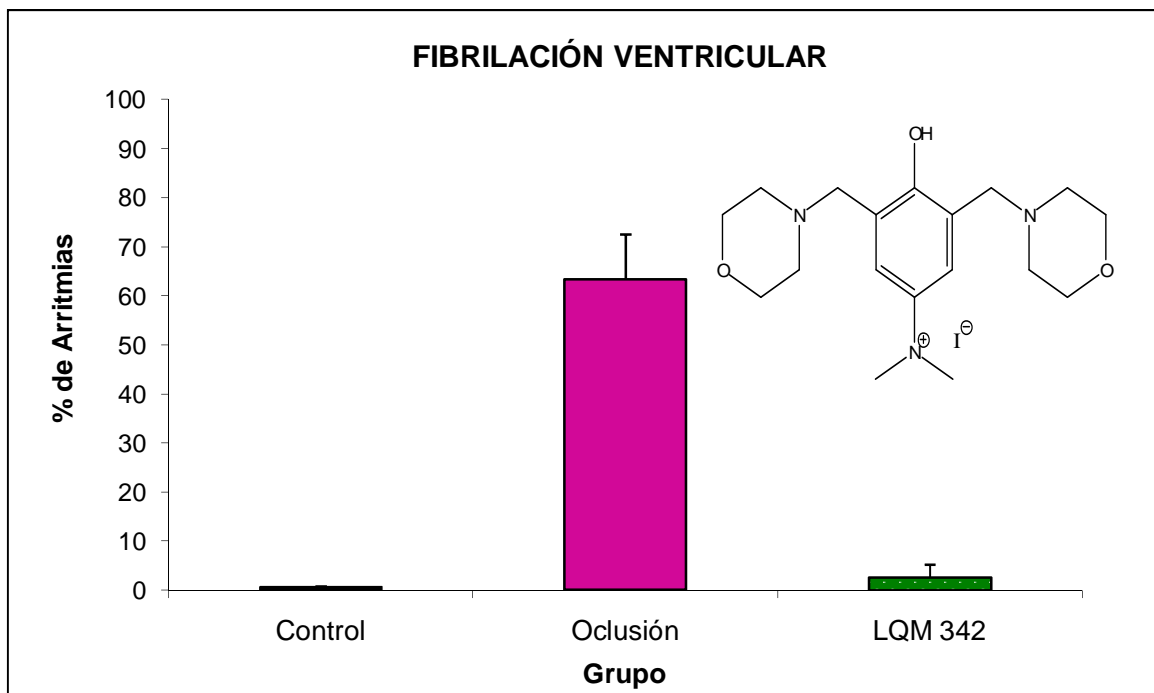
Gráfica 67. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 313 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



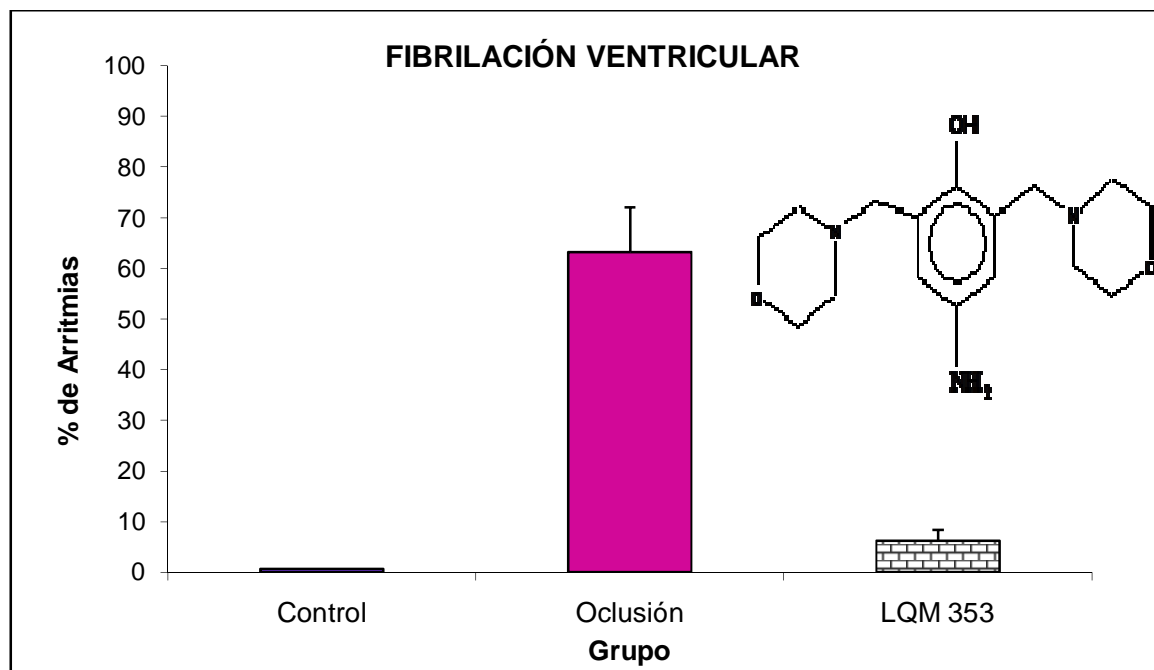
Gráfica 68. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 314 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 69. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 341 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 70. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 342 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 71. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 353 Dimorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Dimorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.

COMPUESTOS MONOTIOMORFOLÍNICOS

De las gráficas 72 a 75 se muestran los resultados de los diferentes tipos de arritmias cardiacas presentes en los grupos control, testigo y con oclusión coronaria más tratamiento del compuesto Monotiomorfolínico (LQM 318). En la grafica 72, 74 y 75 se observa disminución de extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular de forma significativa. Con referencia a bradicardia ventricular (ver gráfica 73) el compuesto Monotiomorfolínico tiende a aumentarla.

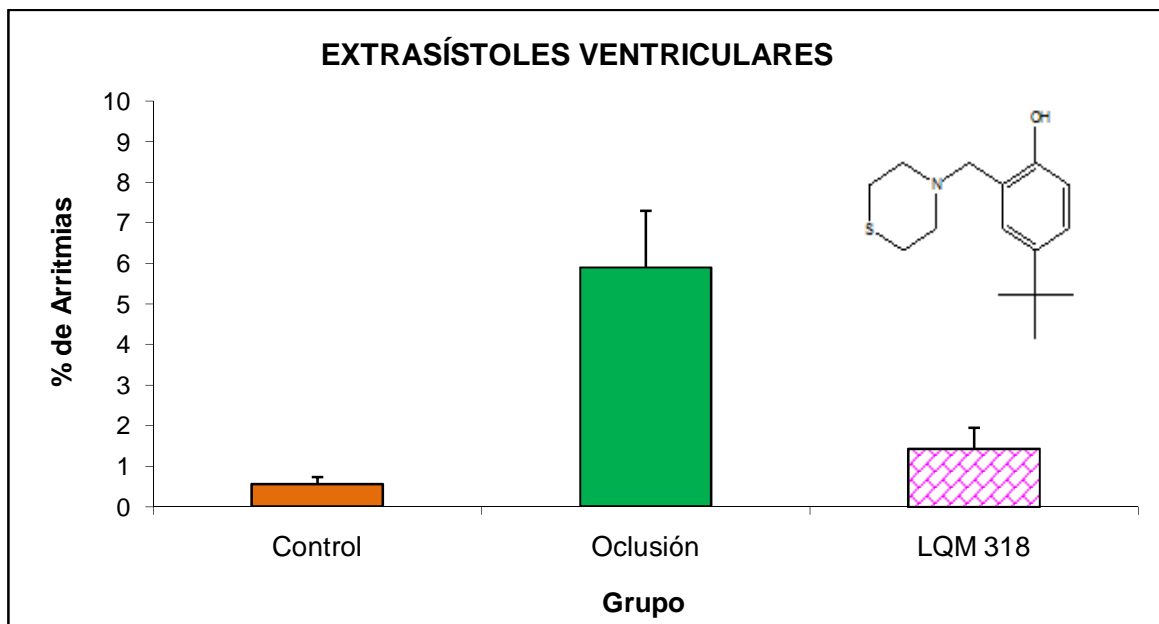
Tabla 3. Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración del compuesto Monotiomorfolínico.

Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular
LQM 318	↓↓	↑	↓↓	↓↓

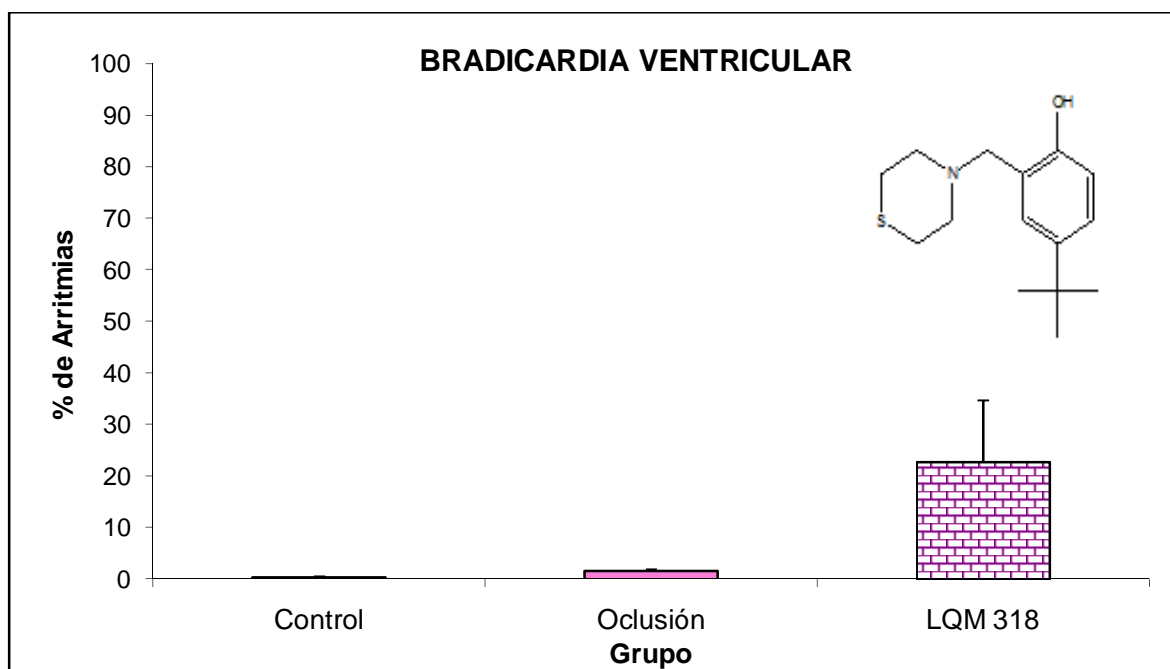
↑ Aumento no significativo

↑↑ Aumento significativo

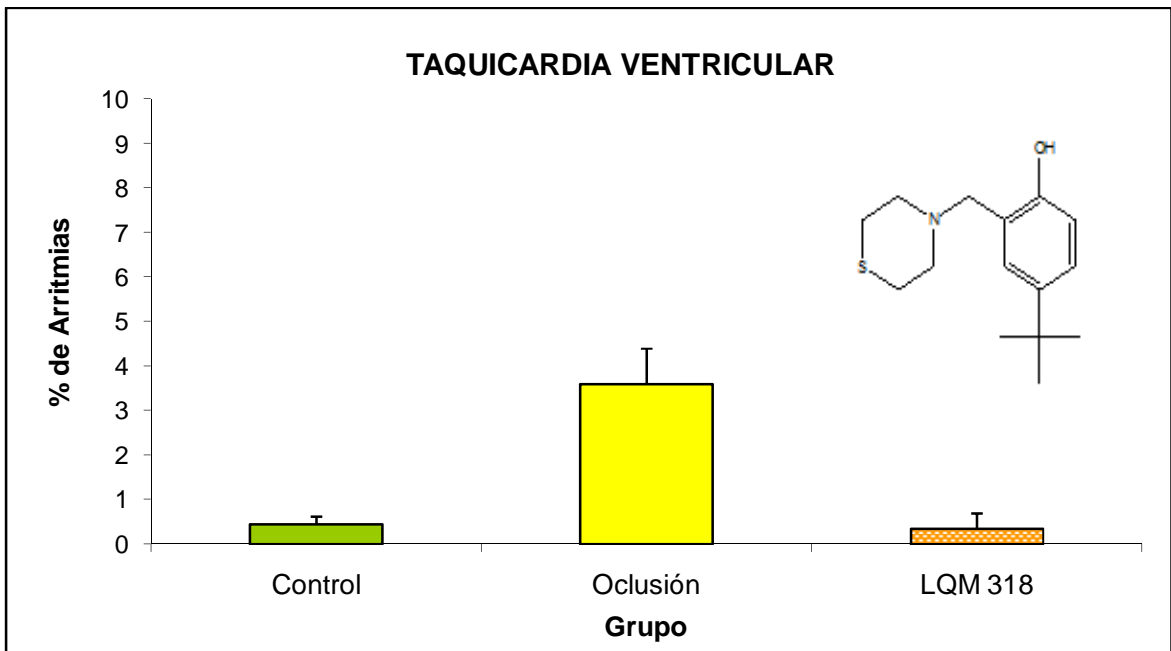
↓↓ Disminución significativa



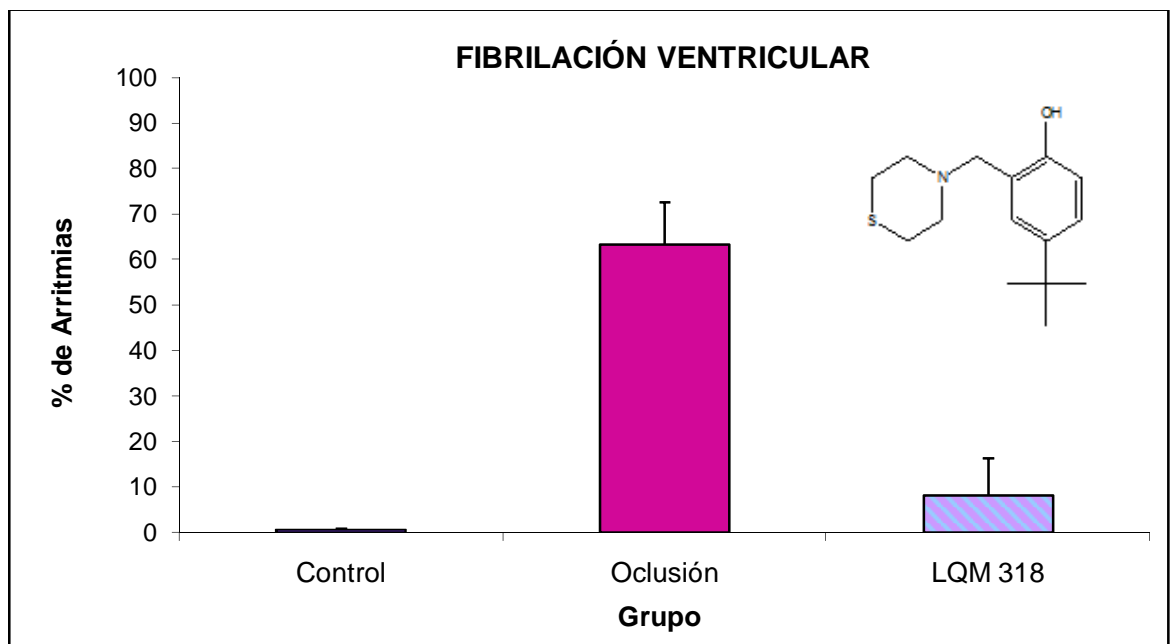
Gráfica 72. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monotiomorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 73. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, ocusión coronaria y ocusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monotiomorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de ocusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



Gráfica 74. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfólico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monotiomorfólico redujo la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 75. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 318 Monotiomorfólico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Monotiomorfólico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.

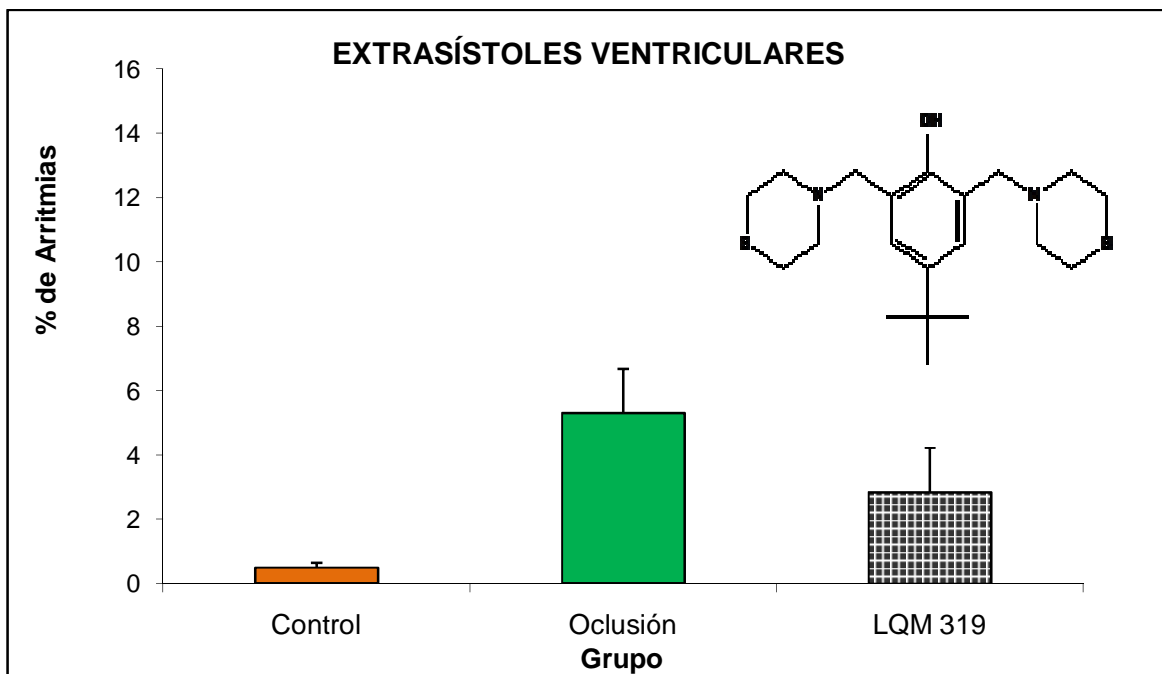
COMPUESTOS DITIOMORFOLÍNICOS

De las graficas 76 a 91 se presentan los resultados obtenidos de los diferentes tipos de arritmias cardiacas en los grupos control, con oclusión coronaria y con oclusión coronaria más tratamiento con los compuestos Ditiomorfolínicos (LQM 319, LQM 320, LQM 329 y LQM 343). Para el caso de extrasístoles ventriculares se presentó una disminución significativa con los compuestos LQM 320 y LQM 329 (ver graficas 77 y 78). Así mismo para bradicardia ventricular con el compuesto LQM 329 se observa en la grafica 82 una disminución significativa. En cuanto a fibrilación ventricular todos los compuestos Ditiomorfolínicos presentan una disminución significativa de esta (ver graficas 88-91).

