



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“Cuantificación de Óxido Nítrico en arterias de aorta de ratas
Wistar hembra con Infarto Miocárdico en fase aguda y crónica”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

Mariana Castelán García

ASESORA:

Dra. Jazmín Flores Monroy

COASESOR:

M. en C. Diana Ramírez Hernández

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

Cuantificación de Óxido Nítrico en arterias de aorta de ratas Wistar hembra con Infarto Miocárdico en fase aguda y crónica.

Que presenta la pasante: **Mariana Castelán García**

Con número de cuenta: **310093451** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Abril de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
SECRETARIO	Dra. Jazmín Flores Monroy	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Alejandro Gutiérrez García	
2do. SUPLENTE	M. en C. Diego Lezama Martínez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS

Gracias a los proyectos de la Universidad Nacional Autónoma de México y a los proyectos de la FES Cuautitlán por el apoyo económico para llevar a cabo esta tesis. PAPIIT IN213318, PAPIIT IA205119, PIAPIME ID 2.17.02.18, PIAPI 1828 FES y CONACYT-AI-5-8958

DEDICATORIA

A mis padres Yolanda y Juan por ayudarme a terminar con mis estudios, cuidarme, amarme y educarme durante toda mi vida, porque sin su apoyo incondicional, tanto moral como económico, yo no lo hubiera podido lograr, esta tesis refleja mi trabajo y todo el esfuerzo de ustedes. A mis hermanos Fátima, Fausto y Montse, mis compañeros de vida, a los cuales quiero mucho con los que he compartido alegrías, tristezas, juegos, pláticas y aprendizajes. A mi familia por ayudarles a mis padres a cuidar de mis hermanos y de mí.

A mis inseparables amigos del CCH “Los Faustos”, porque pasamos aventuras inolvidables con ustedes me he divertido como nunca. A mis amigos de la Universidad, Janet tú fuiste mi guía de cómo ser una buena estudiante, Yass por tu amistad constante, Lucy, Jorge, Oscar, Nicolás, por hacerme más aguantable la carrera. A mi amiga Ale, por ser una persona tan generosa.

A los químicos del laboratorio donde realice el servicio social, Rosi, Jesús, mis amigos Sergio y Beto, gracias por darme conocimientos que fortalecieron mi educación académica. A cada profesor que compartió sus conocimientos y tiempo conmigo.

A la Doctora Jazmín que me dio la oportunidad de realizar esta tesis, permitiéndome terminar esta primera etapa de mi vida, por la gran paciencia que me tuvo, por darle seguimiento a cada actividad que realizaba. A la Doctora Luisa que está llena de sabiduría y me permitió formar parte del laboratorio de Farmacología del Miocardio. A mi coasesora y compañera Diana que siempre estuvo dispuesta para aclarar mis dudas y mostrarme todas las técnicas necesarias para realizar este proyecto. A todos los del laboratorio que me dieron algunos tips y me dieron la mano para hacer este trabajo más sencillo.

A mi novio Dani, que le toco conocerme un poquito antes del inicio de este proyecto, ahora conoces mis anhelos e inquietudes y los comprendes, gracias por hacerme feliz.

ÍNDICE

	PÁGINA
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ABREVIATURAS.....	ix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. INFARTO AL MIOCARDIO	3
2.1 El Corazón	3
2.2 Definición de Infarto al Miocardio	4
2.3 Causas	5
2.4 Diagnóstico	10
2.4.1. Clínico.....	10
2.4.2. Lectura de un electrocardiograma.....	11
2.4.3. Biomarcadores séricos de necrosis de miocardio.....	13
2.4.4. Otras determinaciones.....	14
2.5 Tratamiento farmacológico	15
2.6 Incidencia en hombres y mujeres	24
2.7 Consecuencias y complicaciones del Infarto al Miocardio	25
3. INFLUENCIA DE LAS HORMONAS ESTRADIOL Y PROGESTERONA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	27
3.1 Diferencias sexuales en las enfermedades cardiovasculares	27
3.2 Estradiol	28
3.3 Progesterona	34
3.4 Estradiol con progesterona	38
4. ÓXIDO NÍTRICO	39
4.1 Definición	39
4.2 Efectos sistémicos	46
4.3 Efectos vasculares	49
5. JUSTIFICACIÓN	56
6. HIPÓTESIS	56

7. OBJETIVOS	56
7.1 Objetivo general	56
7.2 Objetivos particulares	57
7.2.1. Realizar ovariectomía bilateral y permitir la evolución de la cirugía durante 5 semanas, para los grupos OVX.	57
7.2.2. Inducir infarto miocárdico en rata Wistar hembra en la fase de proestro/estro y con previa ovariectomía mediante la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda.	57
7.2.3. Obtener los parámetros hemodinámicos de todos los grupos experimentales.....	57
7.2.4. Obtener las aortas torácicas de las ratas control, con 48 h y 2 sem de oclusión coronaria.	57
7.2.5. Cuantificar los nitritos, producto de NO, mediante espectrofotometría en las muestras de aorta torácica en todos los grupos experimentales.....	57
7.2.6. Medir el área de infarto de todos los grupos experimentales mediante planimetría....	57
7.2.7. Realizar la determinación del índice de hipertrofia cardiaca en todos los grupos experimentales.....	57
8. MATERIAL Y MÉTODOS	57
8.1 Grupos experimentales	57
8.2 Ovariectomía	58
8.3 Frotis vaginal	58
8.4 Inducción del Infarto Miocárdico	58
8.5 Cateterismo cardiaco	59
8.6 Determinación del área infartada	59
8.7 Determinación de la hipertrofia cardiaca	60
8.8 Cuantificación de Óxido nítrico por la reacción de Griess	60
8.9 Análisis estadístico	61
9. RESULTADOS	62
10. DISCUSIÓN	69
11. CONCLUSIÓN	74
12. REFERENCIAS	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Fisiopatología del síndrome coronario agudo.	5
Figura 2	Diagrama esquemático de la secuencia hipotética de interacciones celulares en la aterosclerosis.	7
Figura 3	(A) Pieza macroscópica de la aorta abdominal mostrando las estrías grasas. (B) Imagen microscópica mostrando las estrías grasas.	8
Figura 4	Placa aterosclerótica vulnerable y estable.	9
Figura 5	Clasificación del síndrome coronario agudo.	11
Figura 6	Medicamentos recibidos en las primeras 24 horas de Infarto al Miocardio.	16
Figura 7	Estructura química del 17 β -estradiol.	28
Figura 8	Los efectos a largo plazo de los estrógenos pueden estar mediados por ER α y ER β a través de la alteración de la expresión génica y la síntesis de proteínas, mientras que el rápido efecto noongénico de los estrógenos puede implicar calcio mediado por la activación de óxido nítrico sintasa endotelial.	30
Figura 9	Señalizadores intermedios entre el RE y la maquinaria transcripcional.	31
Figura 10	Mecanismos responsables de la vasodilatación y la protección cardiovascular y renal mediada por estrógenos.	33
Figura 11	Fórmula química estructural de la molécula de progesterona.	35
Figura 12	Reacciones biológicas del óxido nítrico. El óxido nítrico de radicales libres (NO \cdot) puede reaccionar con muchos componentes dentro de la vasculatura que afectan su biodisponibilidad.	40

Figura 13	Sitios específicos de acoplamiento de la L-arginina (L-Arg), la Calmodulina (CAM) y otras coenzimas.	41
Figura 14	Síntesis del NO.	42
Figura 15	Generación de óxido nítrico.	43
Figura 16	Mecanismos implicados en las acciones proapoptóticas antiapoptóticas del óxido nítrico.	47
Figura 17	Funciones celulares generales del NO.	48
Figura 18	Mecanismo de acción del óxido nítrico en los cardiomiocitos.	51
Figura 19	Diagrama que ilustra las interconexiones entre el óxido nítrico, sistema renina-angiotensina II-aldosterona y sistema de calicreína-cinina-bradiquinina.	53
Figura 20	Representación esquemática de la fisiopatología de la interacción entre la Ang II y el NO.	55
Figura 21	Reacción de Griess.	61
Figura 22	Gráfica del porcentaje de área de infarto en rata Wistar hembra ovariectomizada (ovx) o en las etapas de proestro, estro después de 48 horas y 2 semanas de la oclusión coronaria.	63
Figura 23	Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica a diferentes tiempos de infarto, para los grupos OVX, Estro y Proestro.	65
Figura 24	Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica en los lotes OVX a diferentes tiempos de infarto.	66
Figura 25	Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica en los grupos en fase. Proestro a diferentes tiempos de infarto.	67

Figura 26	Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica en los grupos en fase Estro a diferentes tiempos de infarto.	68
------------------	--	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Localización del infarto agudo de miocardio según las alteraciones en el ECG.	12
Tabla 2	Características principales de las isoformas de la enzima NOS.	45
Tabla 3	Parámetros hemodinámicos PAS, PAD, FC, PSVI, PDVI, +dp/dt, -dp/dt de rata Wistar hembra para todos los grupos experimentales.	62
Tabla 4	Índice de hipertrofia de ventrículo izquierdo y derecho de rata Wistar hembra ovariectomizada (Ovx) o en las etapas de proestro, estro después de 48 horas y 2 semanas de la oclusión coronaria y sus respectivos controles (Sham).	64

ABREVIATURAS

Ach	Acetilcolina
ADP	Adenosina Difosfato
ANP	Proteína Natriurética A
Akt	protein cinasa B
AMPC	Adenosín Monofosfato cíclico
Arg	Arginina
ASA	Aspirina
AT₁	Receptor de angiotensina II tipo 1
AV	Auriculoventricular
BAV	Bloqueo Auriculo Ventricular
BBA	Bloqueadores β -adrenérgicos
BCC	Bloqueadores de canales de calcio
BH₄	6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina
BNIP3	proteína 3 que interactúa con Bcl-2 / adenovirus E1B 19
BRA	Bloqueadores del receptor de angiotensina
CaM	Calmodulina
CHD	Enfermedad Coronaria
CMLV	Células Musculares Lisas Vasculares
COX-1	Ciclooxigenasa 1
CPK	Creatin Fosfo Cinasa
c-Src	proteína tirosina quinasa
eNOS	Óxido Nítrico Sintasa endotelial
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EDRF	Factor de Relajación Derivado del Endotelio
EGFR	Factor de Crecimiento Epidérmico

EREs	Elementos de Respuesta Estrogénica
ERK	Cinasas reguladas por señales extracelulares
ERα	Receptor de Estrógenos α
ERβ	Receptor de Estrógenos β
E2	17- β estradiol
FC	Frecuencia Cardíaca
FE	Fracción de Eyección
GCs	Guanilato Ciclasa soluble
Gi	Proteína fijadora de nucleótido de Guanina inhibitoria
GMPc	Monofosfato de Guanosina cíclico
GPER	Receptor de Estrógenos acoplado a Proteína G
GP IIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
GSK-3β	Glucógeno Sintasa Cinasa 3 beta
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
HIF-1a	Factor Inducible de Hipoxia
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glucaril-coenzima A
HNF	Heparina No Fraccionada
HT	Terapia Hormonal
HTA	Hipertensión Arterial
HUVEC	Células Endoteliales de la Vena de Cordón Umbilical Humano
H9c2	Línea celular de mioblastos
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IM	Infarto de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
ICP	Intervención Coronaria Percutánea
IGFBP3	Proteína 3 de unión al Factor de Crecimiento Parecido a la Insulina

IL	Interleucina
IM	Infarto al Miocardio
iNOS	Óxido Nítrico Sintasa inducible
IP₃R	Receptor de Inositol Trifosfato
JNK	Cinasas c-Jun N-terminal
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
MAPK	Proteína Cinasa activada por mitógeno
MCP-1	Proteína Quimioatrayente de Monocitos
mER	Receptores de Estrógenos de membrana
MPA	Acetato de Medroxiprogesterona
mPRs	Receptores de Progesterona de membrana
mtNOS	Óxido Nítrico Sintasa mitocondrial
NaCl	Cloruro de sodio
NADPH	Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido Fosfato Reducido
NF-AT	Factor Nuclear de células T Activadas
NF-κB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
nNOS	Óxido Nítrico Sintasa neuronal
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintasa
NO₃⁻	Nitrato
NO₂⁻	Nitrito
nPR	Receptor nuclear de Progesterona
NSTEMI	Infarto de Miocardio Sin Elevación del segmento ST
ONOO⁻	Peroxinitritos
O₂⁻	Superóxido
PAS	Presión Arterial Sistólica
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
Pg	Progesterona

PGI₂	Prostaglandina 2
PI3K	Fosfatidilinositol-3-Cinasa
PKA	Proteína Cinasa A
PKC	Proteína Cinasa C
PKG	Proteínas Cinasas dependientes de Monofosfato de Guanosina cíclico
PR	Receptor de Progesterona
P2Y₁₂	Receptor de Adenosina Difosfato
p38	Proteína 38
p53	Proteína 53
REs	Receptores de Estrógenos
RL	Radical Libre
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SERM	Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos
SOD	Superóxido Dismutasa
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SREBP	Elemento Regulador del Esterol Hepático
ST	Segmento ST
STEMI	Infarto de Miocardio con Elevación del segmento ST
TG	Triglicéridos
TNF	Factor de Necrosis Tisular
TRH	Terapia de Reemplazo Hormonal
VD	Ventrículo Derecho
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
VI	Ventrículo Izquierdo
WHI	Iniciativa de Salud de la Mujer
WISE	Estudio de Evaluación del Síndrome de Isquemia en Mujeres

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la población a nivel mundial y en México, como consecuencia del sobrepeso y la obesidad principalmente, siendo la tasa de mortalidad por infarto agudo al miocardio la más alta (Coll y col., 2016). La incidencia de enfermedades coronarias suelen ser menores en las mujeres premenopáusicas que en los hombres; sin embargo, después de la menopausia aumentan a niveles similares o más altos que los hombres de la misma edad, atribuyéndose este fenómeno cardioprotector a los estrógenos (Hernández, 2015).