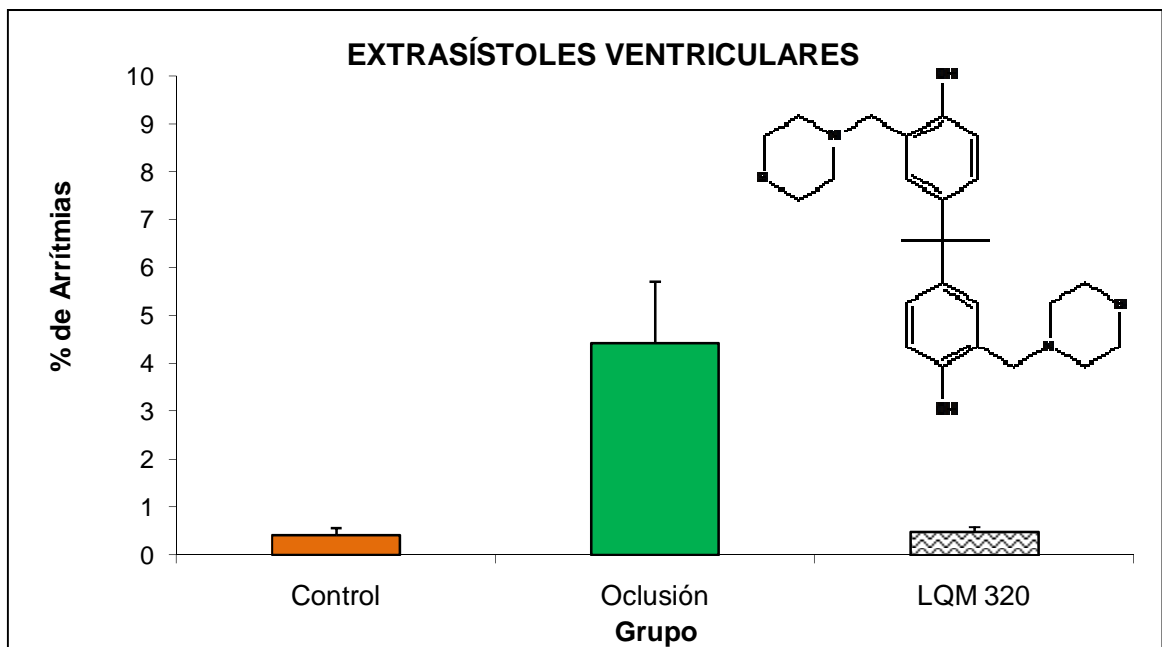
Tabla 4. Tendencia de arritmias cardiacas en los grupos de oclusión coronaria con la administración de los compuestos Ditiomorfolínicos.

Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular
LQM 319	↓	↑↑	↑	↓↓
LQM 320	↓↓	↑	↑↑	↓↓
LQM 329	↓↓	↓↓	↑	↓↓
LQM 343	↓	↓	↓	↓↓

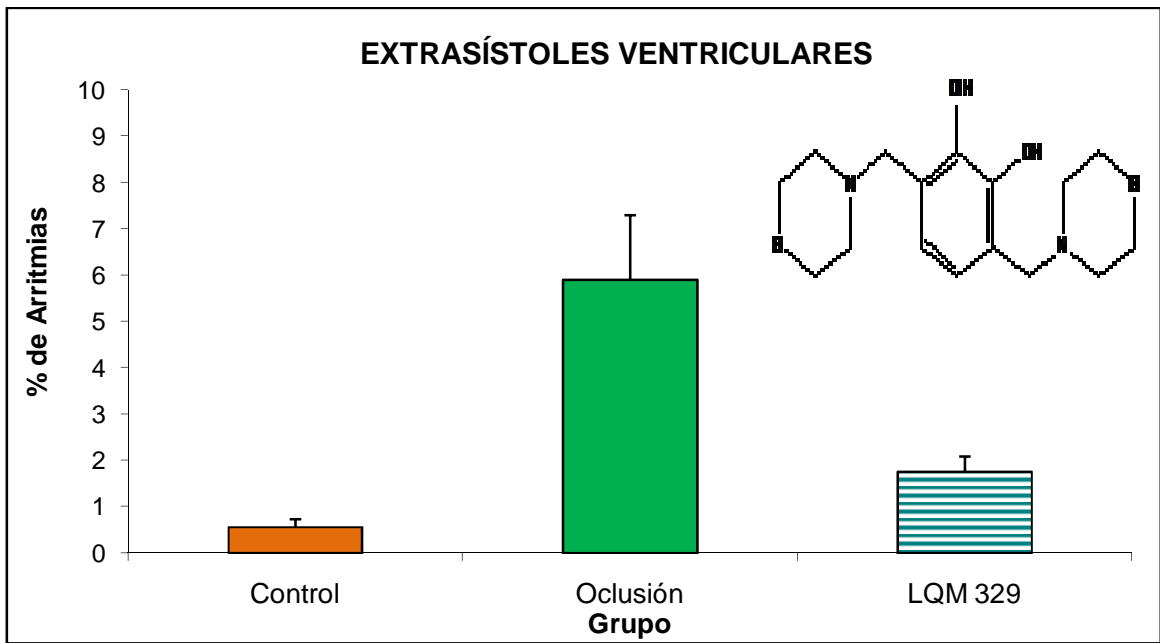
↑ Aumento no significativo
 ↓ Disminución no significativa
 ↑↑ Aumento significativo
 ↓↓ Disminución significativa



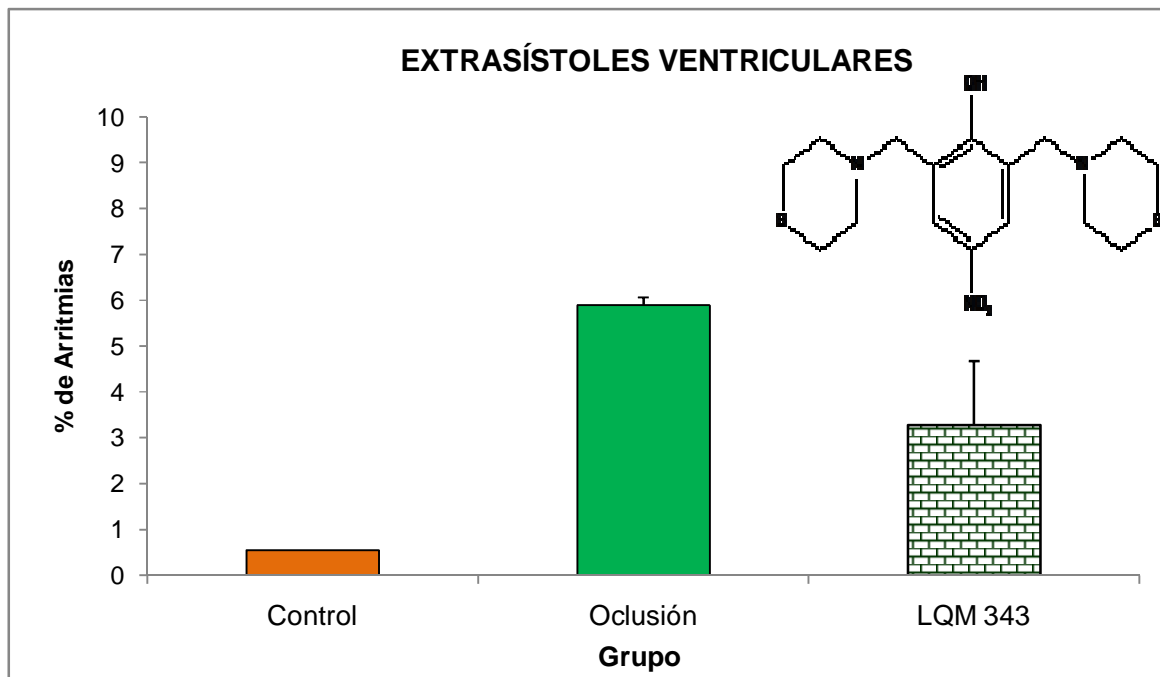
Gráfica 76. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



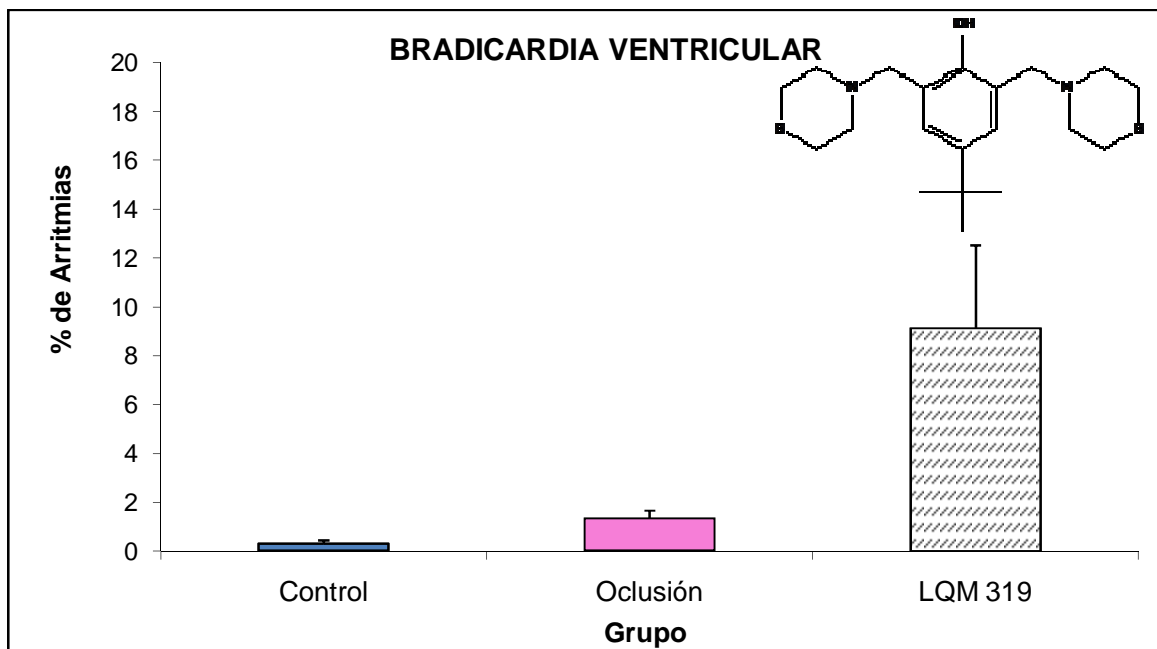
Gráfica 77. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



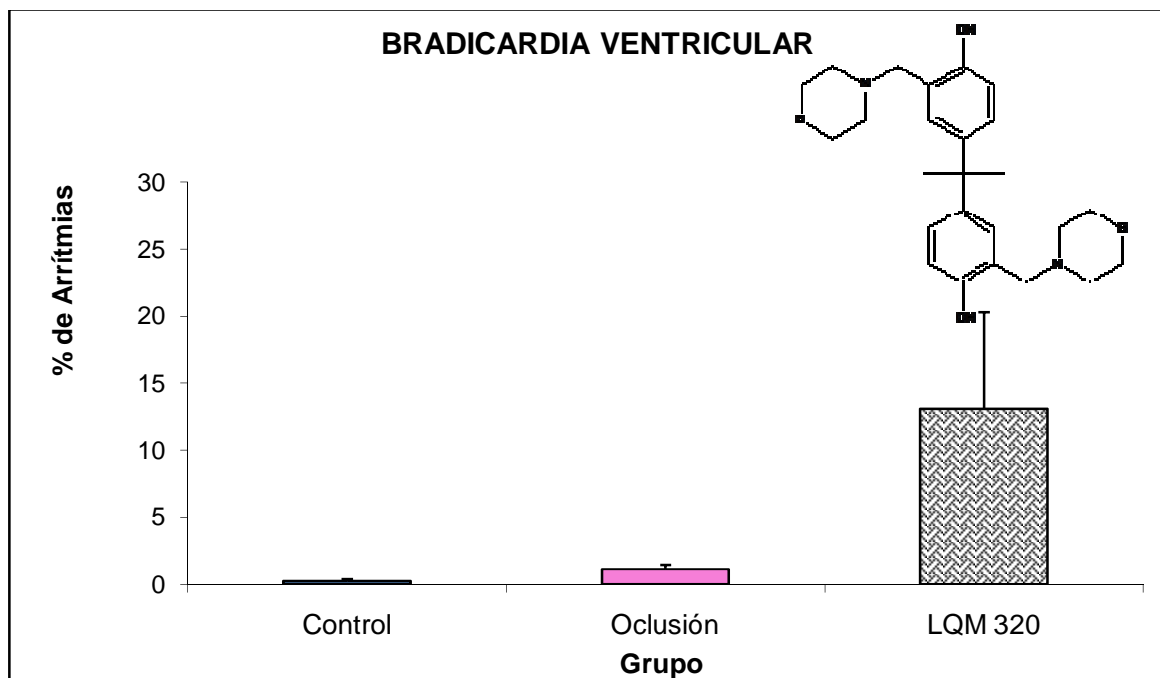
Gráfica 78 En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



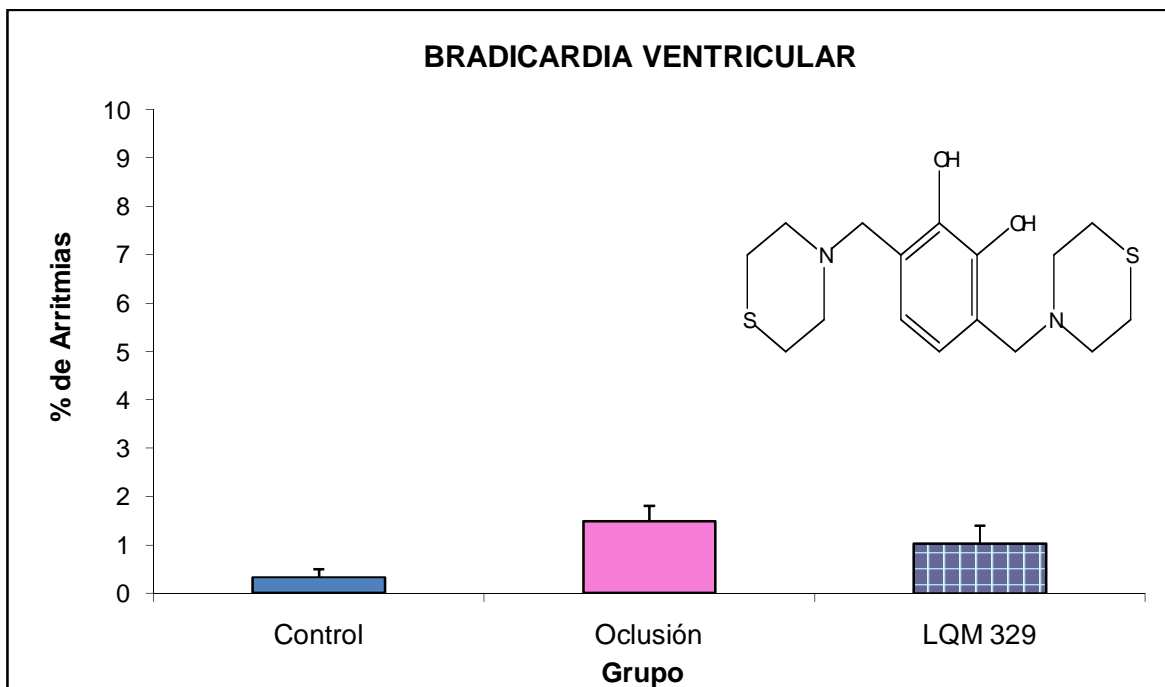
Gráfica 79. En este histograma se observa el porcentaje de extrasístoles ventriculares en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



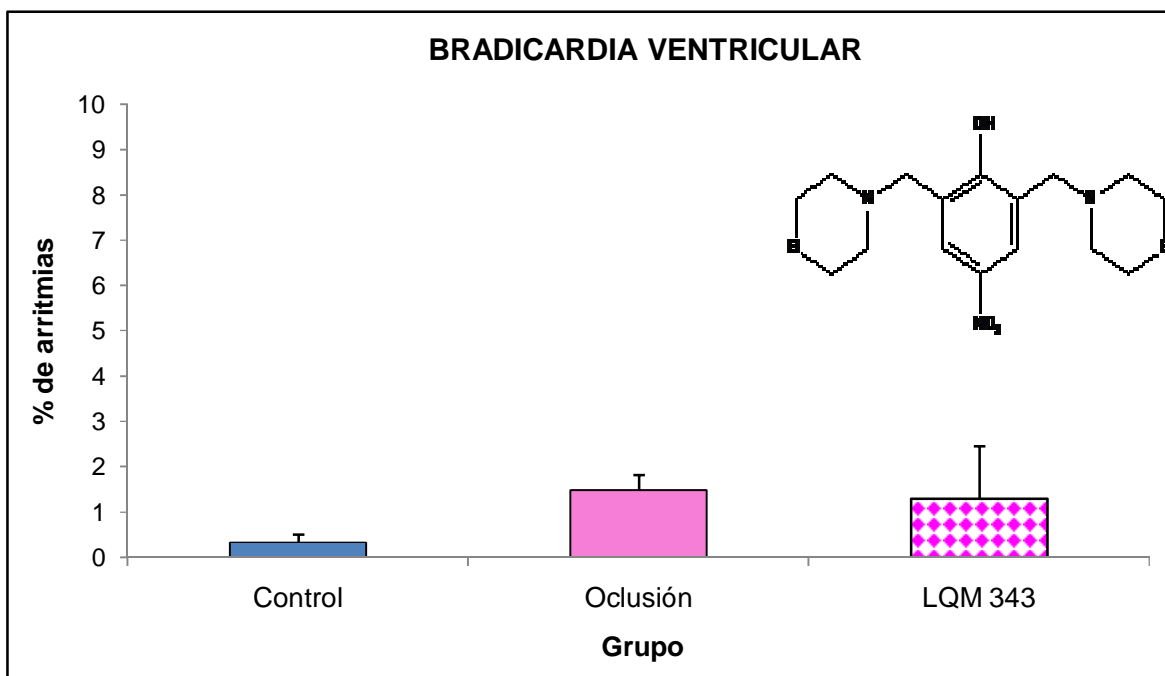
Gráfica 80. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento es significativo ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



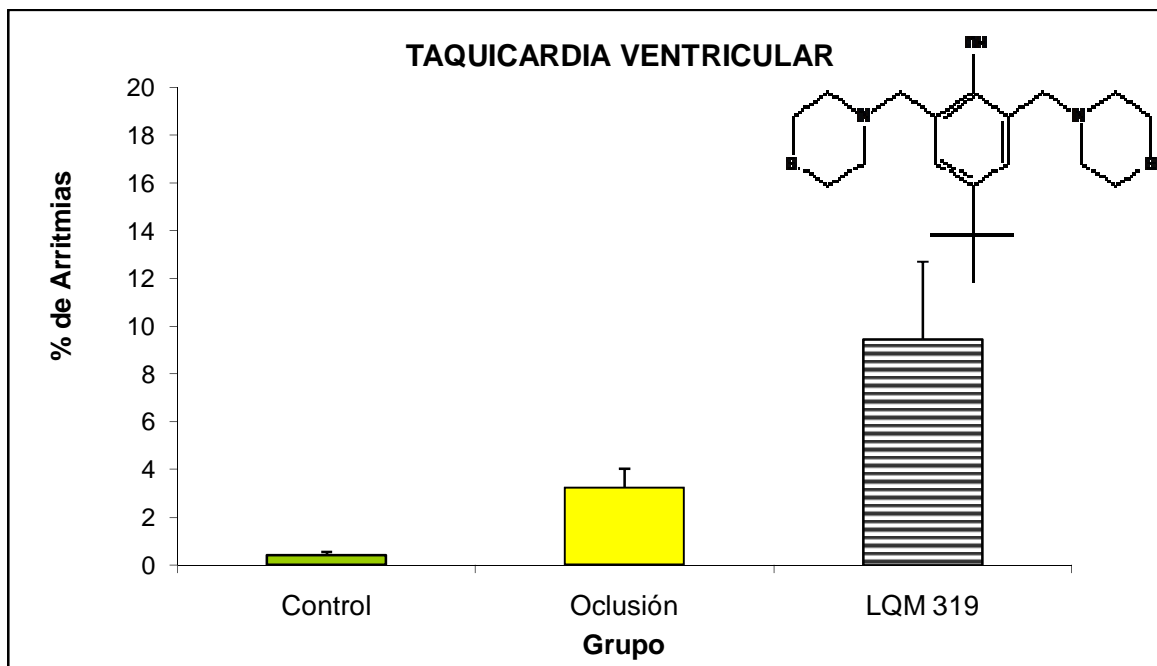
Gráfica 81. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico aumentó la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



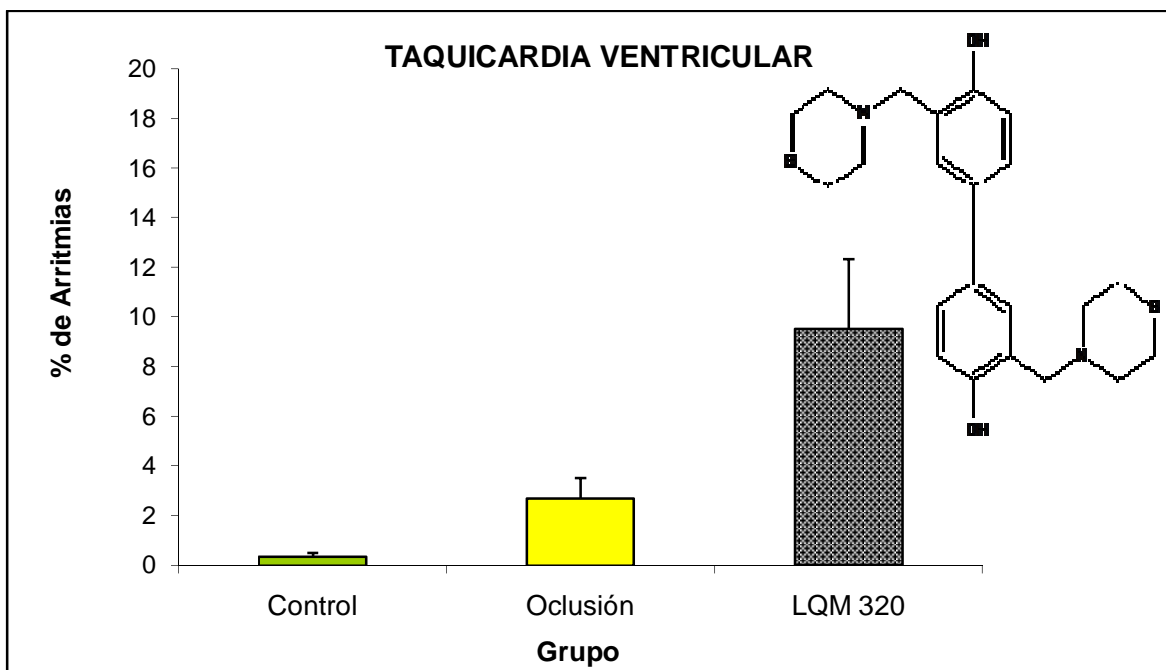
Gráfica 82. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta disminución es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



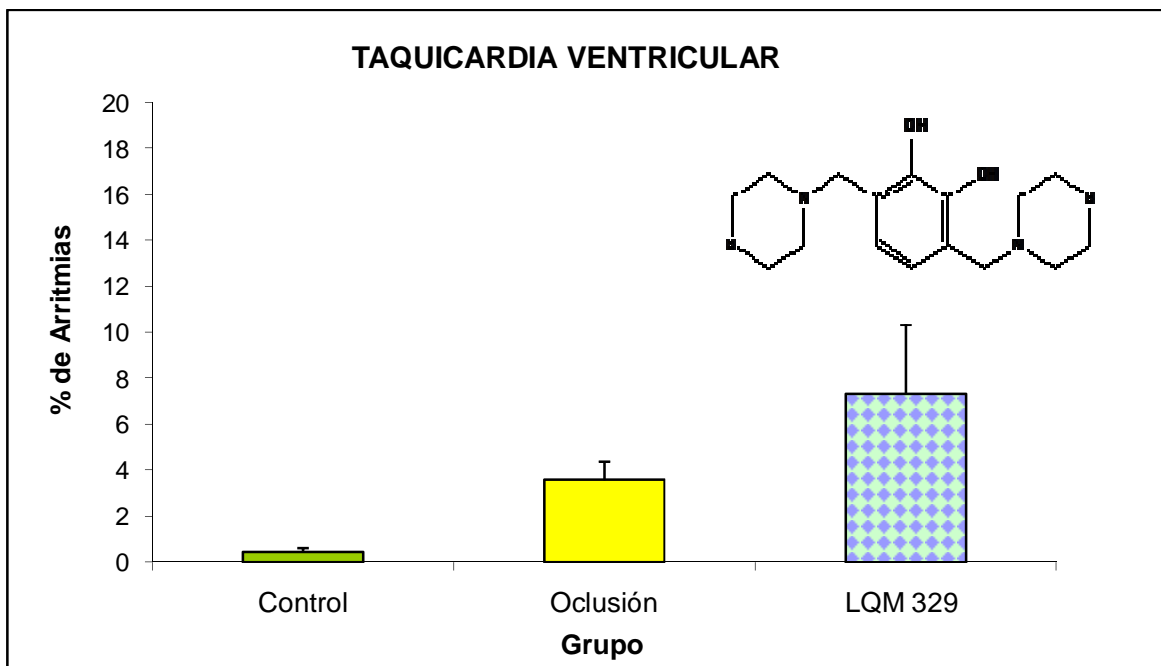
Gráfica 83. En este histograma se observa el porcentaje de bradicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de bradicardia en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



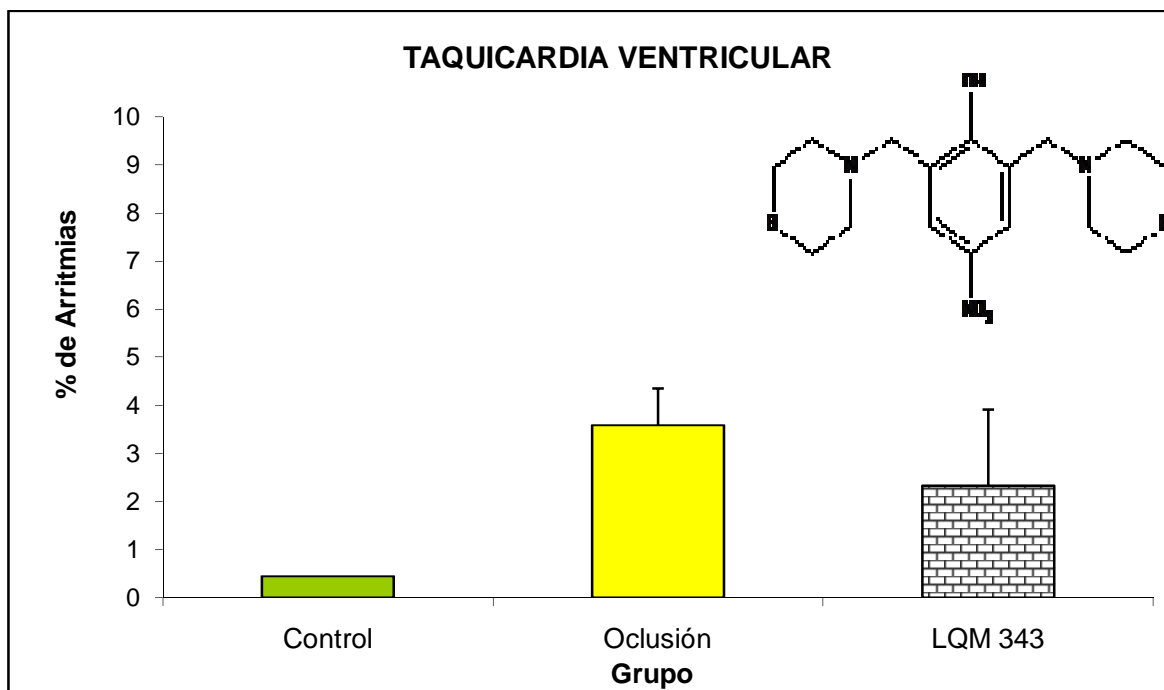
Gráfica 84. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



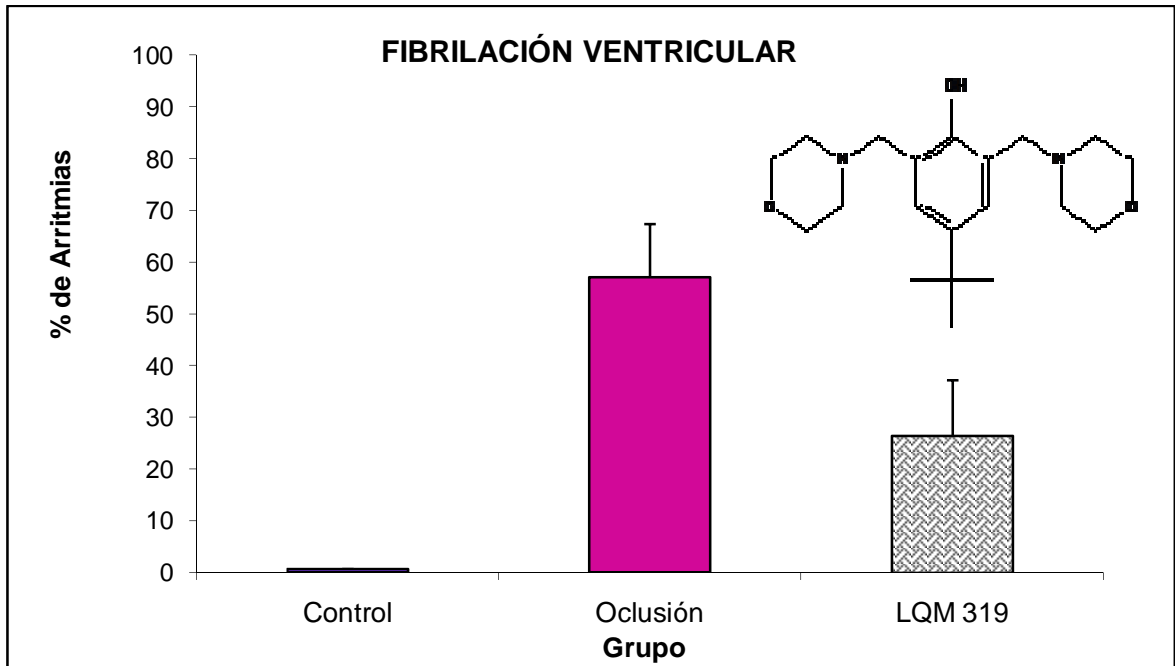
Gráfica 85. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento es significativo ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



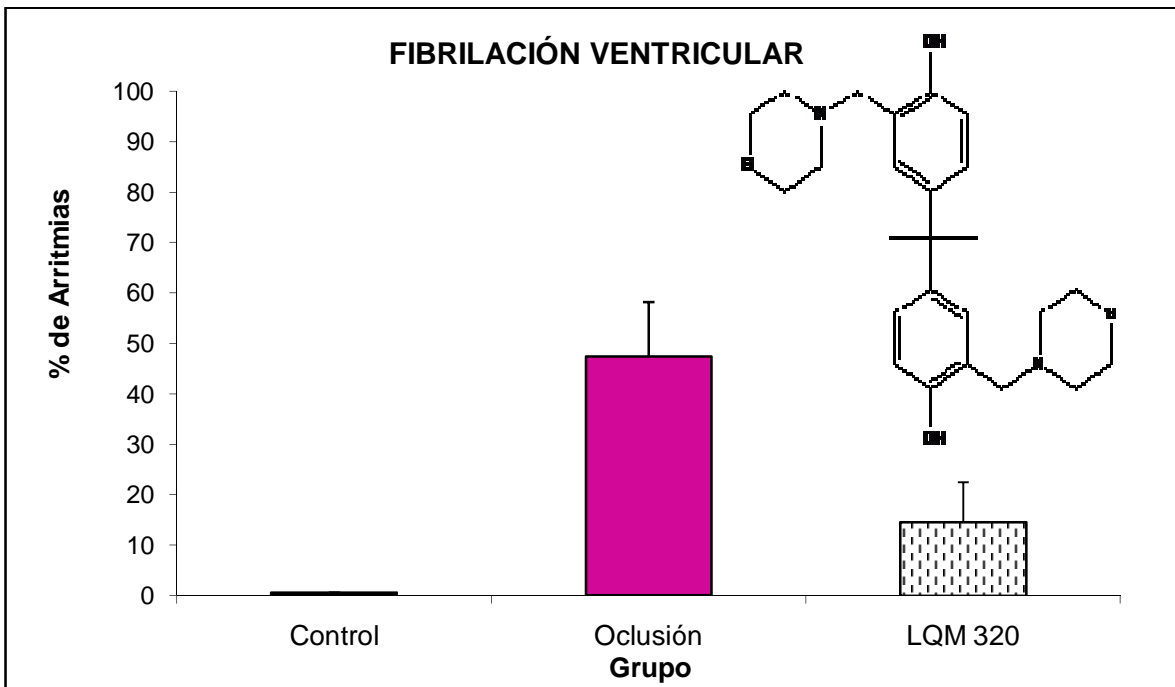
Gráfica 86. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico aumentó la incidencia de taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Este aumento no es significativo ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



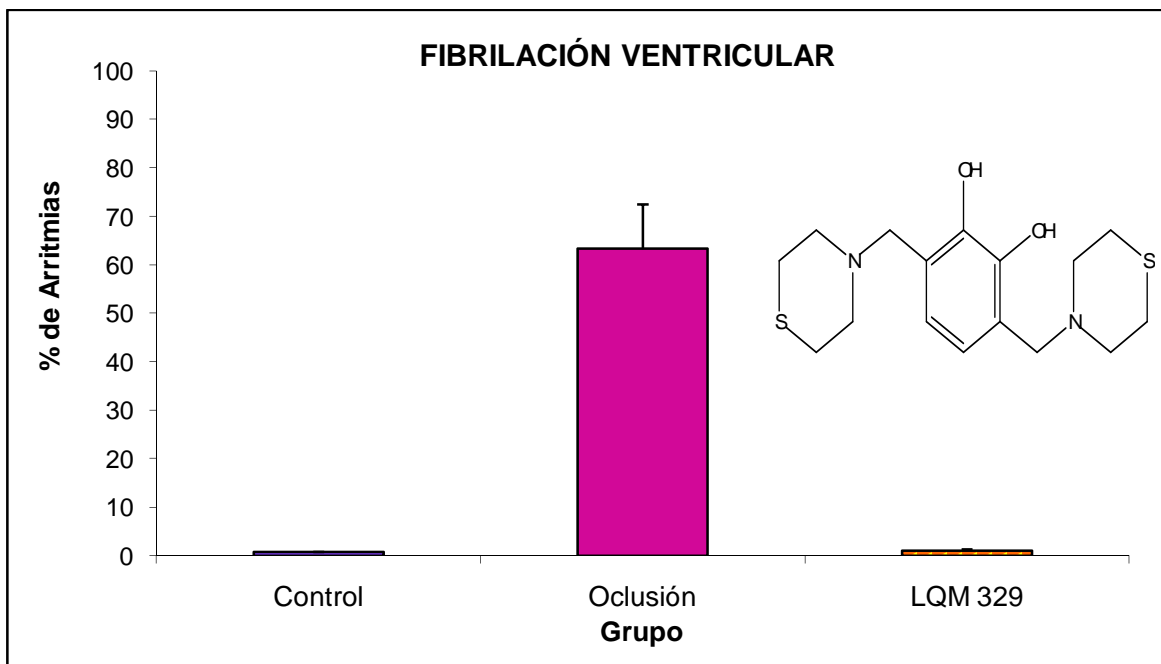
Gráfica 87. En este histograma se observa el porcentaje de taquicardia ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de Taquicardias en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (\bar{x}) \pm Error Estándar (EE). Esta reducción no es significativa ya que cuenta con un $p \leq 0.05$.