El Infarto Agudo de Miocardio (IAM) es la necrosis de las células del miocardio como consecuencia de una isquemia prolongada, producida por la reducción súbita de la irrigación sanguínea coronaria, que compromete una o más zonas del miocardio. Las complicaciones que se pueden dar en la fase aguda del Infarto de Miocardio (IM) son fundamentalmente arritmias cardíacas (producidas por el desequilibrio iónico transmembrana que produce la isquemia) (Coll y col., 2016). Tras la necrosis se produce la eliminación del tejido necrótico, la organización y cicatrización del infarto (Intengan y Schiffrin, 2000).

El estradiol y la progesterona son hormonas pertenecientes al grupo de los esteroides femeninos, cuyos receptores se localizan en todas las capas que recubren los vasos sanguíneos. Los mecanismos cardioprotectores del estrógeno se generan cuando actúan sobre sus receptores $ER\alpha$, $ER\beta$ y GPER generando la reducción de síntesis y actividad de NADPH oxidasa, aumentando la síntesis de Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS) y la expresión de superóxido dismutasa (SOD), disminuyendo así el superóxido, al estrés oxidativo y aumentando la biodisponibilidad de NO (Óxido Nítrico) (Yang y Reckelhoff, 2011).

Las funciones protectoras de la progesterona en el sistema cardiovascular son relevantes, pero no tan bien caracterizadas como los efectos de los estrógenos (Piro y col., 2010). Los Receptores nucleares de progesterona (nPR) como los receptores de progesterona de

membrana (mPRs) activan rápido las vías del segundo mensajero en las células vasculares del endotelio y del músculo liso, dando como resultado alteraciones en la actividad endotelial de eNOS y afluencia de calcio, que se traduce en una mayor síntesis de NO (Simoncini y col., 2003). Se ha mostrado que la progesterona tiene efectos vasodilatadores sinérgicos cuando se añade a los estrógenos (Pang y Thomas, 2017).

Recientes estudios demuestran que muchas acciones de la progesterona y el estradiol son a través de un mecanismo mediado por NO y que una modulación diferencial de la expresión y/o actividad de las isoformas de NOS está relacionada con las diferencias de sexo, observadas en la liberación de NO (Xue y col., 2007). El NO a nivel vascular actúa como un factor vasodilatador que participa en la regulación del tono vascular y contrarresta la vasoconstricción, inhibe la adhesión al endotelio de las células sanguíneas y el crecimiento de células musculares lisas vasculares (CMLV), también disminuye la permeabilidad del endotelio (Hernández, 2015).

Este proyecto tiene por objeto conocer los efectos del estradiol y la progesterona que tienen en el Infarto al Miocardio en la fase aguda y crónica, utilizando el modelo de infarto experimental en rata Wistar hembra en la etapa proestro y estro del ciclo estral, esperando que se promueva cardioprotección cuando se incrementa la concentración NO.

2. INFARTO AL MIOCARDIO

2.1 El Corazón

El aparato cardiovascular o aparato circulatorio, está formado por el corazón, que es un dispositivo muscular de bombeo y por un sistema cerrado de vasos llamados arterias, venas y capilares (Lépori, 2006).

La sangre es bombeada por el corazón a través de este circuito cerrado, pasando una y otra vez por los distintos órganos del cuerpo. El circuito arteriovenoso que la sangre recorre por el organismo comienza en el ventrículo izquierdo del corazón. A partir de allí, a través de la arteria aorta, sigue su trayecto hacia todos los vasos arteriales del organismo con el fin de irrigar a todos los órganos. Luego de pasar por los capilares sanguíneos, la sangre circula hacia el sistema venoso para así desembocar en la aurícula derecha por medio de las venas cava superior e inferior. Desde la aurícula derecha, la sangre pasa al ventrículo derecho para arribar a la arteria pulmonar y continuar con el circuito pulmonar, terminando nuevamente en el ventrículo izquierdo y recomenzando el ciclo (Lépori, 2006).

El corazón humano es un órgano conformado por tejido muscular; posee cuatro cavidades, las aurículas y los ventrículos, su forma y tamaño son similares al puño cerrado de una persona. Se sitúa en la región media del tórax, inmediatamente detrás del cuerpo del esternón, entre los puntos de unión de la segunda a la sexta costilla (Lépori, 2006).

La fuerza de contracción está determinada por el músculo del corazón, el miocardio. Las paredes auriculares son delgadas. La mayor presión generada por el ventrículo izquierdo, respecto al derecho, se relaciona con el mayor grosor de sus paredes. El interior del corazón está tapizado por una delgada capa de células denominada endocardio, que es similar al endotelio de los vasos sanguíneos. La superficie externa del miocardio está cubierta por el epicardio, que consiste en una capa de células mesoteliales. El corazón, en su conjunto, se halla envuelto por el pericardio, una delgada lámina o saco fibroso que controla el aumento

excesivo del tamaño cardíaco. El espacio pericárdico contiene el líquido intersticial, que actúa como lubricante (Aaronson y col., 2001).

Las arterias coronarias derecha e izquierda abastecen de oxígeno al miocardio durante la diástole. La arteria coronaria izquierda tiene dos ramas importantes, la arteria circunfleja y la arteria interventricular anterior o descendente anterior. Esta última se encarga de irrigar la parte anterior del ventrículo izquierdo, la porción anterior del ventrículo derecho y los dos tercios anteriores del tabique interventricular. La arteria circunfleja, por su parte, irriga la pared lateral del ventrículo izquierdo. La arteria coronaria derecha, cuyas ramas más importantes son la descendente posterior y la marginal, se ocupa de proveer sangre al resto del ventrículo derecho y a la región postero-septal del ventrículo izquierdo, incluido el tercio posterior del tabique interventricular (Lépori, 2001).

2.2 Definición de Infarto al Miocardio

El concepto de SCA (Síndrome coronario agudo) engloba un grupo de entidades que presentan en común la ruptura o erosión de una placa de ateroma en las arterias coronarias (Fernández y col, 2017). El Infarto al Miocardio es una enfermedad cardiovascular definida como la necrosis de un grupo de tejidos miocárdicos a consecuencia de la falta de aporte de oxígeno y nutrientes por insuficiente riego sanguíneo coronario de la arteria comprometida isquémica durante un tiempo prolongado (30 minutos). Un tejido necrótico es completamente inactivo, no es capaz de despolarizarse ni repolarizarse (es eléctricamente neutro) (Vélez, 2009).

Por lo general, el infarto de miocardio es causado por la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica. En este punto se activan las plaquetas y el sistema de coagulación, y rápidamente se puede formar un trombo, lo que compromete aún más la luz vascular (*Figura 1*) (Lépori y Cohen, 2001).

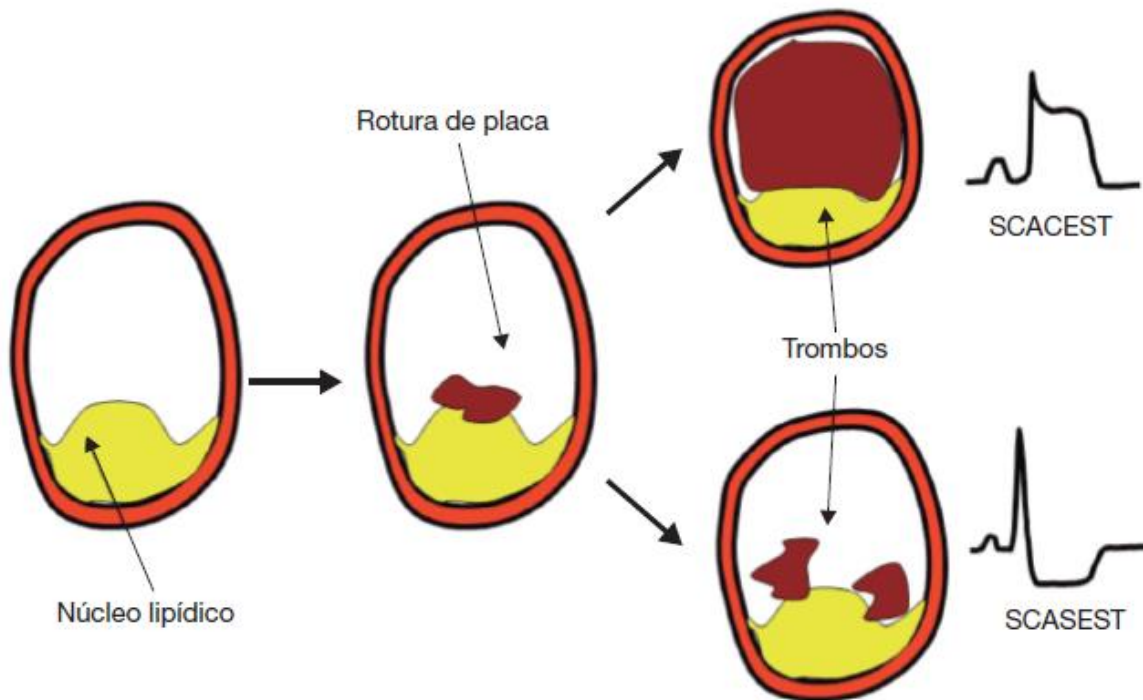


Figura 1. Fisiopatología del síndrome coronario agudo. SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del Segmento ST; SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST. Fuente: Fernández, E. y col. (2017). Lo esencial en... Tratamiento inicial prehospitalario del infarto agudo de miocardio. FMC, 24(1), 31-37

2.3 Causas

La generación de un IAM comienza con una disfunción endotelial, donde existe desequilibrio en la producción y liberación de agentes vasodilatadores antiterogénicos como el óxido nítrico y bradicinina respecto de los vasoconstrictores aterogénicos como endotelina I y angiotensina II, mayor síntesis de especies reactivas de oxígeno y expresión de moléculas de adhesión, lo cual provoca eventualmente vasoespasmo, inflamación en la pared arterial y engrosamiento de la íntima (Sabán, 2012).

El endotelio dañado con estrés oxidativo induce la producción local de citosinas haciendo que la superficie se vuelva adherente por incremento en la producción de moléculas de adhesión de leucocitos y liberación de factores de crecimiento, aumento de la permeabilidad endotelial, se empieza a acumular en la zona dañada monocitos, plaquetas y LDL (Lipoproteínas de baja densidad), con su consiguiente ruptura o lesión, produciendo

turbulencia en el flujo sanguíneo que incrementa el daño endotelial, creándose así un círculo vicioso (Gambini, 2008).

En la segunda etapa se produce una internalización de las LDL a nivel de la íntima lesionada, el incremento de llegada del LDL produce un engrosamiento del interior de la pared del vaso que sirve de mecanismo de defensa, reforzando estos lugares para que la arteria no se rompa y pueda soportar este flujo. Sin embargo, si entra más grasa de la que se necesita el LDL se oxida. Este LDL oxidado actúa como agente quimiotáctico del monocito que circula en la luz del vaso, el cual acude a la llamada adhiriéndose mediante unas proteínas generadas en el endotelio (factores de adhesividad, citosinas como la proteína quimiotrayente de monocitos (MCP-1). El monocito comienza a fagocitar los LDL oxidados, se convierte por ello en una célula especializada, es decir se transforma en macrófago (Fernández, G. C. y col., 2003). Es por tanto un primer mecanismo de defensa de la pared, recibiendo la ayuda de otros factores como el HDL que colabora en la limpieza de este exceso de LDL oxidado. El exceso de grasa fagocitada (células espumosas) y retenida en la pared del vaso, producirá cambios macroscópicos visibles como estrías grasas (*Figura 2*), que pueden estar ya presentes en jóvenes e incluso en niños (Fernández, G. C. y col., 2003).