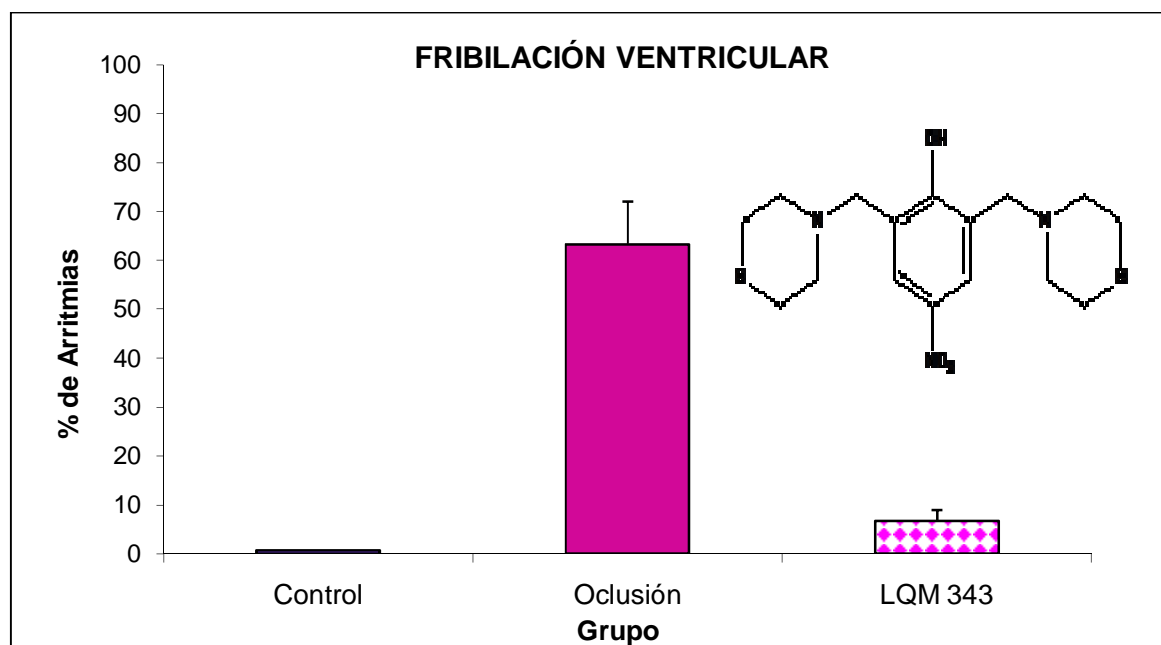
Gráfica 88. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 319 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 89 En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 320 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 90. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 329 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.



Gráfica 91. En este histograma se observa el porcentaje de fibrilación ventricular en los grupos: control, oclusión coronaria y oclusión coronaria con LQM 343 Ditiomorfolínico. Se determinó que el grupo tratado con el compuesto Ditiomorfolínico redujo la incidencia de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión coronaria. Los valores son expresados como promedio (x) ± Error Estándar (EE). Esta reducción es significativa ya que cuenta con un $p \geq 0.05$ y con un 95% de confianza.

CARTAS CONTROL DE LOS COMPUESTOS MONOMORFOLÍNICOS, DIMORFOLÍNICOS, MONOTIOMORFOLÍNICOS Y DITIOMORFOLÍNICOS

En las graficas 92 a 107 se muestran cartas control del efecto farmacológico que presentan los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y LQM 308), Dimorfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 307, LQM 309, LQM 310, LQM 312, LQM 313, LQM 314, LQM 341, LQM 342 y LQM 353), Monotiomorfolínico (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, LQM 320, LQM 329 y LQM 343) sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas.

Para el caso de los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y 308) (ver gráfica 92 y 95) en extrasístoles y fibrilación ventricular no se observa dispersión de datos por lo que se deduce una actividad farmacológica significativa, el LQM 304 resulta ser más efectivo para extrasístoles ventriculares. En el caso de bradicardia ventricular y taquicardia ventricular se observa (ver gráfica 93 y 94) que la dispersión en estos dos compuestos es bastante por lo cual tienen una actividad farmacológica no significativa.

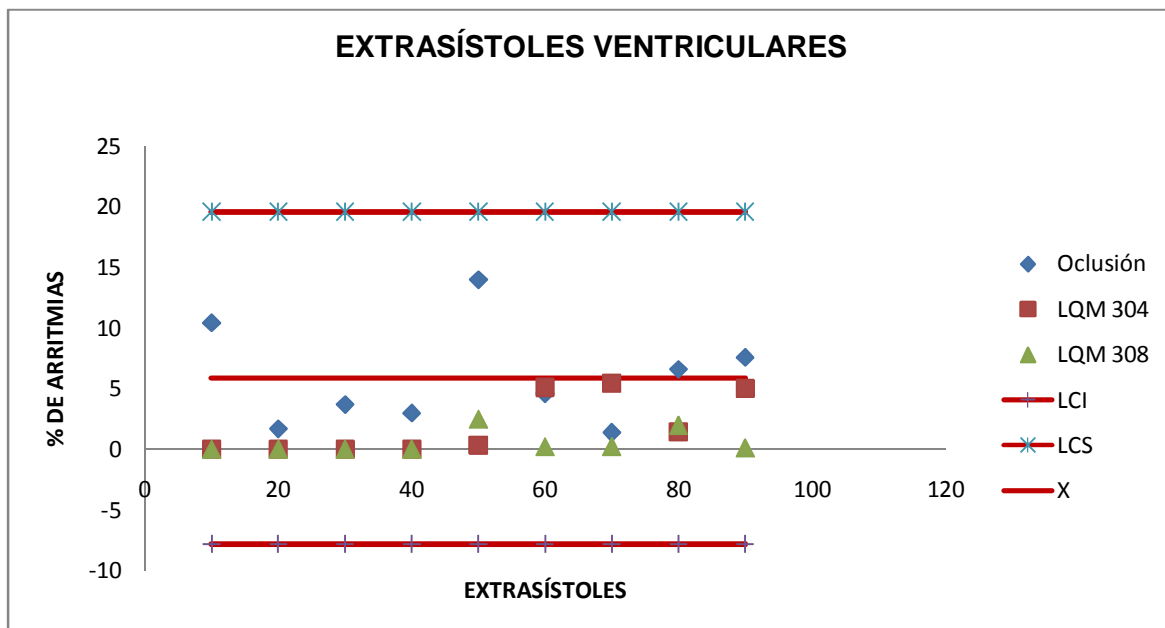
Al analizar las cartas control de los compuestos Dimorfolínicos LQM 301, LQM 302, LQM 307, LQM 310, LQM 313, LQM 314, LQM 342 y LQM 353 (ver gráfica 96) se observa para el caso de extrasístoles ventriculares una actividad farmacológica significativa. Con respecto a bradicardia ventricular ninguno de los compuestos Dimorfolínicos presenta actividad farmacológica significativa sobre ésta (ver gráfica 97). En el caso de taquicardia ventricular los compuestos LQM 307, LQM 310, LQM 312, LQM 313 y LQM 314 presentan menor dispersión de datos y con ello su actividad farmacológica es significativa (ver gráfica 98). Así mismo en fibrilación ventricular se observa actividad farmacológica significativa en todos los compuestos Dimorfolínicos (ver gráfica 99).

El compuesto Monotiomorfolínico (LQM 318) presenta poca dispersión de datos en el caso de extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (ver gráfica 100, 102, 103) por lo que existe un efecto farmacológico significativo.

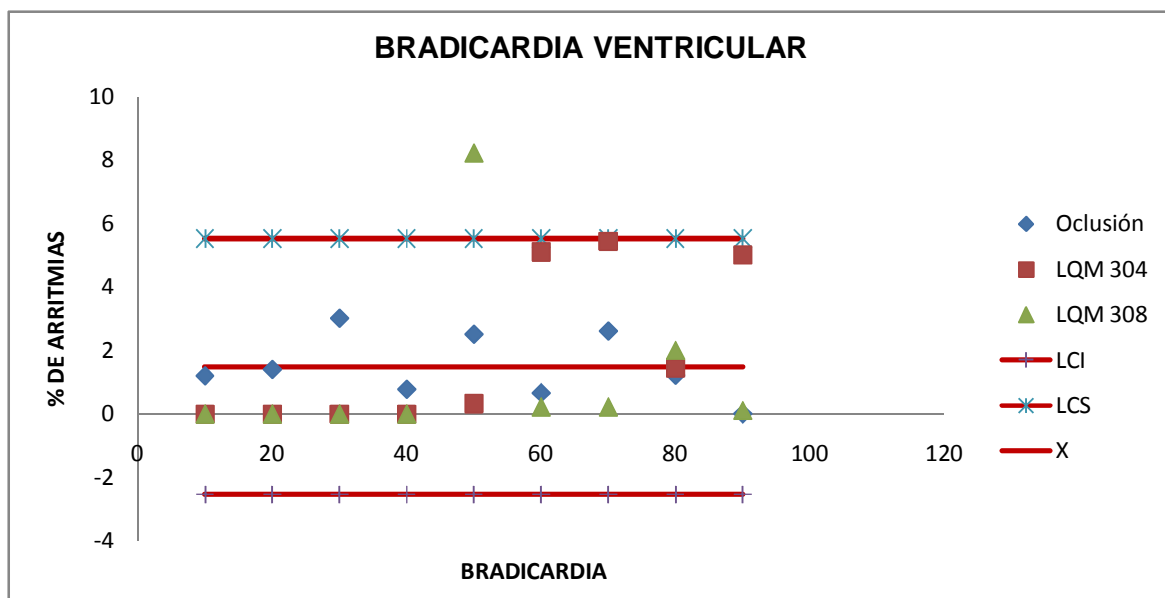
En los compuestos Ditiomorfolínicos (LQM 319, 320, 329 y 343) se observa para el caso de extrasístoles ventriculares que existe efecto significativo en los compuestos

LQM 320 y LQM 329 (ver gráfica 104), con respecto a bradicardia ventricular y taquicardia ventricular los compuestos Ditiomorfolínicos presentan gran dispersión de datos de manera que el efecto farmacológico no es significativo (ver gráfica 105 y 106). En cuanto a fibrilación ventricular se observa en la gráfica 107 una tendencia lineal significativa en todos los compuestos Ditiomorfolínicos.

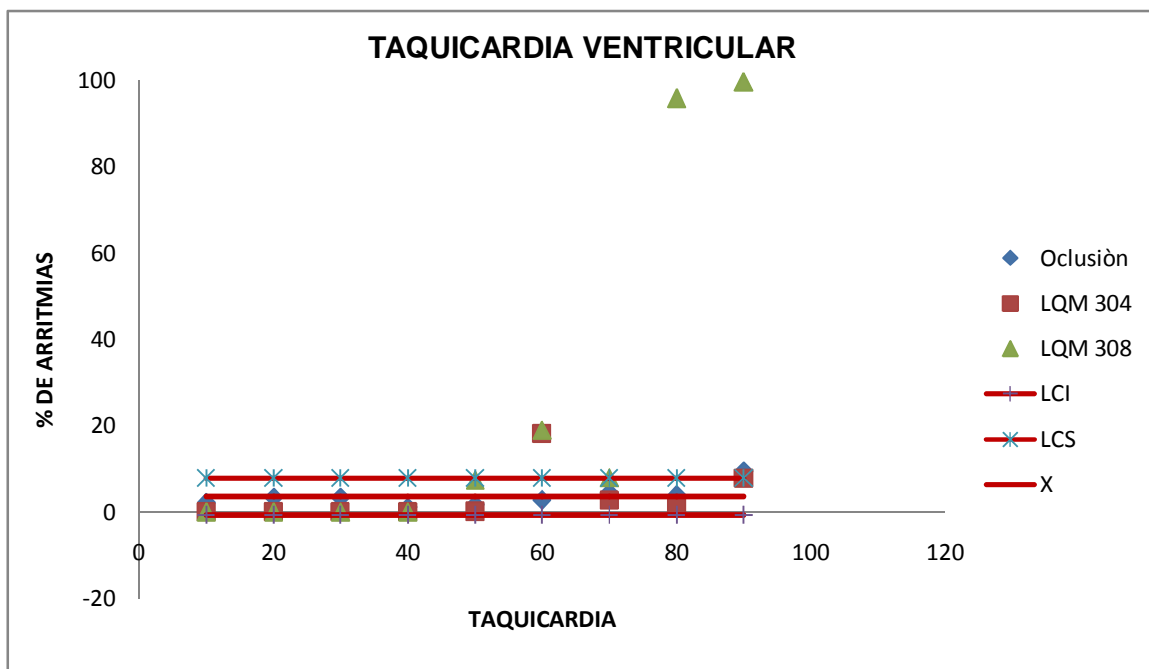
CARTAS DE CONTROL PARA COMPUESTOS MONOMORFOLÍNICOS



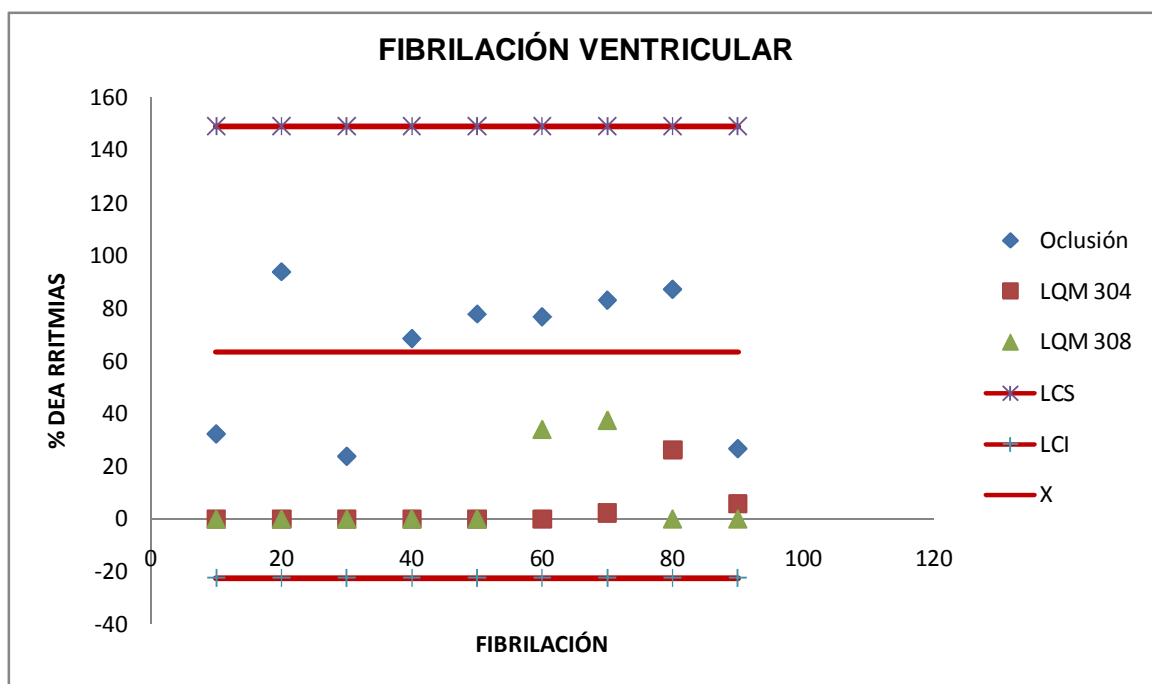
Gráfica 92. La carta control muestra que los compuestos LQM 304 y LQM 308 cuentan con actividad farmacológica significativa para disminuir extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión coronaria, esto se deduce de la poca dispersión que existe entre los datos además de encontrarse dentro de los límites.



Gráfica 93. La carta control muestra que los compuestos LQM 304 y LQM 308 no cuentan con actividad farmacológica significativa para disminuir bradicardia en comparación con el grupo de oclusión, esto se deduce por la dispersión que existe entre los datos además de que el LQM 308 excede el límite de control superior y el LQM 304 se encuentra en el límite crítico de este.

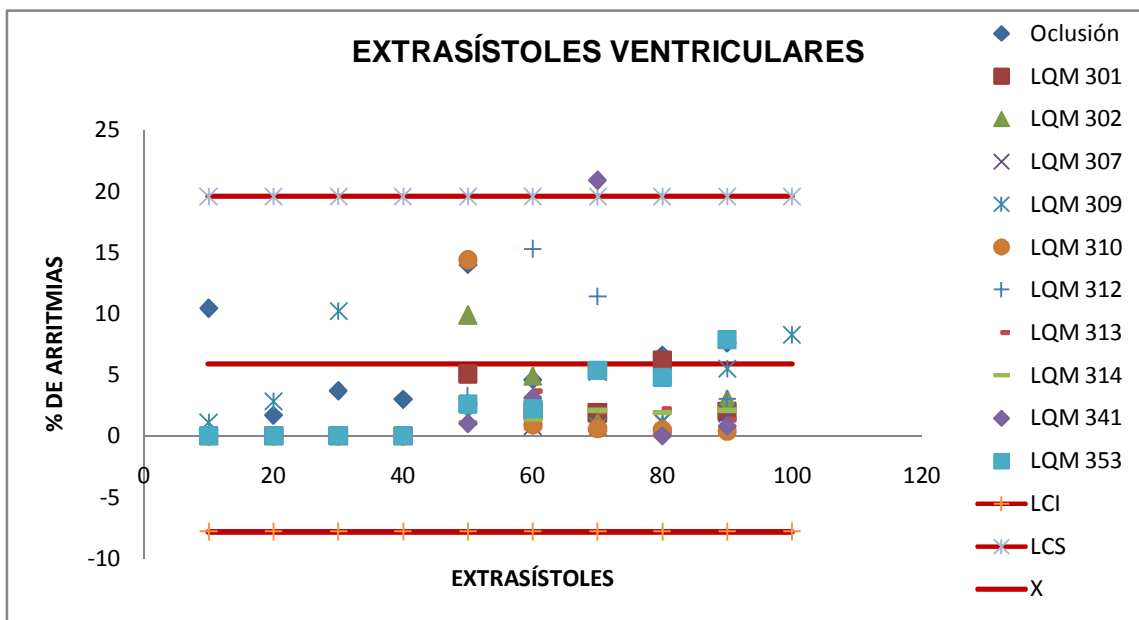


Gráfica 94. La carta control muestra que los compuestos LQM 304 y LQM 308 no cuentan con actividad farmacológica significativa para disminuir taquicardia ventricular en comparación con el grupo de oclusión esto se deduce por la dispersión que existe entre los datos además de que de que el LQM 308 excede el limite de control superior y el LQM 304 se encuentra en el límite crítico de este.