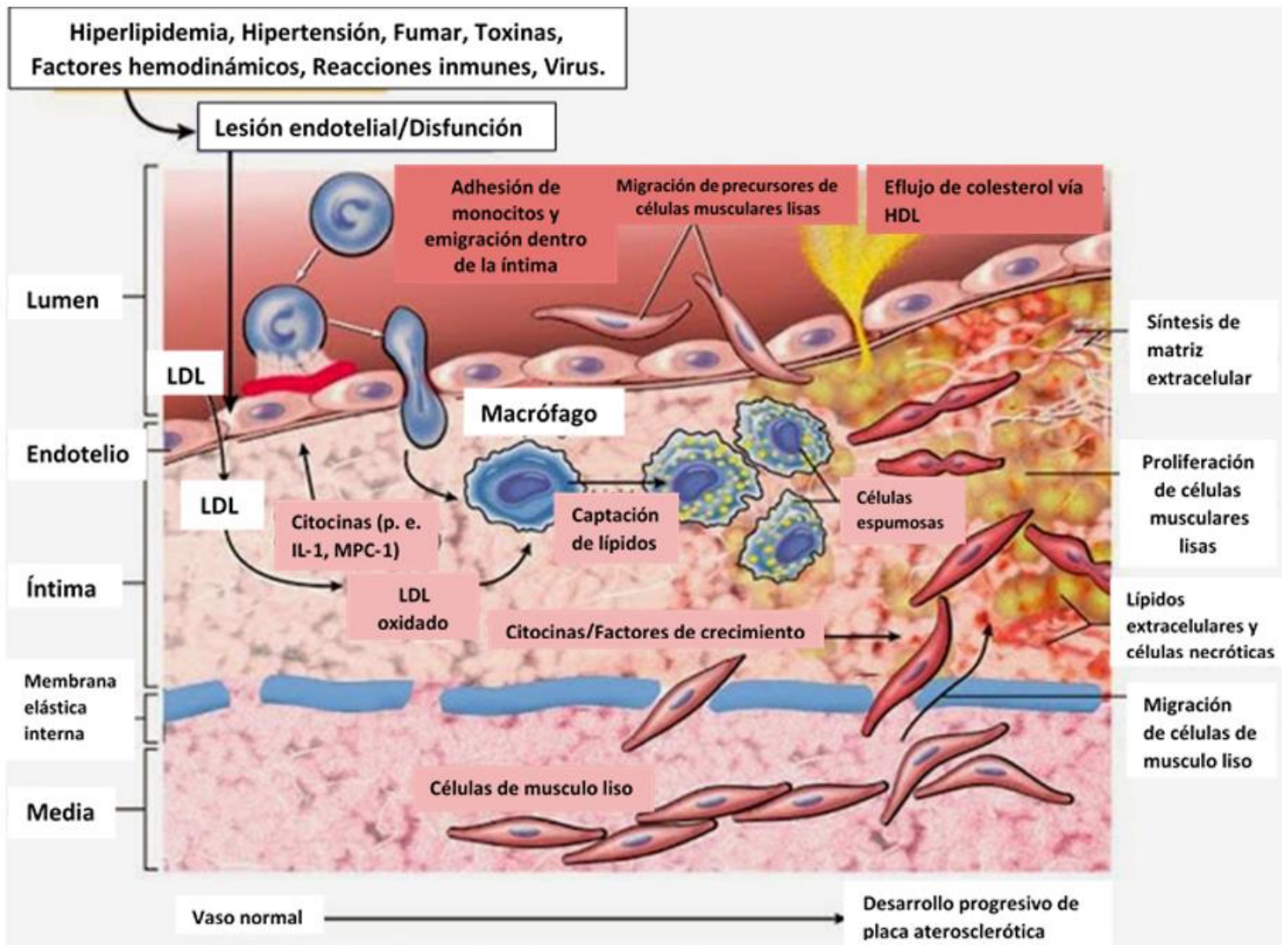


Figura 2. Diagrama esquemático de la secuencia hipotética de interacciones celulares en la aterosclerosis. Fuente: Kumar, V., Abbas, A. K., Kausto, N. y Aster, J. C. (2005). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 ed. Elsevier Saunders.

Las células espumosas (macrófagos que contienen lípidos) secretan una serie de mediadores inflamatorios (citocinas como PDGF) y moléculas efectoras como ácido hipocloroso, anión superóxido y metaloproteinasas de matriz. Esto aunado a la adhesión de las plaquetas al endotelio provoca la proliferación de células musculares lisas provenientes de la capa media, junto con su migración hacia la íntima alrededor del núcleo lipídico. Las fibras musculares se replican y producen matriz de tejido conectivo, la cual incluye colágeno tipo I y II y proteoglicanos, este proceso es el primer paso en la formación de placa aterosclerótica. Entonces el ateroma va a consistir en una acumulación de material rico en lípidos en la íntima de las arterias, que provoca reacciones celulares. Las lesiones reciben el

nombre de «placas». Histológicamente, las placas muestran una cantidad variable de lípidos libres, colágeno y células espumosas (*Figura 3*) (Doran y col., 2008).

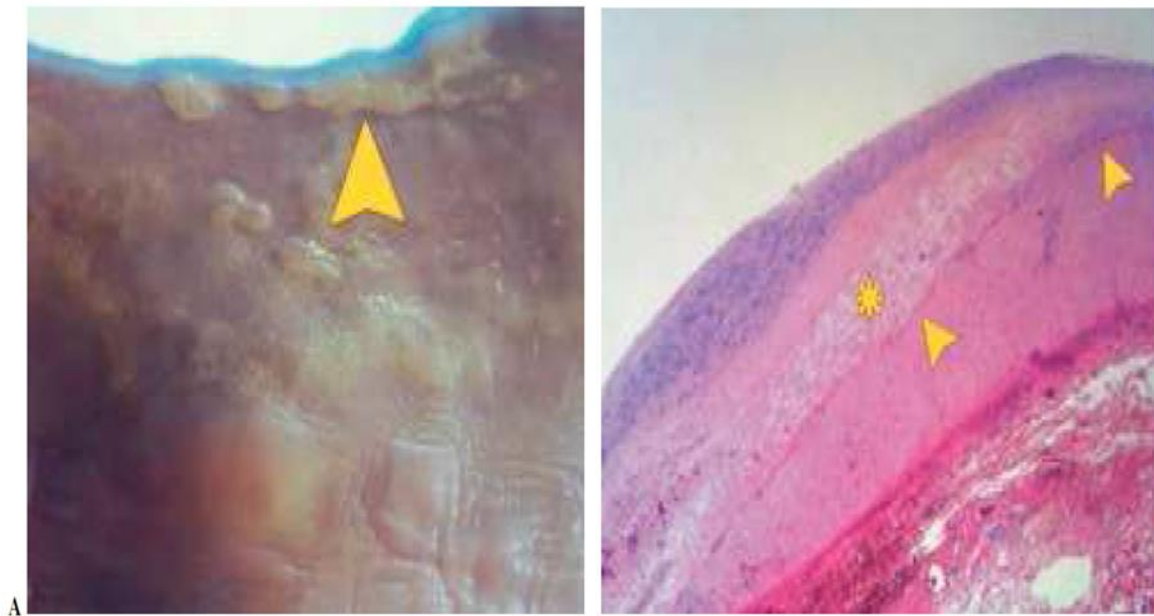


Figura 3. (A) Pieza macroscópica de la aorta abdominal mostrando las estrías grasas como formaciones ligeramente sobre elevadas en la pared vascular (punta de flecha). (B) Imagen microscópica mostrando las estrías grasas (asterisco) como áreas vacuoladas en la íntima de la pared del vaso. Obsérvese la lámina elástica interna (puntas de flecha) que separa la íntima de la media. Fuente: De la Serna, F. (2010). Endotelio. Insuficiencia Cardíaca Crónica (pp. 103-161). Editorial Federación Argentina de Cardiología. Recuperado de http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/cap06_2015.pdf

Las potenciales complicaciones de la placa aterosclerótica vulnerable son causadas por su ruptura o erosión. En este punto se expone el colágeno subendotelial a la acción de las plaquetas, se provoca la activación de las plaquetas y del sistema de coagulación, rápidamente se puede formar un trombo. Coágulos pequeños no bloquean el flujo pero los coágulos grandes comprometen aún más la luz vascular y produce una isquemia severa (*Figura 4*) (Florenzano, 2000).

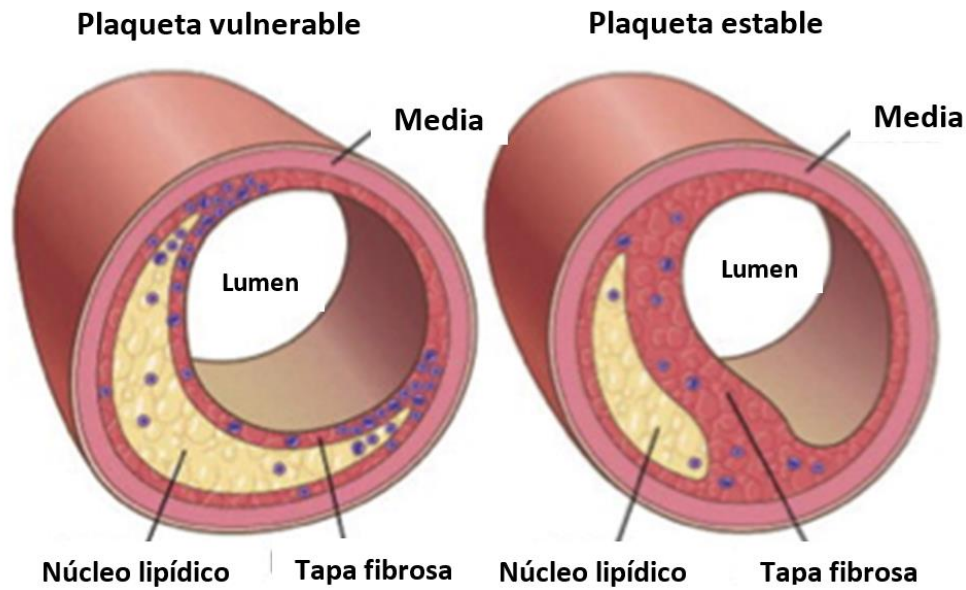


Figura 4. Placa aterosclerótica vulnerable y estable. Las placas estables tienen tapas fibrosas densamente colagenizadas y engrosadas con inflamación mínima y núcleos ateromatosos subyacentes insignificantes, mientras que las placas vulnerables tienen capas finas fibrosas, núcleos lipídicos grandes e inflamación aumentada. Fuente: Kumar, V., Abbas, A. K. y Aster, J. C. (2018). Robbins basic pathology. 10ª. ed. Pensilvania, E. U: Elsevier Saunders.

Existen dos factores generales que producen un daño endotelial. El primero es debido al efecto reológico del flujo vascular. Aquellos sitios donde existen turbulencias serán los lugares donde el endotelio soporte un mayor estrés y donde lógicamente con mayor probabilidad, se pueda formar la placa de ateroma, esto explica la alta prevalencia de placas en las bifurcaciones vasculares (Fernández, G. C. y col., 2003). Un segundo factor es el denominado biológico, donde se consideran las siguientes causas de riesgo cardiovascular

- Hipertensión arterial
 - Hipertensión esencial
 - Cardiopatía hipertensiva
- Diabetes.
- Obesidad.
- Dieta.
- Sedentarismo.
- Tabaquismo.

- Disfunción endotelial.
- Estrés y personalidad.
- Historia familiar o antecedentes familiares.
- Edad y sexo.
- Agentes infecciosos (Radovanovic y col., 2014).

2.4 Diagnóstico

2.4.1. Clínico.

Malestar/ Dolor en centro torácico típico de 20 min o más de duración (son posibles otras localizaciones como la epigástrica o interescapular), que aparece en reposo o ejercicio, se presenta con características típicas de isquemia miocárdica como presión, constricción, peso retroesternal o barra precordial, ardor, torsión, indigestión inexplicable o flato epigástrico. Datos importantes están dados en la posibilidad de irradiación a zonas como el cuello, mandíbula, hombro (s), brazo (s), muñeca (s) o la espalda. El dolor torácico atípico se presenta asociado a síntomas atípicos como náuseas, vómitos, disnea, fatiga, palpitaciones o síncope. Las formas no habituales pueden observarse en ancianos, mujeres, personas diabéticas y en personas con tratamientos previos (β -bloqueantes). Representan el 30% de los casos (estas últimas aisladas o en combinación) (Coll y col., 2016). Los síntomas ocurren cuando el vaso sufre la oclusión de 50%-70% de su luz.

Puede comenzar como un edema agudo pulmonar, insuficiencia cardiaca, choque, síncope, arritmias diversas o accidente vascular encefálico. Entre el 30-60 % de los casos presentan pródromos días o semanas antes del infarto miocárdico (Coll y col., 2016). El objetivo principal de la historia clínica y la exploración física es descartar otras causas de dolor torácico (Figura 5).

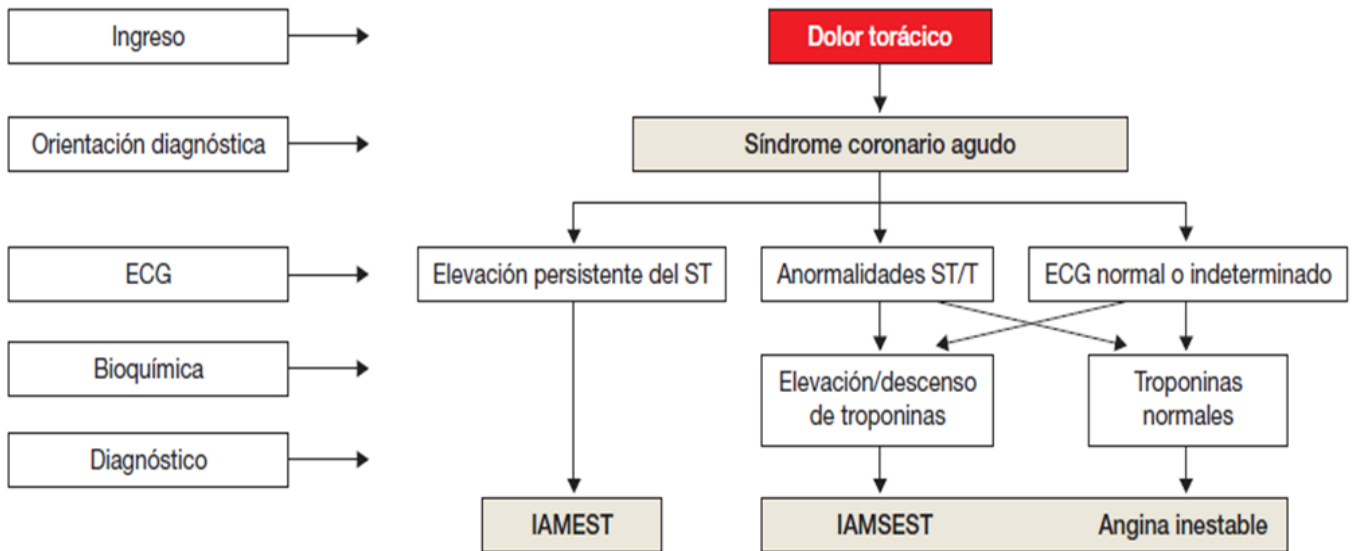


Figura 5. Clasificación del síndrome coronario agudo. IAMEST: Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST; IAMSEST: Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación del segmento ST. Fuente: Fernández, E. y col. (2017). Lo esencial en... Tratamiento inicial prehospitalario del infarto agudo de miocardio. FMC, 24(1), 31-37.

2.4.2. Lectura de un electrocardiograma.

La isquemia produce un retraso en el comienzo de la repolarización ventricular de la zona afectada. Esta fase coincide con la onda T. La disminución en el flujo coronario en un principio se va a manifestar en el ECG como cambios en la onda T reflejando las diferencias en la repolarización entre tejido miocárdico isquémico y normal. La necrosis en todo el grosor del miocardio (necrosis transmural) en los primeros 0,04 o 0,05 s de despolarización ventricular se registra una onda negativa al comienzo del complejo QRS (onda Q patológica) o bien el complejo se hace totalmente negativo (complejo QS) (Coll y col., 2016).

Los hallazgos electrocardiográficos típicos en el IAM son:

- Isquemia
 - Subendocárdica. Onda T alta y simétrica.
 - Subepicárdica. Onda T negativa y simétrica.
- Lesión
 - Subendocárdica. Segmento ST infradesnivelado superior a 1 mm.
 - Subepicárdica. Segmento ST supradesnivelado.
- Necrosis
 - IAM subendocárdico. Acortamiento de la onda R (no transmural).
 - IAM subepicárdico. Onda Q de necrosis de duración mayor de 0,04 s y amplitud superior al 25% en relación con la amplitud de la onda R (Fernández, E. y col. 2017).

En la tabla 1 se describe la localización anatómica del IAM según los hallazgos del ECG.

Localización	Alteración ECG	Arteria coronaria afectada	Asociado a
Septal	Q, ST, T	Descendente anterior	BAV 2. °Mobitz II, 3. ° y BRI
Anterior	Q, ST, T, pérdida de progresión onda R	Descendente anterior	EV, alteraciones de la conducción y disfunción VI
Lateral	Q, ST, T	Circunfleja	Disfunción VI y BAV
Inferior	Q, ST, T	Coronaria derecha	Arritmia SV (ESV, <i>flutter</i>), BAV. Hipotensión. 50% afectación VD.
Ventrículo derecho	Q, ST, T	Coronaria derecha	Hipotensión grave, arritmia SV (ESV, <i>flutter</i>), BAV
Posterior	R > S, descenso del ST o elevación del ST	Coronaria derecha o circunfleja	Hipotensión grave, arritmia SV (ESV, <i>flutter</i>), BAV
Anterolateral	Q, ST, T	Descendente anterior, circunfleja	EV, alteraciones de la conducción y disfunción VI
Anteroseptal	Q, ST, T, pérdida de progresión onda R	Descendente anterior	EV, alteraciones de la conducción y disfunción VI

BAV: bloqueo auriculoventricular; BRI: bloqueo de rama izquierda; ESV: extrasistolia supraventricular; SV: supraventricular

Tabla 1. Localización del infarto agudo de miocardio según las alteraciones en el ECG. Fuente: Fernández, E. y col. (2017). Lo esencial en... Tratamiento inicial prehospitalario del infarto agudo de miocardio. FMC, 24(1), 31-37.

2.4.3. Biomarcadores séricos de necrosis de miocardio.

Como resultado de la necrosis miocárdica aparecen en sangre las proteínas: mioglobina, troponinas T e I, creatinfosfocinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH). La disponibilidad de marcadores cardíacos séricos con una sensibilidad alta para el daño miocárdico, permite al médico diagnosticar un IM aproximadamente en un tercio adicional de pacientes que no cumplen los criterios clásicos de IM (Coll y col., 2016).

Se realiza el diagnóstico de IAM cuando se elevan en sangre los marcadores más sensibles y específicos de necrosis: troponinas cardíacas y la fracción MB de la CPK (CPK-MB); estos reflejan el daño en el miocardio, pero no indican su mecanismo de aparición, de tal manera que un valor elevado sin evidencia clínica de isquemia, obliga a buscar otras causas de lesión (Coll y col., 2016).

Tropinina T e I. La troponina en sangre es un indicador muy sensible y muy específico de necrosis celular miocárdica. La determinación recomendable es la cuantitativa, aunque pueden usarse métodos cualitativos que son menos sensibles y específicos. Aparecen en sangre apenas unas pocas horas del inicio (3h), alcanzando concentraciones máximas a las 12-48 horas, y permanecen elevadas 7-10 días. Debe solicitarse el resultado en el momento del ingreso en urgencias; si es negativo y existe un índice de sospecha alto, se repetirá a las 6 y a las 12 horas. Para establecer el diagnóstico se valorará la determinación de troponina a las 12 horas desde el inicio de los síntomas (Coll y col., 2016).

Creatin-fosfo-cinasa (CPK) fracción MB. Es habitualmente la más utilizada si no se cuenta con otros marcadores, aunque no es específica, dada la existencia de isoformas en el plasma, por lo que no se recomienda para el diagnóstico de rutina. Se eleva a las 4-8 horas tras el IAM y se normaliza en 2-3 días, su elevación sostenida debe hacer pensar en un origen no cardíaco (Coll y col., 2016).

Ante la evidencia clínica y electrocardiográfica de isquemia miocárdica, no hay que esperar por el resultado de complementarios para iniciar la terapia de reperfusión. Puede estar ligeramente elevada en pacientes con embolismo pulmonar, falla cardíaca, miocarditis, insuficiencia renal, sepsis, cirrosis y artritis reumatoide. Su elevación en ausencia de cuadro clínico sugerente, no supone la existencia de IAM. Un resultado negativo de los marcadores enzimáticos realizado a las 12 horas de los síntomas, excluye el infarto de miocardio (Coll y col., 2016).

Para sustentar el diagnóstico de necrosis miocárdica, se realizan determinaciones seriadas cada 8 a 12 h y se requiere que muestren la curva de ascenso y su normalización típica para cada una de las enzimas (Coll y col., 2016).

Clásicamente, y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de IAM está basado en la presencia de al menos dos de los tres criterios descritos anteriormente (1, 2 y 3) (Coll y col., 2016).

La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y el Colegio Americano de Cardiólogos (CAC), por medio de conferencias y publicaciones, han reexaminado la definición de IAM a partir de 1999. Esta redefinición de los criterios de IAM, basados en la presencia de troponina en sangre, ha contribuido a que aumente el número de casos de necrosis miocárdica, diagnosticados con las correspondientes repercusiones sobre el individuo, la sociedad y los servicios de salud. Según estos nuevos criterios, el término infarto de miocardio debe ser usado cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica (Coll y col., 2016).

2.4.4. Otras determinaciones.

Lípidos séricos: se requiere obtener un perfil lipídico en todos los pacientes con IAM ingresados a las 24-48 h del comienzo de los síntomas. Esto se basa en el éxito del tratamiento hipocolesterolemizante en estudios de prevención primaria y secundaria y en los hallazgos de que el tratamiento hipolipidemiante mejora la función endotelial e inhibe

la formación de trombos. En los pacientes ingresados después de 24 a 48 h, es necesario realizar una determinación más precisa de las concentraciones séricas de lípidos a las ocho semanas aproximadamente desde el infarto (Coll y col., 2016).

Hallazgos hematológicos. La elevación de la cifra de leucocitos ocurre en las dos horas siguientes al comienzo del dolor torácico, alcanza el máximo a los 2 a 4 días después del infarto y vuelve a la normalidad en una semana. El pico máximo de leucocitosis suele oscilar entre 12 y 15×10^3 /ml, pero en ocasiones llega a 20×10^3 /ml en pacientes con IAM extensos (Coll y col., 2016).

Cualquiera de los criterios siguientes permite establecer el diagnóstico de IM curado o en curación:

- Presencia de ondas Q patológicas nuevas en ECG seriados. Los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica pueden haberse normalizado, según el lapso de tiempo que haya transcurrido desde el infarto (Coll y col., 2016).
- Hallazgos anatomopatológicos de infarto cicatrizado o en fase de cicatrización.

2.5 Tratamiento farmacológico

La terapia médica estándar y las recomendaciones para la atención hospitalaria temprana se centran en el reconocimiento temprano de los síntomas, la reducción de la lesión isquémica y la demanda de oxígeno del miocardio , y el uso guiado de agentes antiplaquetarios en el momento de la angiografía coronaria invasiva (Harrington y col., 2019).

Si bien los avances en la terapia de reperfusión primaria han resultado en reducciones significativas en la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes con IM agudo, las terapias farmacológicas complementarias siguen desempeñando un papel vital. El inicio rápido de terapias complementarias en el entorno de la unidad de cuidados intensivos cardíacos está indicado en las fases aguda y convaleciente del tratamiento para reducir los resultados

adversos. Estos tratamientos complementarios están dirigidos a reducir aún más los riesgos a corto y largo plazo (Gibson, 2004) (Figura 6).

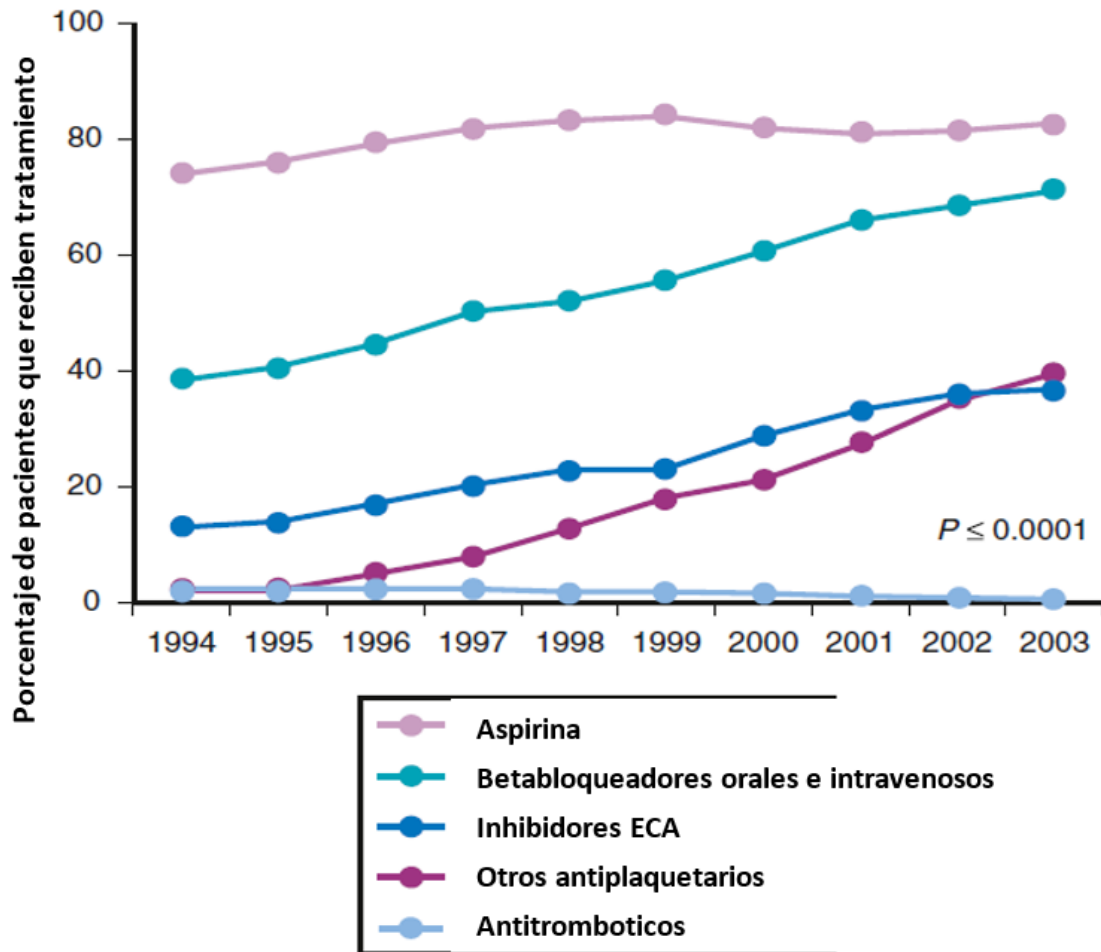


Figura 6. Medicamentos recibidos en las primeras 24 horas de Infarto al Miocardio. Fuente: Gibson CM. (2004) NRMJ and current treatment patterns for ST-elevation myocardial infarction. Am Heart J, 148, S29-S33.