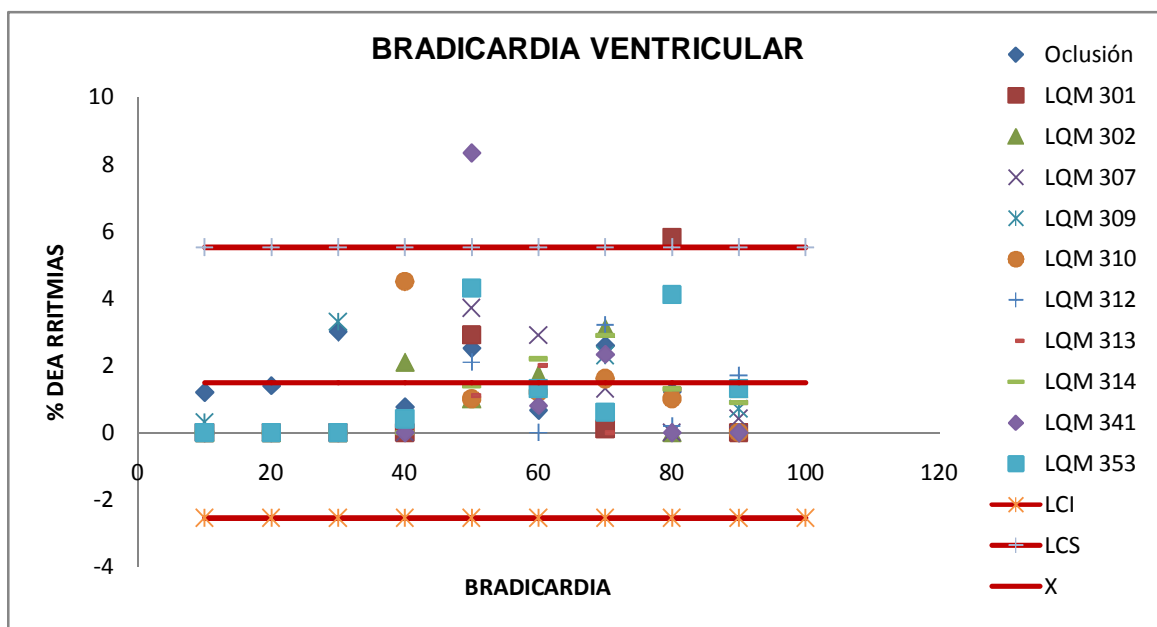


Gráfica 95. La carta control muestra que los compuestos LQM 304 y LQM 308 cuentan con actividad farmacológica significativa para disminuir de fibrilación ventricular en comparación con el grupo de oclusión esto se deduce por la poca dispersión que existe entre los datos además de encontrarse dentro de los limites.

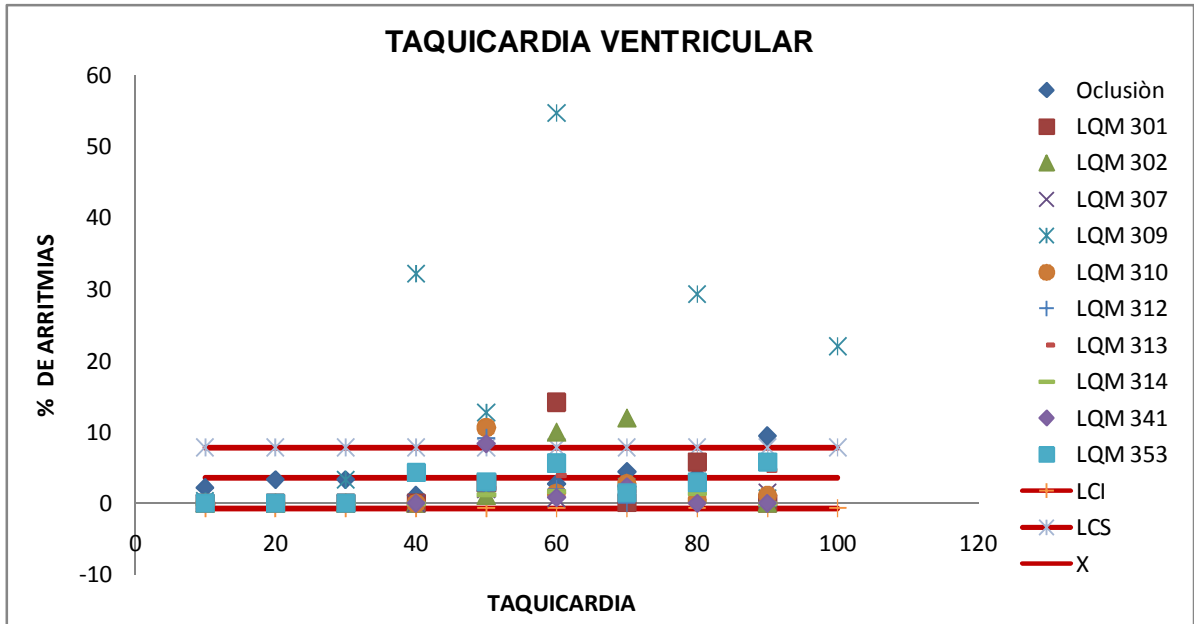
CARTAS DE CONTROL PARA COMPUESTOS DIMORFOLÍNICOS



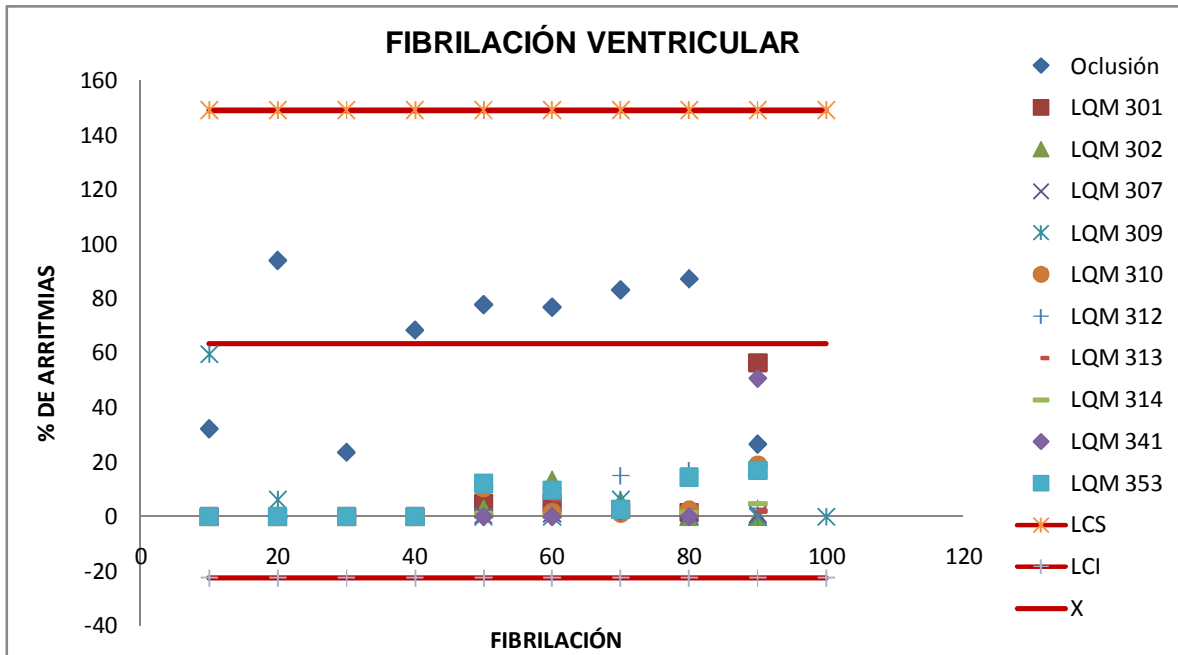
Gráfica 96. La carta control muestra que los compuestos LQM 312 y LQM 341 no cuentan con actividad farmacológica significativa para disminuir extrasístoles ventriculares en comparación con el grupo de oclusión esto se deduce por la gran dispersión que existe entre los datos. Al comparar los otros LQM 301, LQM 302, LQM 309, LQM 310, LQM 342 y LQM 353 estos presentan menor dispersión además de encontrarse dentro de los límites.



Gráfica 97. La carta control muestra que ninguno de los compuestos LQM Dimorfolínicos presenta actividad farmacológica significativa sobre bradicardia ventricular.

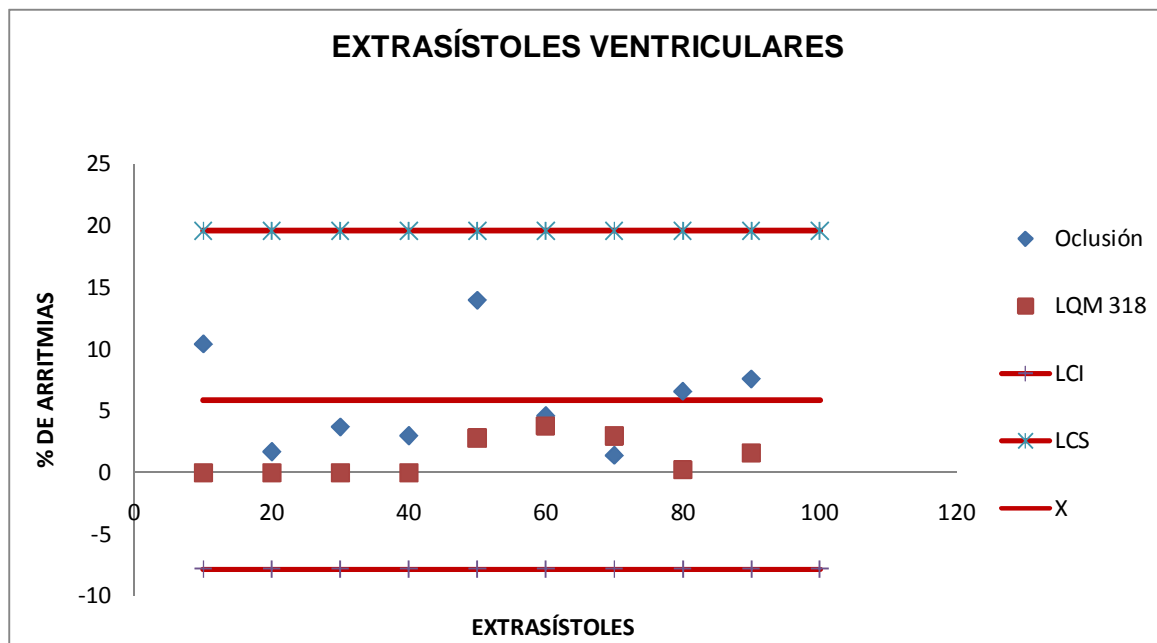


Gráfica 98. La carta control muestra que los compuestos LQM 307, LQM 312, LQM 313 y LQM 314 cuenta con actividad farmacológica significativa para disminuir taquicardia ventricular esto se deduce porque no hay dispersión entre los datos y se observa una tendencia semejante, a diferencia de los LQM 301, LQM 302, LQM 309, LQM 341, LQM 342 y LQM 353 los cuales al presentar mayor dispersión e incluso salir del límite superior no muestran actividad farmacológica significativa.

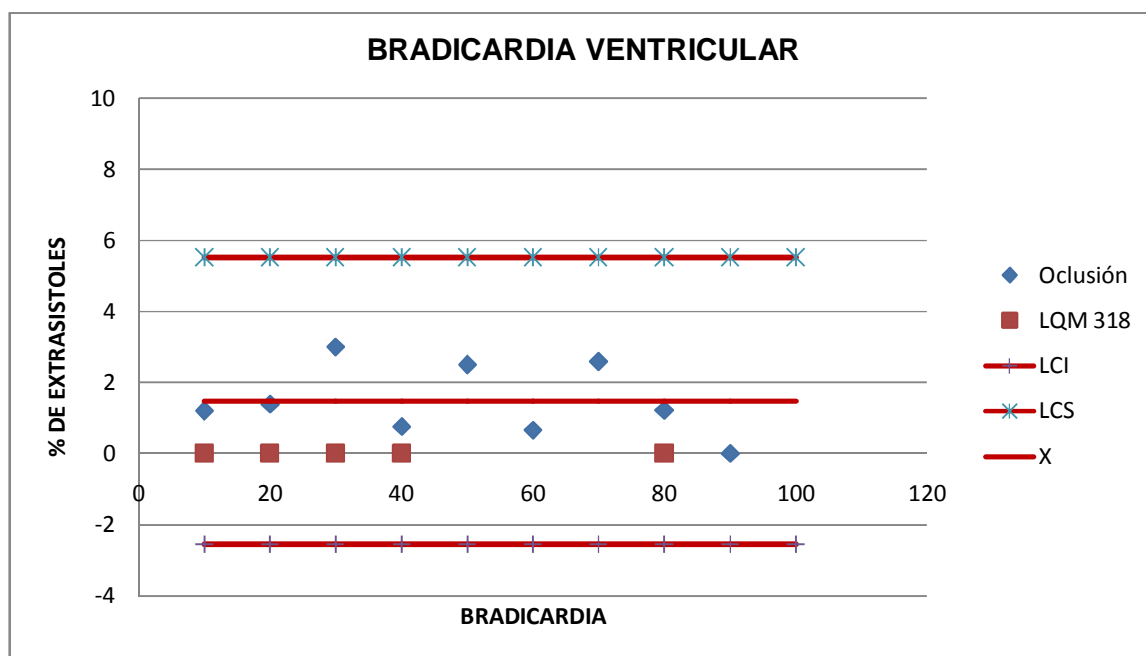


Gráfica 99. La carta control muestra que los compuestos LQM Dimorfolínicos presentan actividad farmacológica significativa para disminuir fibrilación ventricular esto se deduce por la poca dispersión que existe entre los datos.

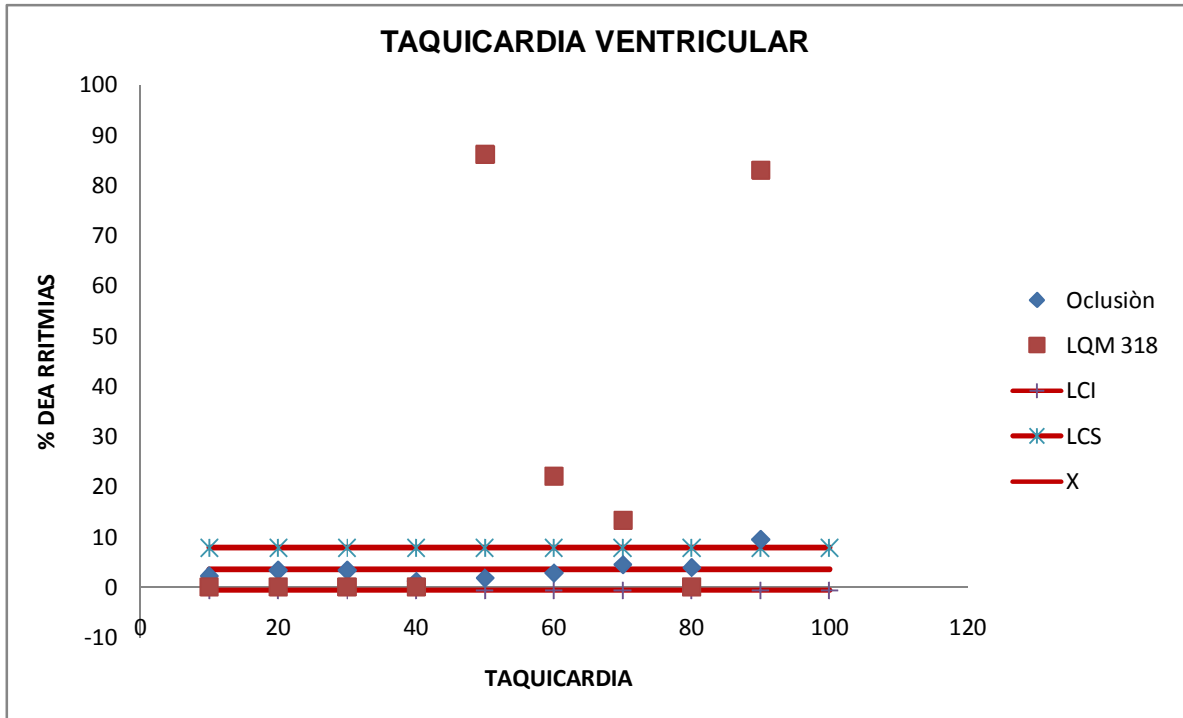
**CARTAS DE CONTROL PARA COMPUESTOS
MONOTIOMORFOLINICOS**



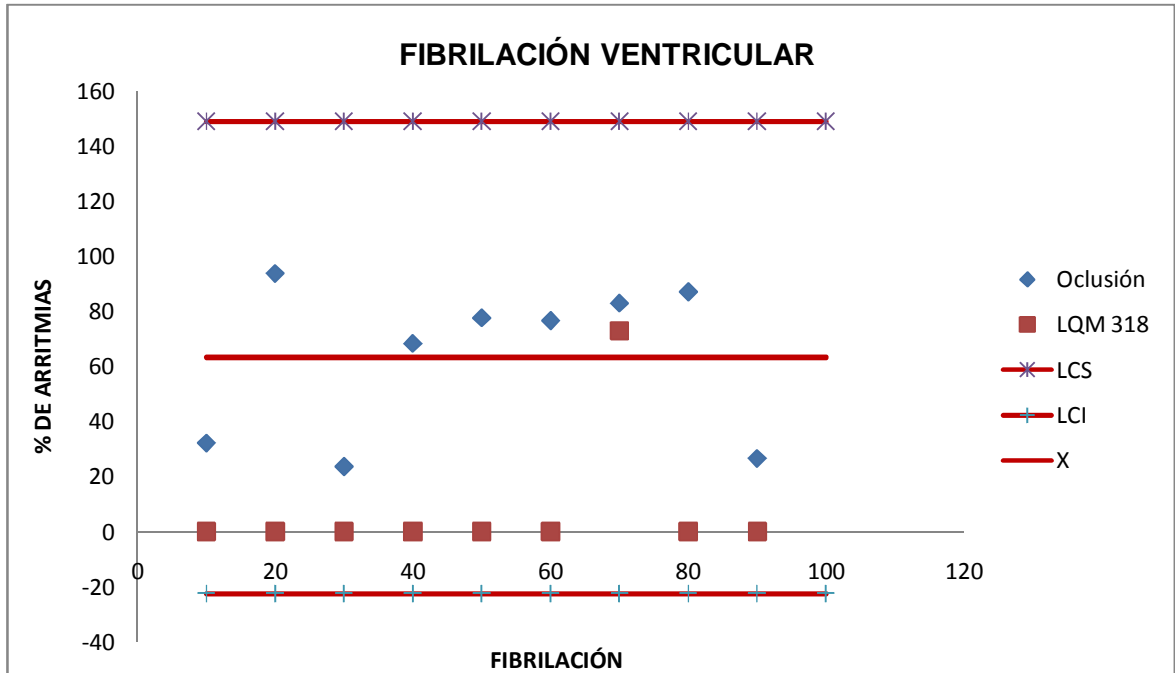
Gráfica 100. La carta control muestra que el compuesto LQM 318 presenta actividad farmacológica significativa para disminuir extrasístoles ventriculares esto se deduce por la poca dispersión que existe entre los datos.