Terapia de Oxígeno. La oxigenoterapia ha sido una de las estrategias de manejo iniciales para los pacientes que presentan dificultad respiratoria, signos de insuficiencia cardiaca (IC) o saturación de oxígeno < 90%. El oxígeno a menudo se administra a pacientes con sospecha de IAM en un intento de aumentar la oxigenación del miocardio y disminuir el tamaño del infarto. Si bien el tratamiento del IAM con oxígeno tiene sentido desde un punto de vista fisiológico, ningún estudio ha demostrado de manera convincente que la oxigenoterapia mejore los resultados en el IAM (Cabello y col., 2016). Además, los datos recientes sugieren que esta práctica puede incluso ser perjudicial (McNulty y col., 2005, 2007). Si se logra la

reperusión miocárdica, el oxígeno puede tener un efecto paradójico induciendo una lesión por reperusión mediante la producción de radicales libres de oxígeno (Rousseau y col., 2005).

Nitratos orgánicos. La administración de nitratos se considera un tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes que presentan síntomas de SCA. Los nitratos son útiles en la vasodilatación de las arterias coronarias y periféricas. Además, los nitratos también ayudan a reducir la precarga cardíaca y reducen la tensión de la pared ventricular. Su acción consiste en disminuir las necesidades de oxígeno del músculo cardíaco liberando óxido nítrico (NO) por acción enzimática y oxidación de grupos -SH (sulfhidrilo), reduciendo el área de daño miocárdico si se proporciona poco después del infarto (Münzela y Daiber, 2017).

Terapia analgésica. La morfina se ha utilizado durante muchos años como primera línea de terapia para el dolor asociado al síndrome coronario agudo (SCA). Actualmente en pacientes atendidos por dolor torácico de posible origen isquémico, se recomienda que se reserve el empleo de morfina a los pacientes en el que el dolor sigue siendo importante tras la administración de nitratos (Harrington y col., 2019). Típicamente, el algoritmo de control del dolor involucra una combinación de analgésicos opiáceos, nitratos, bloqueadores beta y oxígeno. En el IAM, la morfina tiene propiedades analgésicas, ansiolíticas y hemodinámicas. Disminuye la presión arterial a través de la dilatación arterial y la venodilatación, disminuye la frecuencia cardíaca mediante el aumento del tono vagal y la retirada del tono simpático, disminuye la demanda de oxígeno del miocardio y alivia el edema pulmonar (Man, y col., 2010).

Terapia Antiplaquetaria. La terapia con aspirina (ASA) se considera inicialmente el tratamiento antiplaquetario de primera línea para un paciente con presencia de síntomas de SCA. El ácido acetil salicílico acetila irreversiblemente la COX-1 (ciclooxigenasa), lo que bloquea la producción de prostaglandinas y tromboxanos, evitando la formación de nuevos trombos. El Clopidogrel es un fármaco con un metabolito activo que inhibe irreversiblemente la activación y agregación plaquetaria al bloquear el receptor de

adenosina difosfato (ADP) P2Y₁₂. En pacientes con SCA sin elevación del ST y en aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), la combinación de clopidogrel y aspirina reduce el riesgo de infarto de miocardio recurrente (IM) o muerte en un 20% -30%. (Tran y col., 2006).

Bloqueadores β -adrenérgicos (BBA). Los bloqueadores β -adrenérgicos producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones endógenas de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, en particular sobre el receptor β -adrenérgico. Actúan disminuyendo la frecuencia cardíaca, reduciendo la presión arterial y la contractilidad cardíaca, lo que produce una disminución de la carga de trabajo cardíaca, reduce el consumo de oxígeno en el miocardio y prolonga el tiempo de llenado diastólico y la perfusión coronaria, tienen también propiedad antianginosa (reduciendo los ácidos grasos libres en el plasma), acciones que pueden reducir el daño miocárdico en el contexto de IM. Dado de forma aguda, los bloqueadores β (timolol, propranolol, metoprolol, atenolol) disminuyen el tamaño del infarto en pacientes que no reciben terapia de reperfusión, reducen la tasa de reinfarto en pacientes que reciben terapia de reperfusión y disminuyen la frecuencia de arritmias. Es de destacar que el beneficio de la asignación al β -bloqueador es mayor entre los pacientes con mayor riesgo, incluidos aquellos con ICC y baja fracción de eyección (FE), pacientes en los que se consideraba que los bloqueadores β estaban relativamente contraindicados y se usaban poco en la práctica clínica hasta ahora. Los BBA orales deben administrarse lo más tempranamente posible en todos los pacientes que no tienen contraindicaciones. El beneficio del tratamiento con bloqueadores β tras el Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST (STEMI) está bien establecido, no así la administración de estos fármacos sistemáticamente en la fase aguda. (Tamargo y Delpón, 2011).

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), regula la presión arterial y el volumen extracelular. La vía para la formación de la angiotensina II (la molécula efectora principal de la SRAA) comienza con el angiotensinógeno, secretado por el hígado, y su conversión a angiotensina I por la renina, y

la conversión de la angiotensina I en angiotensina II por ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina), y la degradación subsiguiente de angiotensina II. La angiotensina II, que actúa principalmente a través de los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT₁), ejerce varias acciones fisiológicas, como la vasoconstricción y la liberación de aldosterona y catecolamina (Man y col., 2010).

Los efectos beneficiosos de los **inhibidores de la ECA** se relacionan principalmente con la inhibición de la ECA y la cininasa. La inhibición de la ECA produce una disminución de la formación de angiotensina II; disminución de la secreción de catecolaminas, estimulación inotrópica, frecuencia cardíaca y tono vasoconstrictor; y flujo colateral mejorado. La inhibición de la cininasa contribuye a la vasodilatación. Los resultados son aumento de la capacitancia venosa y disminución de la precarga, disminución de la poscarga, mejora de la perfusión, disminución del tamaño del infarto, disminución del tamaño de la cámara y tensión de la pared y disminución de la dilatación ventricular (Man, y col., 2010). Todos tienen indicaciones terapéuticas, perfil de efectos adversos y contraindicaciones similares. Tras el infarto debe iniciarse un inhibidor de la ECA por vía oral tan pronto como sea posible, pero no después de 16 días. La terapéutica se conservará en todos los pacientes al menos seis semanas, y en sujetos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el tratamiento con inhibidor de la ECA se conservará a largo plazo. Reducen la mortalidad general cuando el tratamiento se inicia durante el periodo periinfarto (Hardmany col., 1996). Sin embargo, al igual que con otros vasodilatadores, el tratamiento con dosis altas del inhibidor de la ECA, captopril, no logra disminuir el tamaño del infarto. Los efectos anti-crecimiento de los inhibidores de la ECA provocan la inhibición de la hipertrofia de los miocitos y la deposición de colágeno en las zonas sin infarto e infarto, lo que sugiere la necesidad de precaución al usar estos agentes después del IM (Man, y col., 2010). Los inhibidores de la ECA no bloquean la formación de angiotensina II a través de vías alternativas o toda la formación de aldosterona. Los **bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA)** también llamados **Antagonistas no péptidos del receptor de angiotensina II** bloquean selectivamente los efectos de la angiotensina II a través de los receptores AT₁. El losartán es el primer potente

y selectivo antagonista de los receptores AT_1 , que se administra por vía oral, es de prolongada duración, y sin actividad agonista. Los bloqueadores de los receptores AT_1 evitan y revierten todos los efectos conocidos de la angiotensina II, entre ellos: 1) respuestas presoras rápidas; 2) respuestas presoras lentas; 3) efectos estimulantes sobre el sistema nervioso simpático periférico; 4) todos los efectos en el sistema nervioso central (sed, liberación de vasopresina, tono simpático); 5) liberación de catecolaminas suprarrenales; 6) secreción de aldosterona; 7) todos los efectos directos e indirectos de la angiotensina II sobre riñones, y 8) todos los efectos que favorecen el crecimiento (Hardman y col., 1996). La degradación de la angiotensina II por ECA2 conduce a la formación de angiotensina (1-7), un vasodilatador que aumenta durante el tratamiento con inhibidores de la ECA y BRA y puede contribuir a sus efectos cardioprotectores. Se usa de igual forma **Antagonistas de aldosterona** que bloquean el receptor de mineralocorticoides, pues la activación del receptor de mineralocorticoides persiste a pesar del uso de inhibidores de la ECA, BRA y bloqueadores β (Man, y col., 2010).

Bloqueadores de canales de calcio. Los Bloqueadores de canales de calcio (BCC) bloquean la entrada de calcio en las células o el flujo de calcio transmembrana a través de canales de calcio tipo T y L dependientes del voltaje. Los principales sitios de acción son las células musculares lisas vasculares, los cardiomiocitos y las células del nódulo sinoauricular y auriculoventricular (AV). Los BCC inhiben la lenta corriente de calcio hacia el interior, ejercen un efecto inotrópico negativo en el miocardio y dilatan el músculo liso vascular. Como vasodilatadores, los BCC reducen la demanda de oxígeno del miocardio y aumentan el suministro y son agentes antiisquémicos y espasmolíticos eficaces. El verapamilo, el diltiazem y la amlodipina pueden ser útiles para el tratamiento de la angina o la hipertensión en pacientes seleccionados después de un STEMI cuando los β -bloqueadores (y/o los nitratos) no son efectivos, no son tolerados o están contraindicados y en los que no hay contraindicaciones graves. Sin embargo, no se recomienda el uso rutinario de BCC en pacientes con STEMI (Man, y col., 2010).

Manejo del colesterol. La reducción del colesterol es la clave para reducir el riesgo, la estratificación de la enfermedad cardíaca y la progresión de la enfermedad arterial coronaria. Se recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad en todos los pacientes con Infarto de Miocardio Sin Elevación del segmento ST (NSTEMI)/ STEMI. Las estatinas también se denominan «inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa». La HMG-CoA reductasa es una enzima que ayuda al organismo a producir colesterol. Las estatinas ayudan a bloquear esta enzima, lo cual hace que el organismo produzca menos colesterol. Cuando se retarda la producción de colesterol, el hígado comienza a producir más receptores de LDL. Estos receptores captan las partículas de LDL en la sangre, reduciendo así la cantidad de colesterol LDL en la corriente sanguínea. Los niveles reducidos de LDL pueden dar lugar a niveles más bajos de triglicéridos (atorvastatina, rosuvastatina) y niveles más elevados de colesterol HDL (simvastatina, rosuvastatina) estabilizando la placa ateromatosa arterial (Samson, 2008). Las estatinas son inhibidores competitivos del paso limitante de la velocidad en la síntesis de colesterol. Cuando con las estatinas no se consiguen los objetivos se deben asociar a otros grupos farmacológicos (resinas, ácido nicotínico, ezetimiba, fibratos, etc) o cuando la hipercolesterolemia se asocia a colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo y TG elevados debe considerarse la asociación de estatinas a ácido nicotínico, fibratos u omega3. (Julius y Fischer, 2013).

Anticoagulantes. Tras el infarto agudo de miocardio, la mayor generación de trombina y el aumento de la actividad del sistema de coagulación pueden persistir durante varios meses; Los anticoagulantes son útiles como terapia adyuvante durante la convalecencia y para la prevención secundaria después de STEMI. Se usan para prevenir la formación o progresión de trombos coronarios, limitar la formación de trombos ventriculares izquierdos murales y la embolización sistémica, y limitar la trombosis venosa y la embolia pulmonar. Los anticoagulantes incluyen heparina, heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) y heparinas sintéticas como fondaparinux, bivalirudina, y warfarina (Man, y col., 2010). La trombina es una proteasa clave del sistema de coagulación. Los inhibidores de la trombina (por ejemplo, la heparina, la HNF y la HBPM) previenen la

formación de trombina e inhiben la actividad de la trombina ya formada. La heparina es una mezcla que consta de 66% de peso molecular alto y 33% de peso molecular bajo. La fracción de bajo peso molecular tiene un 85% de la actividad anticoagulante total y causa poca activación de las plaquetas, mientras que la fracción de alto peso molecular tiene una actividad anticoagulante débil y puede activar las plaquetas. Las dos fracciones consisten en subespecies con afinidad a antitrombina III, siendo la fracción de bajo peso molecular la de la afinidad más alta (Man, y col., 2010).