Gráfica 101. La carta control muestra que el compuesto LQM 318 presenta actividad farmacológica significativa ya que no tiene dispersión y se encuentra dentro de los límites.

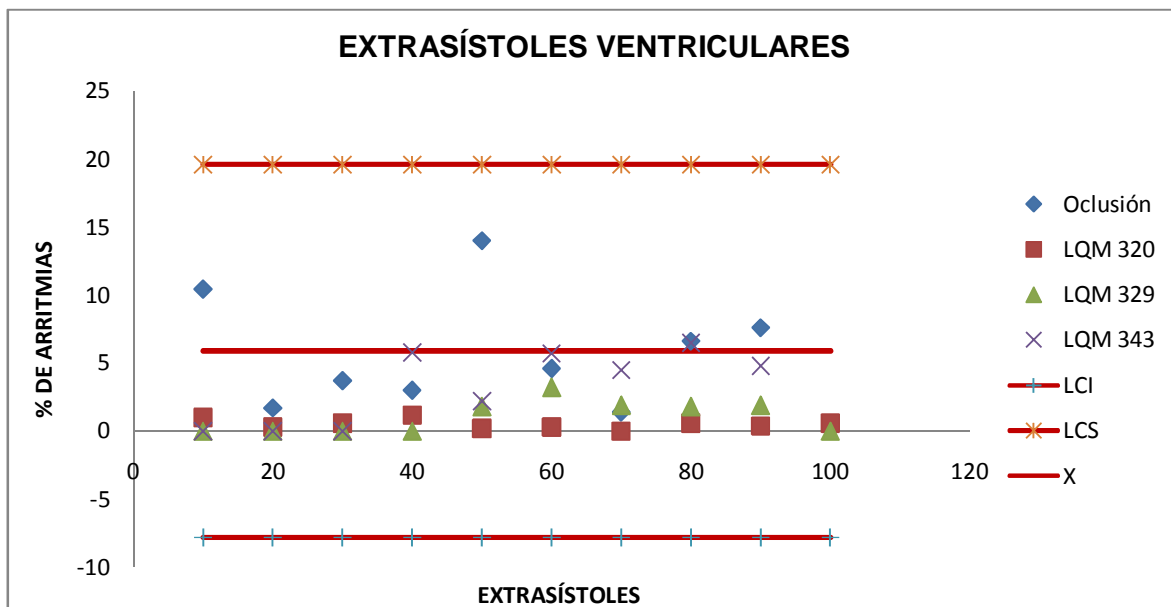


Gráfica 102. La carta control muestra que el compuesto LQM 318 presenta actividad farmacológica no significativa para disminuir la taquicardia ventricular esto se deduce por la dispersión que existe entre los datos y por que exceder los limites de aceptación.

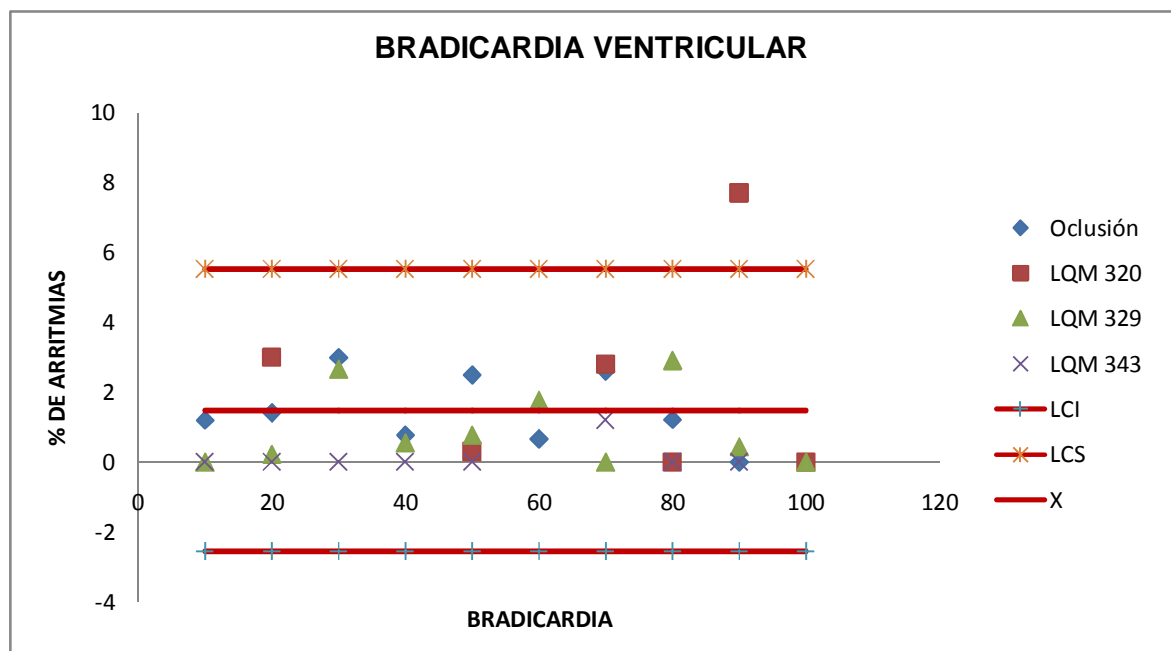


Gráfica 103. La carta control muestra que el compuesto LQM 318 presenta actividad farmacológica significativa para disminuir fibrilación ventricular esto se deduce por la poca dispersión que existe entre los datos.

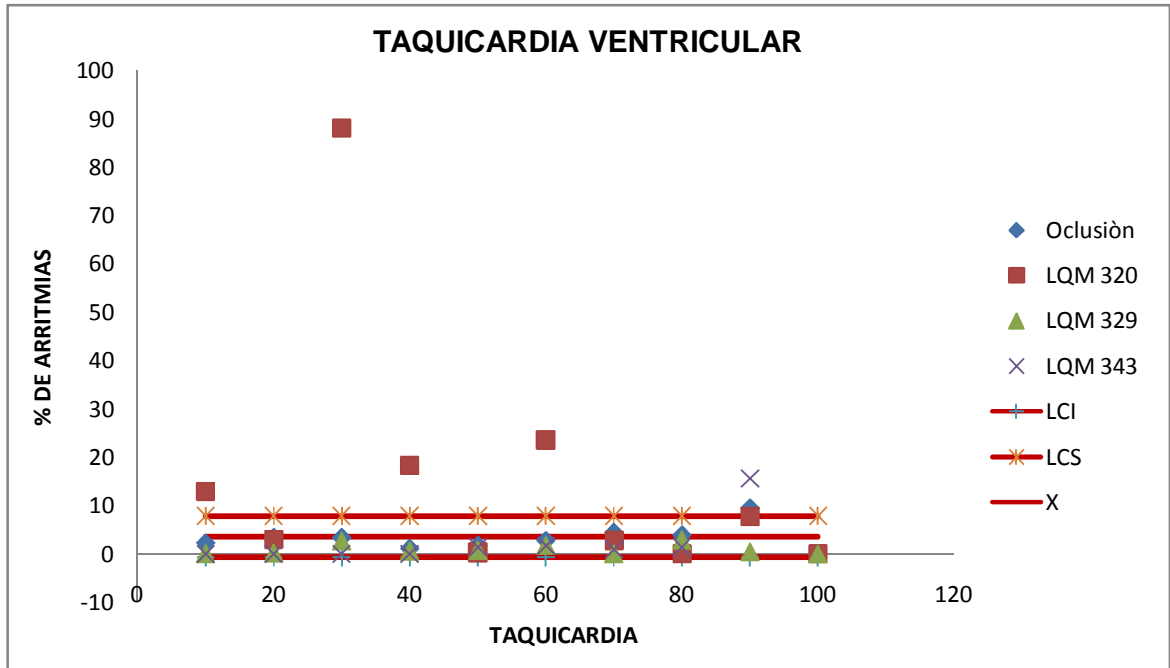
CARTAS DE CONTROL PARA COMPUESTOS DITIOMORFOLÍNICOS



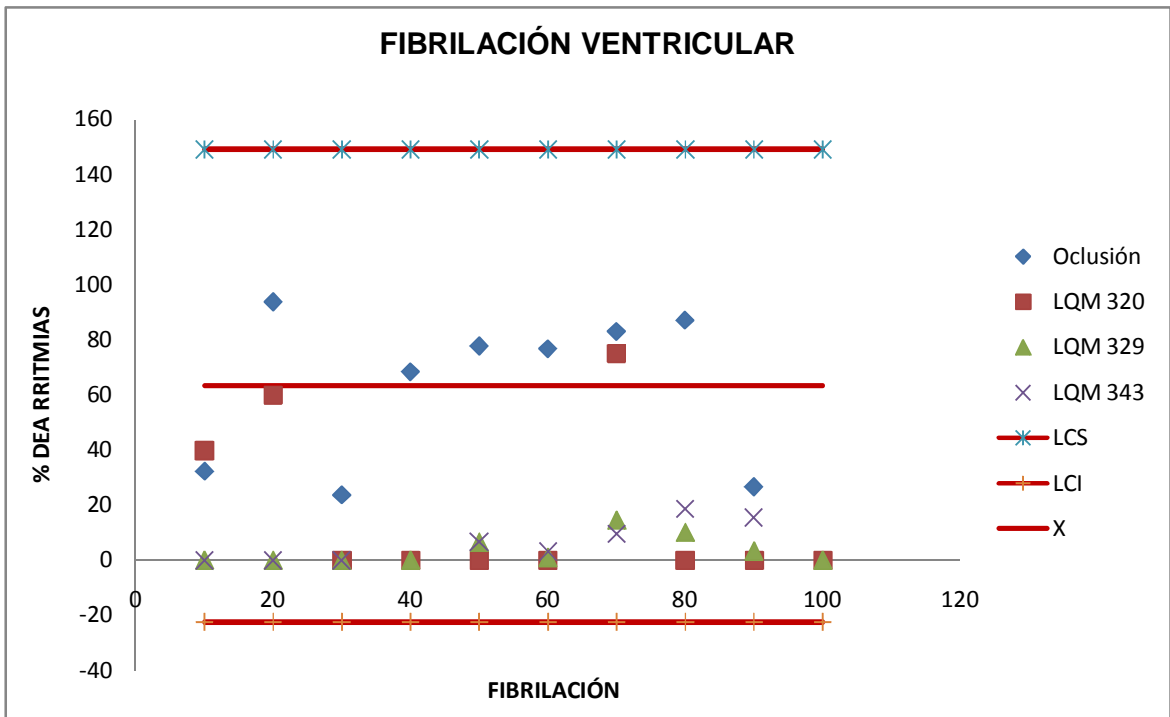
Gráfica 104. La carta control muestra que los compuestos LQM 320 y LQM 329 presentan actividad farmacológica significativa para disminuir extrasístoles ventriculares esto se deduce por la poca dispersión que existe entre los datos. Por otro lado el LQM 343 no muestra una tendencia uniforme y aumenta su dispersión por lo que su actividad farmacológica es poco significativa.



Gráfica 105. La carta control muestra que los compuestos LQM 320, LQM 329 y LQM 343 presentan actividad farmacológica no significativa para disminuir la bradicardia ventricular esto se deduce por la dispersión que existe entre los datos.



Gráfica 106. La carta control muestra que los compuestos LQM 329 y LQM 343 presentan actividad farmacológica significativa para disminuir taquicardia ventricular esto se deduce por la poca dispersión que existe entre los datos, por otro lado el compuesto LQM 320 excede los límites de tolerancia por lo que no presenta actividad farmacológica significativa.



Gráfica 107. La carta control muestra que los compuestos LQM 320, LQM 329 y LQM 343 presentan actividad farmacológica significativa para disminuir fibrilación ventricular esto se deduce por la poca dispersión que existe entre los datos.

MORTALIDAD

En la tabla 5 se representa la mortalidad en porcentaje de las ratas administradas con los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y LQM 308), Dimorfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 307, LQM 309, LQM 310, LQM 312, LQM 313, LQM 314, LQM 341, LQM 342 y LQM 353), Monotiomorfolínico (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, LQM 320, LQM 329 y LQM 343). En la tabla se observa que los compuestos con alto índice de mortalidad son los compuestos Ditiomorfolínicos (LQM 319, LQM 320 y LQM 343), Dimorfolínico (LQM 353) y Monomorfolínico (LQM 308).

Por otro lado aquellos que disminuyen la mortalidad de manera significativa son los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304), Dimorfolínicos (LQM 301, LQM 309, LQM 310, LQM 312 y LQM 341) y Monotiomorfolínicos (LQM 318). Siendo los Dimorfolínicos (LQM 302, LQM 307, LQM 313, LQM 314 y LQM 342) y Ditiomorfolínicos (LQM 329) los compuestos que no presentaron índice de mortalidad.

Tabla 5. Se representa la mortalidad en porcentaje de las ratas administradas con los compuestos LQM Monomorfolínicos, Dimorfolínicos, Monotiomorfolínicos y Ditiomorfolínicos.

Clasificación	Compuestos	Mortalidad
Monomorfolínico	LQM 304	20%
	LQM 308	40%
Dimorfolínico	LQM 301	20%
	LQM 302	0%
	LQM 307	0%
	LQM 309	18.75%
	LQM 310	20%
	LQM 312	20%
	LQM 313	0%
	LQM 314	0%
	LQM 341	20%

	LQM 342	0%
	LQM 353	60%
Monotimorfolínico	LQM 318	28.58%
Ditimorfolínico	LQM 319	40%
	LQM 320	33.30%
	LQM 329	0%
	LQM343	80%

Tabla 6. Se representan los resultados generales de los diferentes tipos de arritmias cardiacas, frecuencia cardiaca y mortalidad en cada uno de los compuestos evaluados.

MONOMORFOLÍNICOS						
Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular	Frecuencia cardiaca	Mortalidad
LQM 304	↓↓	↑	↑	↓↓	↑ y cte	20%
LQM 308	↓↓	↑	↑	↓↓	↑↑ y cte	40%
DIMORFOLÍNICOS						
Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular	Frecuencia cardiaca	Mortalidad
LQM 301	↓↓	↑	↑	↓↓	↑ y cte	20%
LQM 302	↓↓	↓	↓	↓↓	↑ y cte	0%
LQM 307	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓	0%
LQM 309	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑ y cte	18.75%
LQM 310	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓	20%
LQM 312	↓	↓	↓↓	↓↓	↓	20%
LQM 313	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑ y cte	0%
LQM 314	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓	0%
LQM 341	↓	↓	↑	↓↓	↑ y cte	20%
LQM 342	↓↓	↑	↑	↓↓	↑ y cte	0%
LQM 353	↓↓	↓	↓	↓↓	↓	60%
MONOTIMORFOLÍNICOS						
Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular	Frecuencia cardiaca	Mortalidad
LQM 318	↓↓	↑	↓↓	↓↓	↑ y cte	28.58%

DITIOMORFOLÍNICOS						
Compuesto	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia ventricular	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular	Frecuencia cardiaca	Mortalidad
LQM 319	↓	↑↑	↑	↓↓	↑ y cte	40%
LQM 320	↓↓	↑	↑↑	↓↓	↑ y cte	33.30%
LQM 329	↓↓	↓↓	↑	↓↓	↓	0%
LQM 343	↑	↓	↓	↓↓	↓ y cte	80%

- ↑ Aumento no significativo
- ↓ Disminución no significativa
- ↑↑ Aumento significativo
- ↓↓ Disminución significativa
- ↑ y cte Aumento no significativo y se mantiene constante

10. DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud realizó un estudio en 1998 donde afirmaba que la muerte súbita de origen cardíaco representa más del 90% de todos los casos de muerte y que el fallecimiento tan rápido e inesperado alcanza una importancia relevante no sólo porque es elevada la incidencia con que se presenta (350.000-400.000 eventos, según reportes de diferentes autores), sino además por el dramatismo que conlleva. De igual manera se sabe que el 80% de las arritmias ventriculares son malignas y que una vez que éstas se presentan, cerca del 80 a 90% de los casos no se recuperan. Dichos datos son de suma importancia ya que en la actualidad son un tema de mucho interés para fisiólogos, médicos y químicos ya que esto genera oportunidades para desarrollar nuevos fármacos que puedan disminuir la mortalidad de manera significativa. [4,8].

La importancia de investigaciones que implican la síntesis y el diseño de fármacos adecuados para el tratamiento de ésta y muchas problemáticas más, radica en el impulso a investigaciones para crear fármacos adecuados a las características físicas y culturales beneficiando a la población nacional y como consecuencia de la obtención de dichos fármacos con patente mexicana incrementar la economía del país.