HNF es una mezcla de cadenas de glicosaminoglicanos que producen su efecto anticoagulante al unirse a la antitrombina III, que inactiva el factor IIa (trombina), el factor IXa, el factor Ia y el factor Xa. La Enoxaparina es una Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) y la más estudiada, tiene una eficacia similar a la HNF (Heparina No Fraccionada) (o levemente superior), facilidad de administración y es una alternativa segura a la HNF, lo que hace que este fármaco sea el anticoagulante más utilizado en los SCA (Vignolo y Mila, 2014). La formación de polímero de fibrina reticulada, a través de fibrinógeno (factor I) y los receptores plaquetarios GP IIb / IIIa, conduce a la agregación plaquetaria, los inhibidores de GP IIb / IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatide, tirofiban) ejercen su efecto en el paso final de este proceso. Los derivados de warfarina y cumarina inhiben la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, II, VII, IX y X) y otros factores anticoagulantes como las proteínas C, S y Z (Man, y col., 2010). Fibrinólisis (desintegración del trombo). Su función es disolver los coágulos que bloquean el flujo de sangre, pero por medio de medicamentos intravenosos. Para ello se usan fármacos fibrinolíticos como estreptocinasa, alteplasa, reteplasa o tenecteplasa. Se utiliza en aquellos casos en los que no es posible una intervención coronaria percutánea en las dos primeras horas tras el inicio del infarto. Antes de iniciar este tratamiento el médico se asegura de que no existe una contraindicación, como antecedentes recientes de hemorragias graves o traumatismos (Jinatongthai y col., 2017). Estos actúan sobre el plasminógeno, tanto el circulante como el unido al coágulo, convirtiéndolo en plasmina. Producen la lisis de la fibrina en el coágulo, pero también generan una importante fibrinogenólisis sistémica, con

fibrinogenemia y elevación de los productos de degradación de la fibrina circulantes (Harvison, 2007).

Diuréticos. Constituyen un grupo indispensable de medicamentos terapéuticos que se usan para ajustar el volumen, la composición o ambos, de los líquidos corporales en diversas situaciones clínicas, entre ellas hipertensión, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, insuficiencia renal aguda y crónica, así como síndrome nefrótico y cirrosis. Por definición, son fármacos que aumentan la tasa de flujo urinario, los que son útiles en clínica también incrementan la tasa de excreción del Na^+ (natriuresis) y de un anión acompañante, por lo general Cl^- . En el organismo, el NaCl es el principal determinante del volumen de líquido extracelular, y casi todas las aplicaciones clínicas de los diuréticos se dirigen a reducir dicho volumen al disminuir el contenido corporal total de NaCl (Hardman y col., 1996).

Vasodilatadores directos. Son fármacos que actúan relajando en forma directa el músculo liso arteriolar, reduciendo la resistencia periférica y la presión arterial. Cuando la combinación de diuréticos y bloqueantes adrenérgicos fallan en el control de la presión arterial, son de utilidad la hidralazina, diazóxido, minoxidil y nitroprusiato (Parafioriti, 2004).

Bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos. Son inhibidores de la actividad simpática. Al principio los antagonistas α_1 -adrenérgicos aminoran la resistencia arteriolar y la capacitancia venosa; esto causa incremento reflejo (mediado por actividad simpática) de la frecuencia cardiaca y de la actividad de renina plasmática. Durante tratamiento a largo plazo, la vasodilatación persiste pero el gasto y la frecuencia cardiacos así como la actividad de renina plasmática vuelven a lo normal. El flujo sanguíneo renal no cambia durante el tratamiento con antagonistas de los receptores α_1 -adrenérgicos. Los antagonistas de los receptores α_1 -adrenérgicos reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, así como el colesterol total (Nash, 1990).

2.6 Incidencia en hombres y mujeres

Más de 7 millones de personas mueren cada año como consecuencia de la cardiopatía isquémica, lo que corresponde a un 12,8% de todas las muertes (Fernández, E. y col., 2017).

Aunque la mortalidad por cardiopatía coronaria ha disminuido gradualmente en las últimas décadas en los países occidentales, esta condición todavía causa alrededor de un tercio de todas las muertes en personas mayores de 35 años (Vélez, 2009).

La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en México según datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), que representan el 18,8% de las muertes totales, de las cuales, el 59% son atribuibles a infarto de miocardio. México se ha posicionado como el país con mayor mortalidad atribuida a infarto de miocardio entre los miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), con una tasa del 27,2% frente al promedio del 7,9% (Martínez, C. y col., 2017).

Los estudios observacionales han demostrado que tanto la incidencia de ECV como la morbilidad y mortalidad son contrastantemente menores en las mujeres premenopáusicas que en los hombres con igual edad y esta ventaja sexual para las mujeres disminuye o desaparece con el aumento de la edad y la reducción de los estrógenos después de la menopausia. El reciente estudio de salud de la enfermera y el estudio WISE, así como otros, han demostrado que la menopausia temprana en mujeres jóvenes debido a disfunción ovárica o ovariectomía bilateral se asocia con un mayor riesgo de ECV en comparación con las mujeres con niveles normales de estrógenos endógenos. Además aproximadamente el 75% de las mujeres mayores de 60 años son hipertensas (Yang y Reckelhoff, 2011).

En respuesta a la isquemia coronaria aguda, el corazón femenino está relativamente protegido de la apoptosis y experimentan menos remodelación cardíaca adversa que los hombres, lo que a menudo da como resultado la preservación del tamaño del ventrículo

izquierdo y la fracción de eyección. Sin embargo una mayor proporción de mujeres que hombres que experimentan un IM muere antes de llegar al hospital (Dunlay y Roger, 2012).

2.7 Consecuencias y complicaciones del Infarto al Miocardio

Tras la necrosis se produce la sanación del tejido, la organización y cicatrización del infarto, mediante un procedimiento conocido como remodelación cardíaca.

La remodelación cardíaca es un conjunto de respuestas celulares cardíacas, eventos moleculares que se desarrollan lenta y progresivamente ante prácticamente cualquier daño del corazón produciendo necrosis y fibrosis del tejido, que conduce a un cambio en la forma, dimensión y función de cámaras cardíacas. Hay 2 patrones de remodelación: hipertrofia concéntrica y excéntrica. El primero se asocia con un aumento en el grosor de la pared y la preservación inicial del tamaño de la cavidad y la fracción de eyección (FE). Este último se asocia con dilatación y disfunción progresiva de la cámara pero con preservación inicial del volumen sistólico (Piro y col., 2010).

De hecho, los estudios experimentales y los estudios clínicos post mortem y de observación sugieren la presencia de diferencias importantes en la remodelación miocárdica entre mujeres y hombres en respuesta a diferentes tipos de lesiones, incluido el envejecimiento, la sobrecarga de presión-volumen y el infarto de miocardio. Curiosamente, el proceso de remodelación parece ser más favorable en las mujeres que en los hombres; las mujeres son más propensas a presentar insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada y tienen un mayor riesgo de síndrome de bajo gasto de forma aguda (Piro y col., 2010).

Significativa regulación al alza de las citosinas proinflamatorias puede extenderse a la zona no infartada y disparar una segunda fase de niveles elevados de citosinas que promueven la fibrosis intersticial y la deposición de colágena en el miocardio no infartado contralateral llevando a un ventrículo disfuncional. La expansión del infarto, dilatación parcial del ventrículo y una disminución en la contractilidad en el área no infartada estable el concepto de remodelación ventricular izquierda (Martínez, 2006).

Después de un infarto al miocardio puede surgir la insuficiencia cardiaca, generada por la pérdida de miocitos, esta es la afección en la cual el corazón ya no puede bombear sangre rica en oxígeno al resto del cuerpo en forma eficiente. Esto provoca que se presenten síntomas en todo el cuerpo. La remodelación miocárdica desfavorable es una consecuencia frecuente de IAM. La insuficiencia cardíaca es más frecuente y severa entre los hombres que entre las mujeres (Piro y col., 2010).

En pacientes con infarto agudo de miocardio, el deterioro de la función del ventrículo izquierdo (VI), que inicialmente es causado por daño miocárdico isquémico severo, a menudo ha progresado a insuficiencia cardiaca (IC) sistólica debido a una remodelación adversa de la cámara del VI. Durante este proceso, la alteración en la geometría y masa del VI a menudo ha estado acompañada de cambios significativos en las propiedades del tejido miocárdico (Dedkov y col., 2016).

3. INFLUENCIA DE LAS HORMONAS ESTRADIOL Y PROGESTERONA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

3.1 Diferencias sexuales en las enfermedades cardiovasculares

Las mujeres premenopáusicas tienen un menor riesgo e incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en comparación con los hombres de la misma edad y esta ventaja sexual para las mujeres desaparece gradualmente después de la menopausia, de hecho el riesgo cardiovascular se vuelve aún mayor en las mujeres mayores, lo que sugiere que las hormonas sexuales juegan un papel cardioprotector en las mujeres (Yang y Reckelhoff, 2011). El reciente estudio de salud de la enfermera y el estudio WISE, así como otros, han demostrado que la menopausia temprana en mujeres jóvenes debido a disfunción ovárica o ovariectomía bilateral se asocia con un mayor riesgo de ECV en comparación con las mujeres con niveles normales de estrógenos endógenos (Yang y Reckelhoff, 2011).

En los modelos animales de ECV, las hembras presentan menor mortalidad, menos lesión vascular, función cardiovascular mejor conservada y progresión más lenta a la insuficiencia cardíaca descompensada, siendo las diferencias reducidas o suprimidas por ovariectomía o deficiencia de estrógenos endógenos (Yang y Reckelhoff, 2011).

Las hormonas esteroides sexuales tienen efectos metabólicos importantes, resultando principalmente en modificaciones del perfil lipídico, del metabolismo de los carbohidratos y del sistema hemostático. Aunque estos efectos derivan principalmente de acciones directas en el hígado, tienen un efecto profundo en la función del sistema cardiovascular (Simoncini y col., 2003).

Además de la regulación del tono vascular, los esteroides sexuales han demostrado estar estrechamente involucrados en la regulación del proceso aterosclerótico. Existen receptores de estrógeno y progesterona en todas las capas que recubren los vasos sanguíneos. Se ha estimado que la mayor parte de las hormonas esteroides ejercen acciones

sobre los tejidos vasculares, a través de receptores que median por efectos directos (Simoncini y col., 2003).

3.2 Estradiol

El 17- β estradiol (estradiol o E2) es una hormona perteneciente al grupo de los esteroides estrogénicos, siendo el estrógeno endógeno más potente, carece de cadena lateral y tiene un grupo -OH en C17 (Figura 7). El 17 β -estradiol además de la secreción directa de los ovarios en mujeres en edad reproductiva, es también producido en tejidos diana de los estrógenos (mama, cerebro, piel, adipocitos, pared vascular) o tejidos patológicos (cáncer de mama, endometriosis). Las enzimas responsables para la síntesis de 17 β -estradiol están también presentes en células cardiovasculares, por ejemplo, células endoteliales, células del músculo liso, fibroblastos cardíacos y miocitos. Los estrógenos se forman a partir de androstenediona o testosterona por aromatización del anillo A, con intervención de la enzima aromatasa, por lo que el estrógeno endógeno puede ser encontrado tanto en las mujeres como en los hombres. En los hombres los valores normales de estradiol son de 15-60 pg/mL, en las mujeres en la fase folicular de 30-120 pg/mL, en el pico ovulatorio de 130-370 pg/mL en la fase lutea de 70-250 pg/mL y en la menopausia de 15-60 pg/mL (Ángel y Ramelli, 2006; GID, 2004).

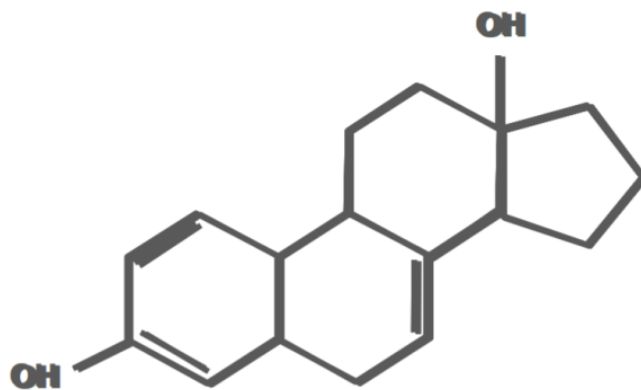


Figura 7. Estructura química del 17 β -estradiol. Fuente: Gambini, J. (2008). Efecto del estradiol y otros compuestos estrogénicos sobre la expresión de genes asociados a la longevidad (Tesis doctoral). Universidad de Valencia, Valencia, España.

Interviene en la aparición de los caracteres sexuales en la mujer y controla la primera fase del ciclo menstrual. Los estrógenos inducen fenómenos de proliferación celular sobre los órganos, principalmente endometrio, mama y el mismo ovario. Tienen cierto efecto preventivo de la enfermedad cardiovascular y sobre el endometrio actúan coordinadamente con los géstagenos, induciendo fenómenos de maduración. Además el estrógeno afecta el tracto urinario, los huesos, el cabello y los músculos pélvicos (Kornstein, 2005).

Los estrógenos causan relajación del musculo liso arteriolar, incrementan el colesterol de HDL y disminuyen el colesterol LDL, lo que explicaría la menor incidencia de enfermedad cardiovascular que presentan las mujeres con relación a los varones, especialmente antes de la menopausia (Simoncini y col., 2003). En modelos animales, la administración de estrógenos previene directamente la aterosclerosis (Shufelt y Bairey, 2009).