Cuando se presenta la fibrilación ventricular el tejido cardíaco se daña y aun así conduce los impulsos eléctricos pero de una manera más lenta, de modo que esta diferencia en la velocidad de conducción puede causar lo que se conoce como un circuito de reentrada, uno de los posibles causantes de arritmias letales.

En el circuito de reentrada, el impulso eléctrico que sale de un nodo llega a un punto fibrótico en su camino que hace que el impulso regrese y estimule al mismo nodo que le dio origen, lo cual puede originar un mayor número de contracciones que en condiciones normales. Estas contracciones extremadamente rápidas y caóticas son las que conllevan a una muerte súbita cardíaca.

Cuando se presenta la taquicardia ventricular es igualmente grave, aunque el pronóstico tiende a ser menos letal. Una taquicardia ventricular y en especial una fibrilación ventricular impiden que el corazón bombee la sangre eficazmente, lo que

hace que el gasto cardíaco y la presión arterial caigan a niveles peligrosos, y puede provocar una mayor isquemia y un infarto más extenso.[10]. Los eventos isquémicos entonces precipitan arritmias ventriculares graves, taquicardia o fibrilación ventricular, que si no son tratados inmediatamente llevan a la muerte en pocos segundos o minutos.

Existen fármacos enfocados a combatir arritmias cardíacas con el fin de disminuir la mortalidad, en el mercado podemos encontrar aquellos como el bloqueador beta (clase II) y la amioradona (clase III). La amioradona es muy eficiente para pacientes con deterioro severo de la función cardíaca ya que presenta una mayor eficacia así como una incidencia menor de los efectos proarrítmicos que otros fármacos en circunstancias similares. Disminuye fibrilación ventricular y taquicardia ventricular. Las desventajas que tiene este fármaco son los serios efectos adversos como la hipotensión y bradicardia, los cuales se pueden prevenir con otros medicamentos adicionales como pueden ser fluidoterapia, vasopresores, agentes cronotrópicos o marcapasos temporal. [12]. Por eso es importante realizar nuevas investigaciones con el fin de encontrar fármacos antiarrítmicos con menos efectos adversos.

En la Unidad de posgrado de la FES- Cuautitlán se encuentra ubicado el Laboratorio de Química Medicinal en donde se sintetizan nuevos compuestos con actividad antiarrítmica. La región de la Changrolina que presenta esta actividad es la aromática por lo cual en el Laboratorio de Química Medicinal se trabajó sobre la sustitución de esta región quedando el fenol en algunos casos mono, di o hasta trisustituido.

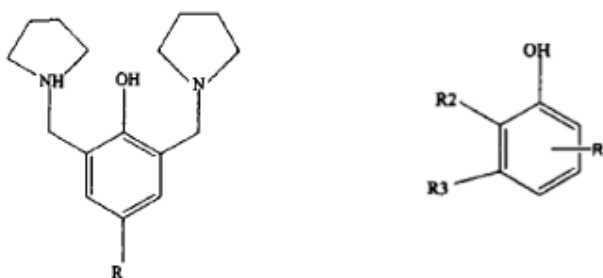


Figura 19. Estructura de la Changrolina. Sustituyentes R1, R2 y R3

Estos sustituyentes son los que le confieren a cada compuesto la actividad farmacológica. Dichos compuestos son probados en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio en donde se le realizan las pruebas farmacológicas necesarias para

comprobar qué efecto tienen sobre el sistema cardiovascular. Estos estudios son de gran importancia ya que se pretende proporcionar tratamientos mas adecuados en arritmias post- infarto miocárdico para los pacientes con este tipo de trastornos buscando así, una disminución de los efectos adversos y que sean más específicos, para mejorar la calidad de vida y economía de los mexicanos que padecen trastornos cardiacos.

Dado que la mayoría de los medicamentos utilizados como antiarrítmicos son transnacionales tienen un mayor costo, haciendo con esto difícil la situación para aquellas personas de bajos recursos. Por este motivo se espera que dichos compuestos estudiados puedan ser accesibles a toda la población mexicana.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y LQM 308), Dimorfolínicos (LQM 301, 302, 307, 309, 310, 312, 313, 314, 341, 342 y 353), Monotiomorfolínicos (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, 320, 329 y 343) utilizando un modelo experimental en el que se implantaron electrodos de plata subcutáneos a ratas Wistar y se les indujo arritmias cardiacas post-infarto miocárdico para posteriormente realizar un registro electrocardiográfico de 15 min. con ayuda de un equipo BIOPAC SYSTEMS y del software ACQ Acqknowledge que nos permitió evaluar el efecto de dichos compuestos, pues se ha demostrado que en los primeros 10 minutos tras la ligadura de una arteria coronaria, existe una propensión a arritmias ventriculares que desaparece después de 30 minutos y que reaparecen tras varias horas [3].

Las ventajas de utilizar esta metodología fueron la manipulación más fácil de los animales, además de que obtuvimos resultados más confiables, menos costosos y más seguros.

De acuerdo con los resultados obtenidos los animales que fueron tratados con los compuestos prueba disminuyeron las arritmias cardiacas inducidas, asimismo se identificaron compuestos que tuvieron un efecto farmacológico significativo determinado mediante un estudio estadístico aplicando la t- Student con un 95% de confianza y una $p \geq 0.05$, y realizando cartas de control para cada tipo de arritmia cardiaca visualizando así el efecto antiarrítmico de cada grupo de compuestos.

Los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y 308), presentaron efectividad significativa para extrasístoles ventriculares y fibrilación ventricular, teniendo así mismo un bajo índice de mortalidad y no presentaron efectos significativos para bradicardia y taquicardia ventricular. En cuanto a su estructura, lo único que los diferencia uno de otro es un terbutil en la posición cuatro del anillo fenólico, se piensa en este caso que la presencia de este radical pueda ser la causa de que el LQM 304 tenga un índice menor de mortalidad o bien influya de manera no significativa en el aumento de la frecuencia cardiaca a diferencia del LQM 308 el cual presenta un índice de mortalidad mayor y tiende a aumentar la frecuencia cardiaca significativamente.

En el caso de los compuestos Dimorfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 307, LQM 310, LQM 313, LQM 314, LQM 342 y LQM 353), en relación a extrasístoles ventriculares mostraron actividad farmacológica significativa, así mismo se presentó actividad semejante con el LQM 313 para bradicardia. En el caso de taquicardia ventricular los compuestos LQM 307, LQM 310, LQM 312, LQM 313 y LQM 314 mostraron un efecto significativo, así como lo presentaron todos en el caso de fibrilación ventricular, lo cual se reflejó en el índice de mortalidad ya que estos tienden a disminuirlo significativamente con excepción del LQM 353, el cual mostró un mayor índice de mortalidad además de controlar sólo extrasístoles ventriculares y fibrilación ventricular. Se sugiere que los efectos de este último pueden ser debidos al cloro ya que en eso difiere de las demás estructuras de este grupo de compuestos.

En cuanto a frecuencia cardiaca se refiere, el único que mostró un incremento elevado fue el LQM 309 y con respecto a las arritmias cardiacas éste no presenta un efecto significativo. Por lo que sería de gran interés investigar su estructura química con la finalidad de conocer los efectos adyacentes debidos a los sustituyentes que se presentan en ésta, puesto que no benefician al estudio de las arritmias.

El compuesto Monotiomorfolínico (LQM 318) tuvo actividad significativa en extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Disminuyó la frecuencia cardiaca y no tiene efecto significativo para bradicardia. El índice de mortalidad que presentó fue semejante al del compuesto LQM 304 del grupo Monomorfolínico y dado que presentaron similitud en un terbutil en la posición cuatro

del anillo fenólico en su estructura, se sugiere que dicha característica es la que proporciona la actividad semejante.

Dentro de los compuestos Ditiomorfolínicos aquellos que disminuyeron significativamente extrasístoles ventriculares y fibrilación ventricular son los LQM 320 y LQM 329. Por otro lado solo el LQM 329 resultó efectivo para bradicardia. Ninguno de estos compuestos tuvo efecto significativo para taquicardia ventricular. En cuanto a frecuencia cardiaca el LQM 329 y LQM 343 la disminuyeron, los LQM 319 y LQM 320 no presentaron actividad farmacológica sobre ésta. En relación al índice de mortalidad los compuestos Ditiomorfolínicos fueron los que tuvieron mayor índice de mortalidad a excepción del LQM 329.

En referencia al LQM 343 se sugiere que la actividad presentada pueda deberse a las moléculas de tiomorfolína ya que comparándola con la estructura del LQM 312 diferencian en las moléculas de tiomorfolína en lugar de morfolína que tiene este último. El LQM 312 presentó un menor índice de mortalidad y tuvo actividad farmacológica sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas. En el caso del LQM 319 se sugiere también que la presencia de dos moléculas de tiomorfolína sea lo que le este proporcionando el efecto indeseable, pues con el compuesto Monotiomorfolínico (LQM 318) el cual tiene sólo una molécula de tiomorfolína y un terbutilo sustituido en la posición 4 del anillo fenólico, presenta una actividad farmacológica significativa sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas y un índice de mortalidad bajo. La frecuencia cardiaca en ambos compuestos se comporta de igual forma.

Es importante mencionar que los compuestos Dimorfolínicos (LQM 301, LQM 302, LQM 307, LQM 310, LQM 313 y LQM 314) y Monotiomorfolínicos (LQM 318) son los que presentaron mayor actividad farmacológica sobre arritmias ventriculares. Y que los compuestos Monomorfolínico (LQM 308) y Dimorfolínico (LQM 309) incrementaron significativamente frecuencia cardiaca, pues conociendo el tipo de estructura química de estos, la cual es la que nos permite tener un efecto farmacológico, nos apoyará en la deducción de los grupos más efectivos para considerarlos en el diseño y síntesis de nuevos fármacos que reúnen las características específicas y mejoradas de un fármaco antiarrítmico.

11. CONCLUSIONES

- Se logró aprender la técnica de implantación de electrodos de plata subcutáneos en rata Wistar así como el manejo del equipo Biopac Systems y del software ACQ Acqknowledge para realizar el registro electrocardiográfico.
- Se adquirió el conocimiento sobre la técnica de inducción de arritmias cardiacas y con ayuda del software ACQ Acqknowledge así como el equipo Biopac Systems se realizaron las mediciones de los electrocardiogramas identificando los diferentes tipos de arritmias post- infarto miocárdico.
- Se registró el electrocardiograma de un grupo control, oclusión coronaria y oclusión coronaria más tratamiento del compuesto prueba determinando la frecuencia cardiaca de estos empleando para ello el equipo Biopac Systems así como el software ACQ Acqknowledge, mostrando un comportamiento variado en cada grupo.
- Se logró evaluar el efecto antiarrítmico de los compuestos Monomorfolínicos (LQM 304 y 308), Dimorfolínicos (LQM 301, 302, 307, 309, 310, 312, 313, 314, 341, 342 y 353), Monotiomorfolínico (LQM 318) y Ditiomorfolínicos (LQM 319, 320, 329 y 343) mediante el registro electrocardiográfico de los diferentes tipos de arritmias post- infarto miocárdico en los que actuaron.
- Se determinó que los compuestos con actividad farmacológica significativa sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas fueron los Dimorfolínicos (LQM 302, LQM 307, LQM 310, LQM 312, LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 353) y Monotiomorfolínico (LQM 318).
- Se obtuvo el índice de mortalidad de los animales con arritmias cardiacas inducidas más el tratamiento de los compuestos LQM probados. Determinando así que el compuesto Dimorfolínico LQM 353 y Ditiomorfolínico LQM 343 presentaron el índice de mortalidad más elevado. Y que los compuestos Dimorfolínicos LQM 301, LQM 302, LQM 307, LQM 309, LQM 310, LQM 312,

LQM 313, LQM 314, LQM 341 y LQM 342 disminuyen significativamente este índice.

- Se encontró que los compuestos Ditiomorfolínicos no tienen acción farmacológica significativa sobre los diferentes tipos de arritmias cardiacas, así mismo son los que presentaron un índice de mortalidad elevado a excepción del LQM 329.
- De acuerdo a la relación estructura actividad farmacológica de los compuestos Monomorfolínico (LQM 308) y Dimorfolínico (LQM 309) se encontró un aumento significativo en la frecuencia cardiaca, se piensa que el efecto es atribuible a la molécula de morfóina como sustituyente en el anillo fenólico.
- Se encontró mediante la comparación de estructuras que los compuestos sustituidos con el grupo funcional NO₂ en la región aromática cambian totalmente su efecto farmacológico sobre los diferentes tipos de arritmias al ser Dimorfolínico o Ditiomorfolínico.

12.COMENTARIO

Los resultados obtenidos son de gran importancia ya que esto nos permite continuar con el estudio sobre el mecanismo de acción y determinar si los compuestos son capaces de bloquear los canales de sodio, potasio y/o calcio en miocitos cardiacos aislados mediante técnicas convencionales como Patch Clamp. Así como realizar estudios para determinar los efectos adversos.

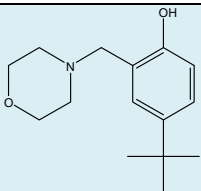
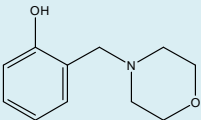
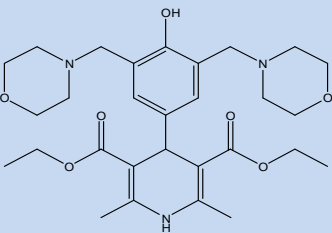
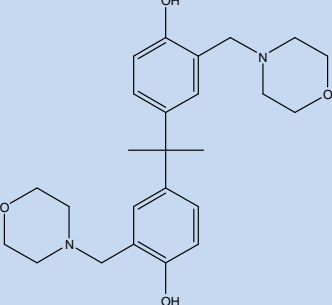
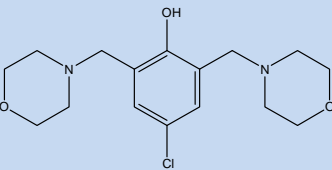
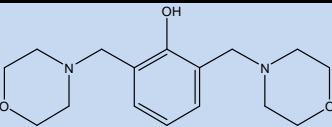
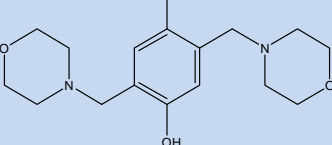
13.REFERENCIAS

1. Castellano. C., Pérez de Juan, M.A., et al. Electrocardiografía Clínica. 2a ed. Elsevier. Madrid, España. 2004, pp. 3-5, 9-11
2. Rosen MR, Wit AL, Hoffman BF. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. I. Celular electrophisiology of the mammlian heart. Am Heart J 1974; 88:380-385
3. Gadsby DC, Wit AL. Normal and abnormal electrophysiology of cardiac cell. En: Mendel MJ (ed.). Cardiac arrhythmias: Their mechanism, diagnosis and management. Philadelphia and Toronto: JB Lippincott co, 1980:55-82.
4. García Bolao, Ignacio. Introducción a la Electrocardiografía Clínica. Editorial Aries, 2002, pp. 5-28
5. Pionsey R. Electrocardiographic lead theory and lead systems. In: Liebman J, Pionsey R, Gillette PC, eds. Pediatric electrocardiographic Baltimore, London: Williams & Wilkins, 1982; 29-39
6. Stoelting Robert K, Dierdorf Sthephen F. Anestesia y enfermedades coexistentes; 4a ed. Elsevier. pág. 8-10
7. Stone JG, Hoar PF, Faltas AN, et al. Nitroprusside and mitral stenosis. Anesth Annalg 1980; 59:662-5
8. Kumar Vinay, Abbas Abul K., Fausto Nelson. (2005). "Robbins Patología estructural y funcional". 7a ed. Elsevier. Madrid. España.1517pp. pág:584
9. Harris AS: Delayed Development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circulation 1: 1318, 1950.
10. Janse MJ, Downer E: The effect of acute ischaemia on transmembrana potentials in the intact heart: relation to reentry mechanisms. In Kulbetus HE(ed): re-entrant arrhythmias. Lancaster. PA, MTP press, 1977. pp 195-209
11. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit: A new approach to the classifications of antiaarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Circulation 84:1831, 1991.
12. Furukawa T, Moroe K, Mayrovitz HN. et al: arrhythmogenic effects of graded coronary blood flow reductions superimposed on prior myocardial infarction in dogs. Circulation 84:368, 1991.
13. Surawics B: Ventricular fibrillations. J Am Coll Cardiol 51(Suppl B): 43, 1985.

14. Cameron JS, Myerburg RJ, Wong SS. et al: Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 2:481, 1983.
15. James TN: Neural variations and Pathologic changes in structure of the cardiac conduction system and their functional significance. *J Am Coll Cardiol* 5 (Suppl).71B, 1985.
16. Myerburg RJ, Bassett AL, Epstein K. et al: Electrophysiologic effect of Procainamide in acute and healed experimental ischemic injury of cat myocardium. *Cir Res* 50:386, 1982.
17. Bayés de Luna A, Coumel PH, Leclercq JF: Ambulatory Sudden Death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the Basis of data from 156 cases. *Am Heart J* 1989; 117:151-159.
18. Vassalle M: On the mechanisms underlying cardiac standstill: factors determining success or failure of escape pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 1981
19. Thibodeau Gary A., Patton Kevin T. *Estructura y función del cuerpo humano*. 13a ed. España: Elsevier, 2008. pp. 85, 302, 310, 312.
20. Bayés Genis A., Bayés de Luna A. *Insuficiencia cardíaca*. España: Amat, 2009. pp. 23.
21. Fácila Rubio Lorenzo. *Electrocardiografía en la práctica clínica* 2a ed. PUV, Universidad de Valencia, 2003. pp. 27-29.
22. Bayés de Luna Antoni, López-Sendón José, Attie Fause. et al. *Cardiología clínica*. Masson, España, 2003, pp. 21-22.
23. Netter Frank H. *Corazón*. Colección Netter de ilustraciones médicas. Tomo 5. Elsevier- Masson, Barcelona, España. 1993, pp. 48-49, 62-68.
24. Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital © Copyright 1996-2010. En línea: http://www.texasheartinstitute.org/HIC/anatomy_Esp/anato_sp.cfm. Consulta: julio 2010.
25. *Physiology and Behavior*. Brief communication. A reliable and inexpensive technique for recording heart rate in unrestrained unanesthetized rats. Dave McGinn and D.J. Albert. Vol. 18, pp 171-172. Pergamon Press and Brain Research Publ., 1977. USA.

14. ANEXOS

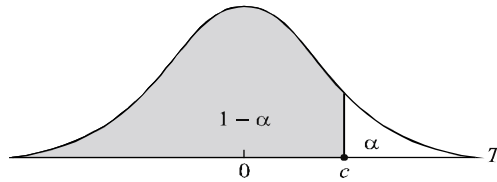
Anexo 1. Clasificación de los compuestos LQM evaluados de acuerdo a su estructura química

Clasificación	Clave del compuesto	Nombre Químico	Estructura Química
Monomorfolínico	LQM 304	4-tert-butil-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM 308	2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Dimorfolínico	LQM 301	4-(4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dietiléster del ácido dicarboxílico	
	LQM 302	4-(2-(4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM 307	4-cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM 309	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM 310	2,5-bis(morfolin-4-ilmetil)vencen-1,2-diol	

	LQM 312	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	
	LQM 313	4-metoxi-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM 314	4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-4-ilmetil)benzonitrilo	
	LQM 341	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-aminofenol	
	LQM 342	2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrurofenol	
	LQM 353	Cloruro de 4-amino-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol	
Monotiomorfolínico	LQM 318	4-tert-butil-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM 319	4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	

Ditiomorfolínico	LQM 320	4-(2-(4-hidroxi-3-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenil)propan-2-il)-2-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol	
	LQM 329	1,4-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-bencen-2,3-diol	
	LQM343	2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)-4-nitrofenol	

Anexo 2. Tabla de la distribución t-Student.



La tabla de áreas $1 - \alpha$ y valores $c = t_{1-\alpha, r}$, donde, $P[T \leq c] = 1 - \alpha$, y donde T tiene distribución t-Student con r grados de libertad.

	1 -							
r	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	0.975	0.99	0.995
1	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657
2	0.816	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925
3	0.765	0.978	1.250	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841
4	0.741	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604
5	0.727	0.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032
6	0.718	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707
7	0.711	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499
8	0.706	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355
9	0.703	0.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250
10	0.700	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169
11	0.697	0.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106
12	0.695	0.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055
13	0.694	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012
14	0.692	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977
15	0.691	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947
16	0.690	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921
17	0.689	0.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898
18	0.688	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878
19	0.688	0.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861
20	0.687	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845
21	0.686	0.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831
22	0.686	0.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819
23	0.685	0.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807
24	0.685	0.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797
25	0.684	0.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787
26	0.684	0.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779
27	0.684	0.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771
28	0.683	0.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763
29	0.683	0.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756
30	0.683	0.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750
40	0.681	0.851	1.050	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704
60	0.679	0.848	1.046	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660
120	0.677	0.845	1.041	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617
∞	0.674	0.842	1.036	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576



El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.

y la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Otorgan la presente **CONSTANCIA**

A: Lucia Mendoza Hernández, Sandybel Rodríguez Zárate y Genoveva Córdoba Romero, Jazmín Flores Monroy y Luisa Martínez Aguilar

Por su participación como PONENTES del trabajo titulado:
"DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LOS COMPUESTOS MORFOLÍNICOS, TIOMORFOLÍNICOS Y PIPERIDÍNICOS EN ARRITMIAS POST-INFARTO MIOCÁRDICO" en la XIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia y XVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica

Pachuca, Hgo. 23, 24 y 25 de septiembre, 2009

Dra. Beatriz Espinosa Franco
Presidenta de la Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia del CNQFBM, AC

DESS Rodolfo Cruz Rodríguez
Presidente de la Comisión de Educación del CNQFBM, AC

MSP Josefina Reynoso Vázquez
Coordinadora del Área Académica de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Dra. Inés Fuentes Noriega,
Presidenta del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, AC



El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.

y la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Otorgan la presente **CONSTANCIA**

a: Lucia Mendoza Hernández, Sandybel Rodríguez Zárate y Genoveva Córdoba Romero, Jazmín Flores Monroy y Luisa Martínez Aguilar

Por haber obtenido el TERCER LUGAR en la modalidad CARTEL con el trabajo titulado:
"DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LOS COMPUESTOS MORFOLÍNICOS, TIOMORFOLÍNICOS Y
PIPERIDÍNICOS EN ARRITMIAS POST-INFARTO MIOCÁRDICO" en la XIII Reunión Nacional de
Estudiantes de Farmacia y XVII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica

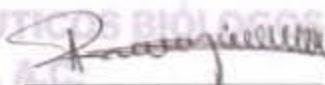
Pachuca, Hgo. 23, 24 y 25 de septiembre, 2009



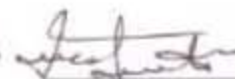
Dra. Beatriz Espinosa Franco
Presidenta de la Reunión Nacional
de Estudiantes de Farmacia del
CNQFBM, AC



DESS Rodolfo Cruz Rodríguez
Presidenta de la Comisión de
Educación del CNQFBM, AC

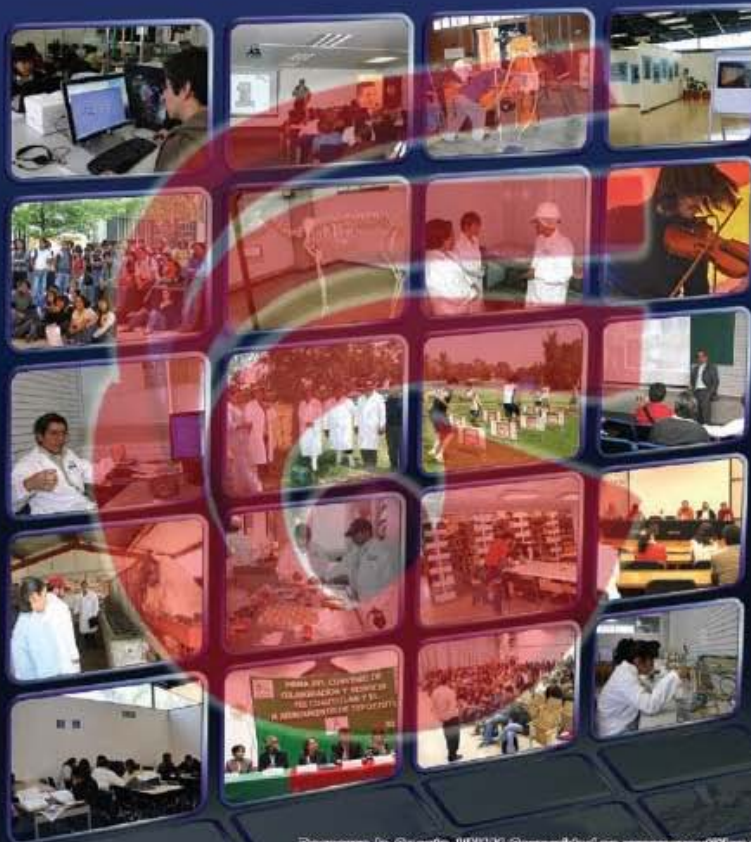


MSP Josefina Reynoso Vázquez
Coordinadora del Área Académica de
Farmacia de la Universidad Autónoma
del Estado de Hidalgo



Dra. Inés Fuentes Noriega
Presidenta del Colegio Nacional de
Químicos Farmacéuticos Biólogos
México, AC

Rinde la dra. Suemi Rodríguez Romo informe de labores 2005-2009



• El rector
 José Narro Robles
 hace un llamado
 a la unidad en la FESC

VIDA ACADÉMICA

• Ingeniería Agrícola celebra
 Tercer Foro de Granos Básicos

• Se gradúa como licenciado en
 Contaduría alumno con
 distrofia muscular

PARADIGMAS

• Investigadores de la FESC
 desarrollan medicamentos
 de avanzada contra
 padecimientos cardíacos

ESCENARIOS

• Ofrendas universitarias
 para preservar
 tradiciones mexicanas



La doctora Luisa Martínez Aguilar desarrolla fármacos para el tratamiento de la hipertensión

Investigadores de la FESC desarrollan medicamentos de avanzada contra padecimientos cardiacos

México enfrenta una paradoja del subdesarrollo: recientemente la UNICEF dio a conocer que un sector de la población infantil de nuestro país sufre condiciones de desnutrición similares a las del África subsahariana, al mismo tiempo, ya es del conocimiento público que México ocupa el segundo lugar mundial en problemas de obesidad.

De esta manera, enfermedades asociadas al sobrepeso o mala alimentación, como la diabetes o afecciones cardiovasculares, han aumentado entre la población y agudizado sus consecuencias, a tal grado que se encuentran entre las principales causas de muerte en adultos.

Por este motivo la farmacéutica y ciencia en general resultan de gran relevancia en el desarrollo y mejora de tratamientos que contribuyan a lidiar con estos problemas o inclusive a resolverlos. Aumentar el tiempo de vida y mejorar su calidad son uno de los objetivos históricos de la ciencia.

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM, la cátedra *Estudios funcionales y farmacológicos en la insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico e hipertensión arterial*, a cargo de la doctora Luisa Martínez Aguilar, encabeza la producción científica de alternativas contra dicho género de padecimientos.

Los trabajos de investigación de la cátedra se remontan a 1990, con la evaluación y estudios de farmacología cardiovascular; en su tesis doctoral la profesora Martínez Aguilar analizó los receptores que se desensibilizan después de un infarto, demostró que los antihipertensivos a dosis muy pequeñas protegen al corazón para no crecer y desarrollar insuficiencia cardíaca posterior a un infarto.

Su labor incorpora avances de otros investigadores de la FESC. A partir de la evaluación de algunos compuestos que el doctor Enrique Ángeles Anguiano ha sintetizado en su laboratorio –los cuales están en proceso de patente–, la doctora ha evaluado una serie de sustancias con actividad cardiovascular.

Se probaron aproximadamente 50 compuestos en un modelo de presión arterial invasiva en ratas –que tiene la ventaja de arrojar resultados observables rápidamente. Para depurar la información, se probaron en *rata hipertensa espontánea* –un modelo no invasivo en ratas con predisposición genética a la hipertensión, proporcionadas por el CINVESTAV–; como resultado quedaron 22 fármacos con actividad antihipertensiva muy importante.

Al comparar su desempeño con los medicamentos que se encuentran en el mercado, mostraron una mayor efec-



Con el modelo desarrollado se puede estudiar el corazón con un electrodo subcutáneo

tividad, por lo que el potencial de estos compuestos es significativo en lo comercial y científico. Un siguiente paso en la investigación será dilucidar el mecanismo de acción de estos compuestos, para lo cual se emplea el análisis de tejidos aislados, la aorta de rata hipertensa en este caso.

El trabajo histológico permite medir el crecimiento de la arteria –aumenta su grosor como consecuencia de la hipertensión– y observar de esta manera si los compuestos están actuando; se comprobó que estos últimos tienen un efecto vasodilatador –opuesto a la contracción ligada a la hipertensión.

La investigadora explicó en entrevista que los compuestos no actúan directamente sobre el sistema alfa 1 adrenérgico, el cual se expresa generalmente en la hipertensión arterial; a nivel hipotético pueden estar inhibiendo la angiotensina II, un péptido vasoconstrictor que rige la hipertensión y tiene mucha influencia sobre el sistema adrenérgico.

De comprobarse lo anterior “estamos obteniendo compuestos muy importantes para el tratamiento”, aseguró. Una consecuencia de gran relevancia es que, al haber sido producidos aquí, se probarían en población mexicana; “todos los fármacos que vienen del extranjero se prueban en población extranjera”, por lo que la variación genética puede restarles efectividad. Asimismo, los fármacos existentes implicarían un mayor costo, cercano al 50%.

Fármacos en gel

Otra línea de interés para la doctora Luisa Martínez consiste en la formulación farmacéutica: “es preocupante que un hipertenso deje el tratamiento, muchas veces porque las reacciones adversas al tratamiento son muchas, tan molestas que prefieren dejarlo”.

Señaló que de la totalidad de hipertensos, el 60% está tratado, de los cuales únicamente un 30% sigue la medicación de manera relativamente constante; los que verdaderamente llegan a cifras normales en el control de su afección constituyen un 6%. “Eso le cuesta mucho al gobierno”, afirmó, porque además de desperdiciar medicamento “se intensifica el riesgo de que sufran un infarto”.

Por esta razón es necesario trabajar en una formulación más óptima, para ello ha encontrado en el trabajo de la doctora Patricia Miranda Castro –sobre quitina y quitosán, labor que resultó en productos de patente– una opción interesante. Con la ayuda de un termogel desarrollado por la profesora Miranda Castro, el tratamiento se puede administrar gradualmente y de manera prolongada, sin dosis agresivas.

Farmacología integral

En cuanto al aumento en la incidencia de los cuadros cardiovasculares, aseguró que tiene una relación directa con la circulación cada vez más frecuente de compuestos tóxicos, por ejemplo el plomo, tanto en la alimentación cotidiana como en el medio ambiente.

El creciente fenómeno de la automedicación también genera combinaciones de medicamentos con resultados imprevistos, como la epinefrina con antigripales. Esto puede provocar una hipertensión y eventualmente un infarto en alguien que no tenía predisposición ni probabilidades de llegar a una afección cardíaca.

Una vez que la persona sufre un infarto y sobrevive “obviamente se daña una parte de su corazón” y éste no tendrá el mismo funcionamiento. “El que es hipertenso puede generar un infarto, al sufrir un infarto se puede generar insuficiencia”. Por lo tanto, una respuesta farmacéutica integral resulta de gran valor científico y económico.

Antes de llevar los compuestos a una etapa pre clínica -la prueba en pacientes sanos- es necesario hacer las pruebas y validaciones toxicológicas pertinentes -labor que ya ha iniciado la doctora Sandra Díaz Barriga. Finalmente, la fase clínica consistirá en la prueba con cuadros reales en pacientes hipertensos.

Los compuestos sintetizados por el doctor Angeles Anguiano son derivados de la changrolina; otros investigadores de la FESC han estudiado las posibles aplicaciones en sus respectivas líneas de investigación, con lo que se construye una retroalimentación continua.

Formación de jóvenes investigadores

La cátedra de la doctora Luisa Martínez Aguilar, como varias otras de la FESC, se caracteriza por recibir continuamente a nuevos alumnos en su proceso de servicio social o elaboración de tesis, ya sea de licenciatura o de posgrado. Durante este semestre, tres alumnas colaboradoras de su laboratorio fueron premiadas en la XIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia y XVIII Congreso de Educación Químico Farmacéutica Biológica.

Lucía Mendoza Hernández, Genoveva Córdoba Romero y Sandibel Rodríguez Zárate fueron las estudiantes galardonadas por la aplicación del modelo experimental, desarrollado por la profesora Martínez Aguilar, para colaborar en el análisis de los compuestos mencionados y sus efectos antihipertensivos.

El modelo consiste en poner electrodos subcutáneos en la cabeza de la rata para captar las señales del corazón; comprobaron que algunos de los compuestos además regulan la fatalidad de las arritmias post infarto, cada que éstas se disparaban su ritmo fue controlado, por este motivo resultan “francamente prometedores”, señaló la investigadora. Los posibles medicamentos resultantes actuarían de una manera integral sobre los padecimientos del corazón, un importante avance sin lugar a dudas.

La infraestructura ha permitido establecer cinco modelos distintos, cuyos recursos provienen de proyectos de cátedra PACIVE -mecanismo interno de la FESC en apoyo a su investigación-, dos PAPIME y un PAPIIT, en los que ha participado la doctora.

En colaboración con el doctor Martín Martínez, del Instituto Nacional de Cardiología, se buscará determinar si los compuestos anti arritmicos del trabajo premiado actúan sobre canales de calcio.

Las estudiantes que fueron reconocidas por la aplicación del modelo señalaron que fue una experiencia interesante el dar a conocer su trabajo fuera de la Universidad. Fue un reto enfrentarse a personas con larga trayectoria en la materia, sin embargo, esto facilitó las cosas puesto que entendían la propuesta y se interesaron mucho en su labor.

Calificaron el resultado como satisfactorio y gratificante. “Te causa mucha emoción el saber que realmente está dando frutos tu trabajo” y que tiene una importante aplicación. En el futuro inmediato buscan concretar la redacción de sus respectivas tesis, y consideran hacer de la investigación su proyecto de vida.

Alumnas reconocidas en el Congreso de QFB



Presencia femenina en la investigación

Por otro lado, es relevante el perfil femenino de la investigación ante una academia tradicionalmente ocupada por hombres; de los estudiantes que colaboran en el laboratorio de la profesora Luisa Martínez, actualmente hay 12 mujeres por tres hombres, situación que también engullece a su titular.

Agregó que es importante iniciar a los alumnos en la investigación en un proceso que va desde prácticamente una capacitación en habilidades de laboratorio en los primeros semestres de la carrera, hasta el planteamiento de problemas y resolución original de los mismos en el posgrado.

Esta labor de enseñanza debe impartir cada cosa en su debido momento y no atormentar a los estudiantes más noveles con cuestionamientos que técnicamente no pueden resolver y que competen más a un estudiante de maestría o doctorado, consideró la investigadora. “Uno los lleva de la mano, pero ellos hacen todo”.

Los resultados obtenidos no se explicarían sin el diálogo e invitación entre investigadores, sin la colaboración profesor-alumno y sin la vinculación entre distintas disciplinas facilitada por el diseño académico que tiene la FES Cuautitlán/César Alberto Saldaña ©



La Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.
Otorga el presente

Reconocimiento

a: Córdoba Romero Geneveva, Rodríguez Zárate Sandybel, Aguilar Tovar Juan Raúl,
Angeles Anguiano Enrique, Martínez Aguilar Luisa

Por la presentación del trabajo libre titulado:

**Efecto antiarrítmico de los compuestos morfínicos, tiomorfolínicos y piperídínicos
en ratas con infarto miocárdico**

En el XLIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas
Celebrado del 3 al 6 de octubre de 2010,
en la Ciudad de Puerto Vallarta Jalisco, México.


Dr. Vicente Jesús Hernández Abad
Presidente





M.A.S.S. Cynthia Espinosa Contreras
Directora de Ciencias y Tecnología