Los receptores de estrógenos se encuentran en todos los tejidos del cuerpo. El estradiol actúa en dos receptores de estrógenos, ER α y ER β , con igual afinidad de unión. Hay dos caminos conocidos desencadenados por la activación de los estrógenos de estos receptores, comúnmente denominados vías genómicas y no genómicas. La vía genómica se produce a través de la unión del ligando, en el que el estrógeno como un esteroide pasa a través de la membrana lipídica y se une a los receptores ubicados en el núcleo, que o bien activa o suprime transcripciones de genes. La vía no genómica es una activación rápida del receptor localizado en la membrana celular y provoca una liberación de mensajeros intracelulares tales como NO, calcio o cinasas. Por ejemplo, la vía no genómica resulta en la activación de óxido nítrico sintasa para causar vasodilatación arterial aguda (*Figura 8*) (Shufelt y Bairey, 2009).

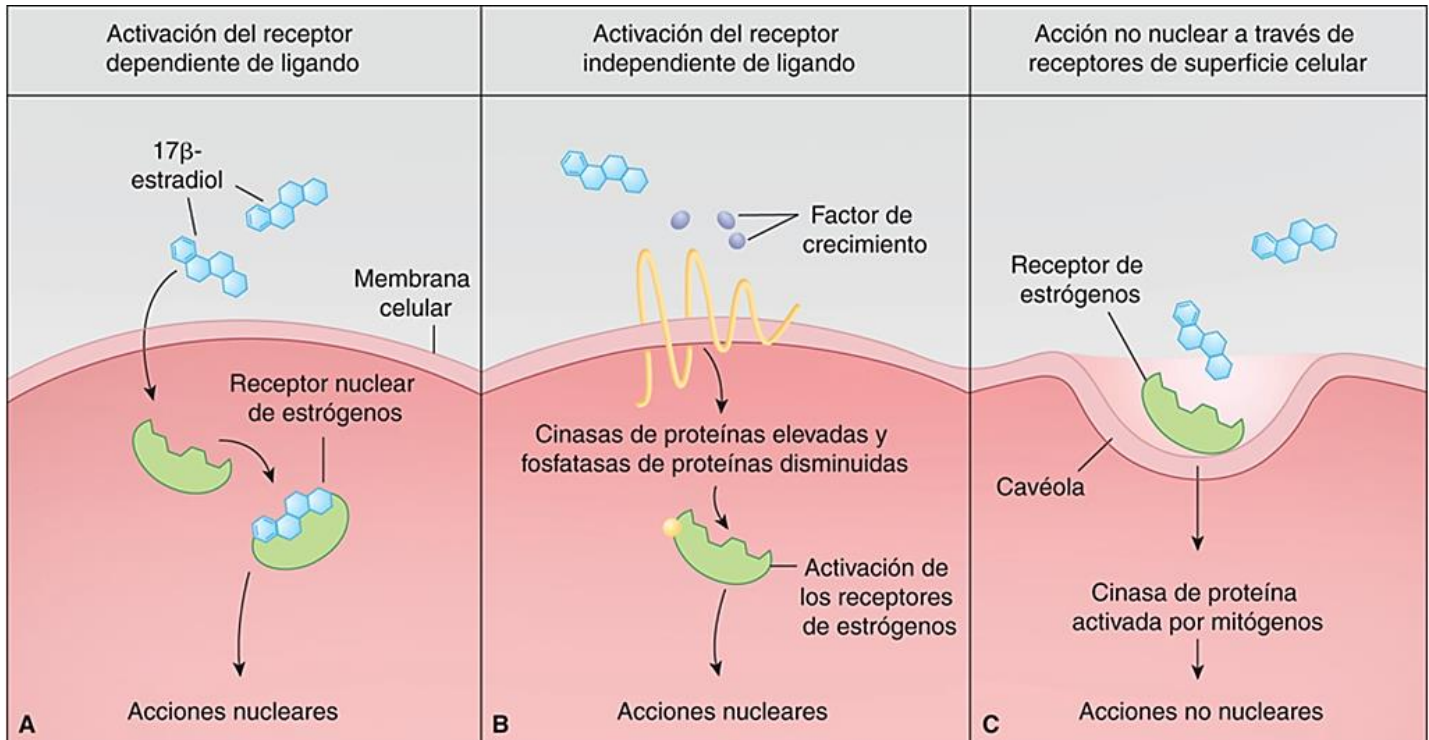


Figura 8. Los efectos a largo plazo de los estrógenos pueden estar mediados por ERα y ERβ a través de la alteración de la expresión génica y la síntesis de proteínas (acción genómica), mientras que el rápido efecto noongénico de los estrógenos puede implicar calcio mediado por la activación de óxido nítrico sintasa endotelial. Fuente: Hoffman, B., Schorge, J., Schaffer, J., Halvorson, L., Bradshaw, K. y Cunningham. Ginecología de Williams, 2a. ed. McGraw-Hill Education. www.accessmedicina.com

Por sí mismos, los REs (Receptores de Estrógenos) no son capaces de controlar directamente la transcripción, sino que se requiere su interacción con un complejo de proteínas correguladoras, coactivadoras o correpresoras, que actúan como señalizadores intermedios entre el RE y la maquinaria transcripcional (*Figura 9*). De este modo, los receptores de estrógenos se encuentran en la célula dentro del núcleo en ausencia de la molécula de estrógeno de modo inactivo y sin influencia en el ADN. Cuando una molécula de estrógeno entra en la célula y pasa dentro del núcleo, se une al RE, conduciendo a cambios conformacionales en el receptor. Este complejo estrógeno-receptor dimeriza y se une a coactivadores formando la unidad transcripcional, que se une a unos sitios específicos en el ADN llamados elementos de respuesta estrogénica (EREs), que están colocados cerca de los genes controlados por los estrógenos. Tras la unión al ERE al ADN, los genes más cercanos se activan, transcribiéndose a ARNm y conduciendo, finalmente, a la síntesis de

las proteínas específicas que influyen en el comportamiento de la célula (Martín y col., 2010).

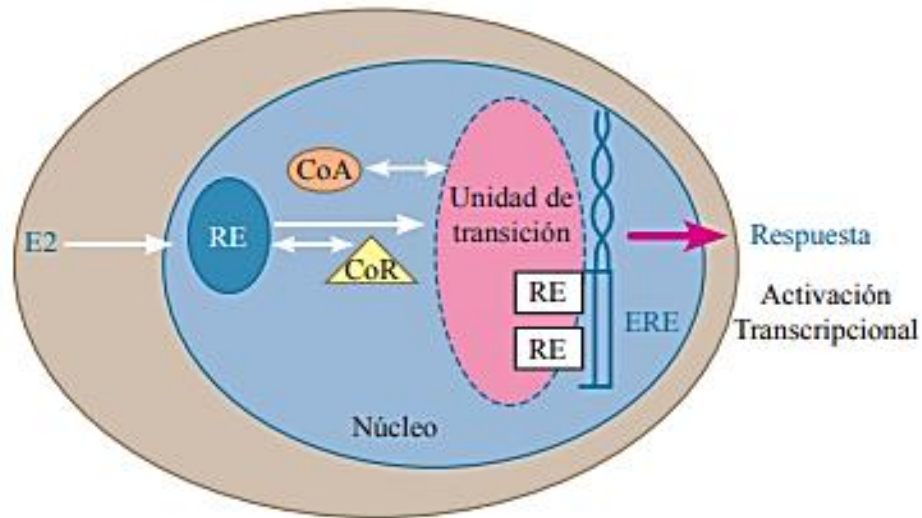


Figura 9. Señalizadores intermedios entre el RE y la maquinaria transcripcional. E: estradiol; RE: Receptor estrogénico; CoA: coactivador; CoR: correpresor; ERE: elemento de respuesta estrogénica. Fuente: Martín, S. y col. (2010). SERMs: un largo camino desde el tamoxifeno hasta las nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos. *Investigación Química*, 106(3), 199–206. Recuperado de file:///C:/Users/win/Downloads/Dialnet-SERMs-3300611.pdf

Los dos subtipos de receptores de estrógenos, ER α y ER β , se han identificado en el corazón y la vasculatura (Yang y Reckelhoff, 2011).

Los estrógenos modifican la expresión de los canales de potasio (Shufelt y Bairey, 2009). Se unen a los receptores de superficie celular y activan la cinasa de proteína por mitógenos (Hoffman y col., s.f.).

El estrógeno también actúa a través de un tercer receptor, que fue nombrado inicialmente como GPR30 (Receptor huérfano acoplado a proteína G) y renombrado posteriormente como GPER (Receptor de estrógenos acoplado a proteína G). Además del estrógeno, se ha demostrado que otras hormonas/factores tales como progestina, genisteína y antagonistas de estrógenos/moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM) tamoxifeno e ICI 182780 actúan como ligando GPER; Sin embargo, su afinidad a GPER es 10 veces a 100 veces menor que el estrógeno (Yang y Reckelhoff, 2011).

Tras la unión de los estrógenos, GPER transactiva los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que induce la transducción rápida de señales, incluyendo la activación de la MAP cinasa (MAPK), la proteína cinasa A (PKA) y fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). En el corazón, la activación de GPER con el agonista G1 específico reduce la lesión por isquemia/reperfusión y preserva la función cardíaca actuando a través de las vías Akt (proteína cinasa B) dependientes de PI3K, lo que sugiere el papel cardioprotector de este recién definido receptor de estrógenos (Yang y Reckelhoff, 2011).

A través de la activación de las vías de Akt por MAP cinasa (MAPK)-PI3 cinasa (PI3K), se inhibe la caspasa-3, GSK-3 β , la fosforilación de p53 mediada por p38 y vías de señalización mediadas por JNK1/2, se inhibe la transcripción de quimiocina/citocinas, aumentando la supervivencia celular de cardiomiocitos y se tiene un efecto profundo de reducir la apoptosis (Yang y Reckelhoff, 2011).

La inflamación se considera un elemento clave en la patogénesis de la hipertensión, la aterosclerosis y el desarrollo de la enfermedad coronaria (CHD), el estrógeno se ha informado reduce los marcadores inflamatorios, disminuyendo la inflamación. El estrógeno reduce la interleucina (IL) -1, la IL-6, la IL-18, la proteína C reactiva y el Factor de Necrosis Tisular TNF $-\alpha$ reduciendo la activación/translocación de NF- κ B, generando un efecto anti-inflamatorio (Yang y Reckelhoff, 2011).

Actúa sobre los receptores de los estrógenos ER α y ER β para reducir la síntesis e inhibir su actividad de NADPH oxidasa y aumentar la síntesis de Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS) y la expresión de Superóxido Dismutasa (SOD), los estrógenos como 17 β -estradiol, estrona y estriol actúan como secuestradores de ROS en virtud de la capacidad donadora de hidrógeno de su estructura molecular fenólica, disminuyendo así el superóxido y aumentando la producción de NO y su biodisponibilidad (efecto genómico), reduciendo así el estrés oxidativo (*Figura 10*) (Yang y Reckelhoff, 2011).

La mayoría de los efectos vasodilatadores de los estrógenos están mediados por una mayor síntesis de óxido nítrico en las células endoteliales, con la activación rápida de la eNOS a través de un mecanismo mediado por calcio sin alterar la expresión génica (efecto no

genómico), dando lugar también a la liberación de cGMP (reduce la activación plaquetaria). Aumenta el factor estimulante de las colonias de macrófagos, una citoquina que disminuye los niveles de colesterol plasmático mejorando la depuración de Lipoproteína de baja densidad (LDL) (Yang y Reckelhoff, 2011).

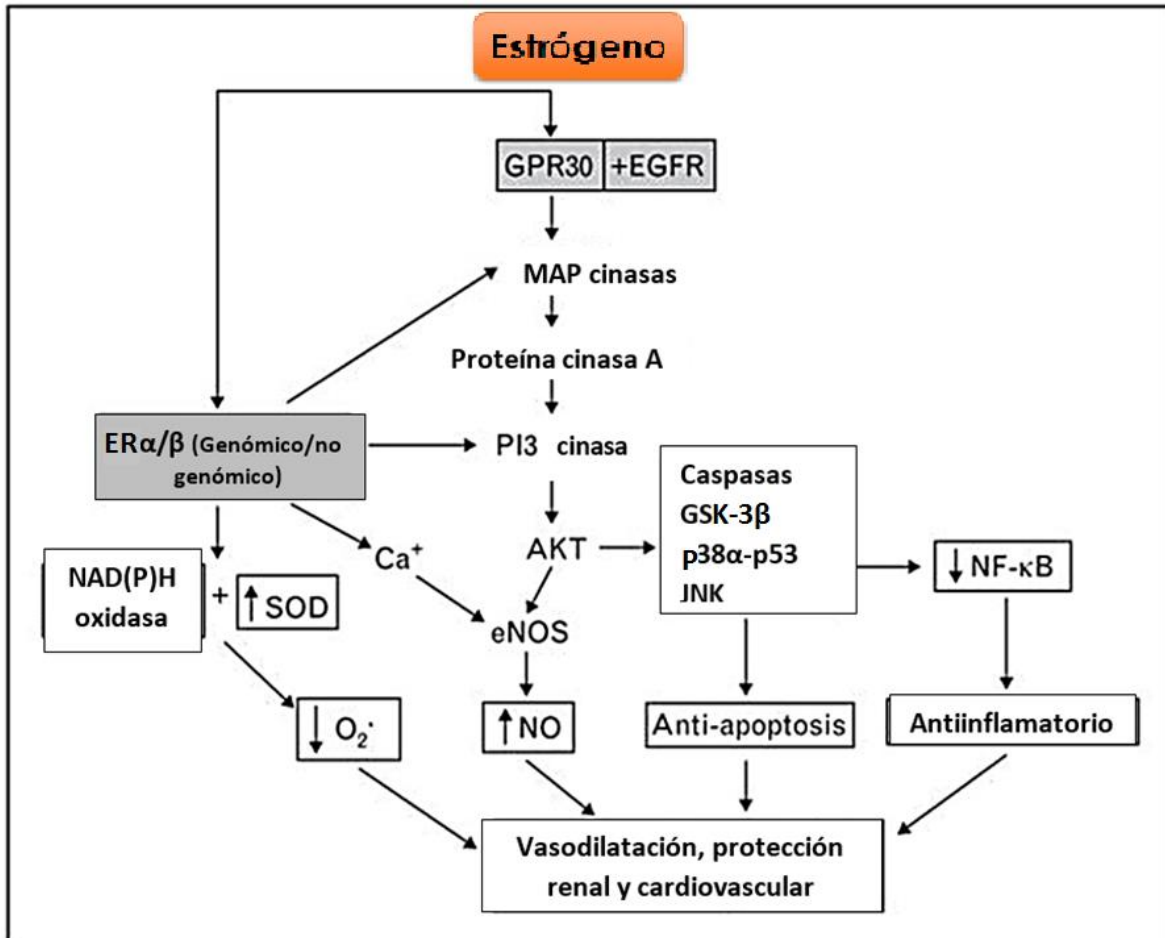


Figura 10. Mecanismos responsables de la vasodilatación y la protección cardiovascular y renal mediada por estrógenos. Fuente: Yang, X-P., y Reckelhoff, J. F. (2011). Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 20(2), 133–138. doi:10.1097/MNH.0b013e3283431921.

Además, se ha demostrado que el estrógeno promueve la movilización de células progenitoras endoteliales y mejora la liberación de Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) mediado por células madre mesenquimatosas, e inhibe la proliferación de células del músculo liso, mejorando la función endotelial y miocárdica después de la isquemia (Yang y Reckelhoff, 2011).

El estrógeno que actúa a través de ER β aumenta la proteína S-nitrosilación, una modificación de la proteína post-traslacional común, dando lugar a la cardioprotección (Yang y Reckelhoff, 2011).

Hay pruebas que indican que la aterosclerosis es una respuesta inflamatoria en curso, que es más profunda durante los primeros años de la menopausia. Se ha demostrado que la producción de citocina aumenta en los primeros años después de la menopausia, y que se encuentra disminuido dentro del rango premenopáusico. En un informe de 2015 se describió que un compuesto natural llamado tanshinone IIA inhibía la hipertrofia de los cardiomiocitos mediada por el receptor de estrógeno a través del aumento de la fosforilación de Akt. Esto dio como resultado una expresión reducida de calcineurina y la posterior supresión de la translocación de NF-AT, con la consecuente inhibición de la señalización hipertrófica. También se ha observado que la tanshinona afecta la actividad del receptor de estrógenos de manera que alivia la hipertrofia cardíaca mediada por la angiotensina II (Pechánová y col., 2015). El compuesto también ejerce efectos no genómicos a través de la interacción con los Receptores de estrógenos de membrana (mER), como el receptor de estrógeno acoplado a proteína G selectiva de estradiol (GPER) (Barta y col., 2018).

Los estrógenos en dosis bajas aumentan ligeramente el estradiol plasmático pero mejoran la función endotelial y el perfil lipídico sin hiperplasia endometrial, mientras que las dosis más altas aumentan el estradiol plasmático de dos a tres veces y se asociaron con hiperplasia endometrial, mientras que la ausencia o reducción del estrógeno endógeno puede acelerar la progresión de la aterosclerosis (Yang y Reckelhoff, 2011).

3.3 Progesterona

La progesterona (Pg) es una hormona esteroide de 21 carbonos con 2 carbonos en la cadena lateral del C17, dos cetonas en C3 y C20 y un doble enlace en C4 (*Figura 11*). Es muy importante porque en la secuencia de síntesis da lugar a los glucocorticoides, los mineralocorticoides y las hormonas sexuales masculinas y femeninas. Preside la segunda

parte del ciclo menstrual favoreciendo el endometrio excretor, favorece la nidación y la continuación del embarazo. Funciona en tándem con el estrógeno (Facultad de Medicina UNAM [FMEDIC UNAM], 2008).

Los valores de referencia de progesterona en la mujer en preovulación son menores de 1 nanogramos por mililitro (ng/mL), durante la mitad de ciclo de 5 a 20 ng/mL, en la posmenopausia de menos de 1 ng/mL, en el primer trimestre del embarazo de 11.2 a 90.0 ng/mL, en el segundo trimestre del embarazo 25.6 a 89.4 ng/mL y en el último trimestre de 48 a 300 ng/mL. En el hombre el valor de referencia de progesterona es menor de 1 ng/mL. Los niveles de progesterona son relativamente bajos en niños (Ángel y Ramelli, 2006; GID, 2004).

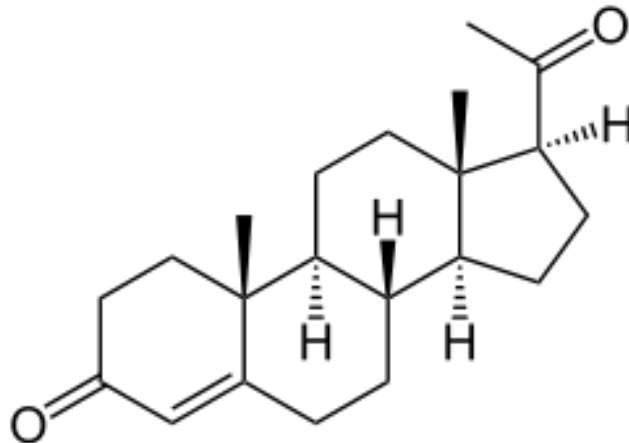


Figura 11. Fórmula química estructural de la molécula de progesterona. Fuente: Franco, Y., Mendoza, V. y Lemini, C. (2003). Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. *Rev Fac Med UNAM*, 46(3). Recuperado de <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-3/RFM46306.pdf>

Las funciones protectoras de la progesterona en el sistema cardiovascular son relevantes, pero no tan bien caracterizadas como los efectos de los estrógenos. Se ha acumulado evidencia de que la progesterona disminuye la presión arterial, inhibe la hiperactividad coronaria y tiene poderosos efectos vasodilatadores y natriuréticos (Thomas y Pang, 2013).

Las acciones beneficiosas de la progesterona en las funciones cardiovasculares no han sido ampliamente estudiadas y es que se han observado efectos divergentes a los de la

progesterona en muchos ensayos clínicos con progestinas sintéticas como el acetato de medroxiprogesterona (MPA) que se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria (Thomas y Pang, 2013).

Los receptores funcionales de progesterona (PR) son regulados por la progesterona, así como por progestinas sintéticas. Existen tanto los receptores nucleares de progesterona (nPR) como los nuevos receptores de progesterona de membrana (mPRs: mPR α , mPR β y mPR γ), estos últimos son candidatos para los intermediarios en las acciones rápidas de progesterona iniciadas en la superficie celular en células vasculares endoteliales y de músculo liso (Pang y Thomas, 2018).

La acción de la progesterona a través de mPR α implica la activación de una proteína G inhibitoria (Gi), la regulación a la baja de la señalización de AMPc y también la activación de las vías de señalización PI3K / Akt y MAPK. Se ha demostrado anteriormente que mPR α es el intermediario en la rápida regulación por aumento de progesterona no genómica de la actividad de la eNOS y la producción de NO en las HUVEC, que también está mediada por la activación de una proteína G inhibitoria (Gi) y la señalización a través de las vías PI3K, Akt y MAP cinasa (Pang y Thomas, 2018).

Las acciones genómicas de progesterona involucran la regulación de la proliferación celular. La cascada de señalización intracelular de las MAPK es de gran importancia para la biología de la célula. Estas proteínas cinasas participan activamente en procesos celulares relacionados con mitogénesis. En CMLV, la cascada de señales de MAPK controla diversas funciones celulares, entre ellas, la proliferación y la migración celular (Hernan, 2010). En el trabajo de Hernan (2010), se mostró que el efecto mitogénico de Pg en CMLV es dependiente de la activación de MAPK y participa la vía de PKC. Si bien hemos establecido una secuencia temporal de los eventos activados por Pg se podría plantear la hipótesis de que el efecto mitogénico de la hormona sobre CMLV requeriría de la activación secuencial de las enzimas PKC y MAPK. En CE demostramos que la acción de la hormona es

antimitogénica, lo que sugiere que la acción de Pg sobre el crecimiento celular es selectiva y diferencial sobre cada tipo celular. Las evidencias reportan que las acciones vasculares de Pg responden a un mecanismo de acción en 2 pasos que integraría la activación de sistemas de señalización intracelular (PKC, MAPK y NOS) los cuales mediarían los efectos genómicos del esteroide sobre el control del crecimiento celular (Hernan, 2010).

El hallazgo de que la administración de progesterona disminuye la vasoconstricción de los vasos sanguíneos en varios modelos animales en pocos minutos sugiere que los mecanismos son rápidos, no genómicos y de importancia fisiológica en la regulación del tono vascular. En conjunto, estos resultados indican que la progesterona ejerce efectos protectores en el sistema vascular a través de dos mecanismos independientes en el músculo liso y en las células endoteliales, ambas mediadas por mPR α e involucran las vías de señalización de Gi, PI3K, Akt y MAP cinasa / ERK, dando como resultado alteraciones en la actividad endotelial de óxido nítrico sintasa (eNOS) y afluencia de calcio, respectivamente (Thomas y Pang, 2013).

A pesar de la disponibilidad de observaciones consistentes sobre los efectos funcionales de las progestinas en el sistema cardiovascular, los mecanismos moleculares de las acciones de éstas en las células vasculares han sido hasta ahora apenas caracterizados. Se están descubriendo nuevos mecanismos de transducción de señales para receptores de progesterona en diferentes tejidos, algunos de los cuales son independientes de la regulación de la transcripción de genes y por lo tanto se indican como "no genómicos" (Simoncini y col., 2003). Además, la contribución a la transducción de señales de coactivadores se investiga ampliamente, con el fin de comprender las vías de la especificidad de tejidos y para diseñar nuevos moduladores de receptores de progesterona (Simoncini y col., 2003).

Se ha demostrado que los progestágenos tienen efectos metabólicos sobre el perfil lipídico, hasta cierto punto, resulta en un perfil lipídico potencialmente ateroprotector, sin embargo, diferentes gestagenos inducen efectos sustancialmente diferentes. Por ejemplo,

las progestinas androgénicas parcialmente revierten el aumento positivo en el HDL del estrógeno (Simoncini y col., 2003).

En resumen, el estudio de los efectos celulares de PR a nivel vascular ha demostrado que la hormona regula la proliferación, la migración y la apoptosis de las células vasculares, con una acción selectiva y diferencial según el tipo celular. La hormona previene la adhesión de monocitos inducida por un agente causante e inhibe la agregación plaquetaria a través de la estimulación de la síntesis de NO. Este reporte ha sido obtenido en sistemas in vitro trabajando con células aisladas (Hernan, 2010).

3.4 Estradiol con progesterona

Un trabajo reciente que analiza los efectos adicionales de la progesterona natural o MPA sobre el flujo sanguíneo coronario y la isquemia miocárdica en las mujeres postmenopáusicas muestra que la progesterona tiene efectos vasodilatadores sinérgicos cuando se añade a los estrógenos. Por el contrario, MPA no comparte esta acción, por lo tanto indica que, en este objetivo en particular, no todas las progestinas tienen el mismo efecto (Simoncini y col., 2003).

La presencia de un progestágeno da lugar a diversas modificaciones de los efectos de los estrógenos, actuando a veces sinérgicamente, siendo otros neutros o antagonizantes de los efectos de los estrógenos (Simoncini y col., 2003).

Como el tratamiento conjunto con E2 y Pg potencia el estímulo sobre la producción de NO inducido por cada una de las hormonas por separado. Aunque estos resultados en su conjunto evidencian una interacción entre las acciones bioquímico/ celulares de 17- β -estradiol y Pg (Hernan, 2010).

4. ÓXIDO NÍTRICO

4.1 Definición

Furchgott y Zawadzki demostraron en 1980 que la acetilcolina (ACh) y agentes muscarínicos relacionados a ella relajan el tejido vascular previamente contracturado sólo cuando su endotelio está intacto, y atribuyeron este fenómeno a la presencia de un factor humoral producido in situ al que denominaron EDRF (*Endothelial Derived Relaxing Factor*). En 1986 Furchgott y al mismo tiempo Ignarro sugirieron que el EDRF era el óxido nítrico (NO) o algo cercanamente relacionado (De la Serna, 2010). Desde 1992, el óxido nítrico (NO) fue nombrado "molécula del año".

El óxido nítrico es un gas inorgánico con estructura de RL (radical libre) que actúa como mensajero biológico en soluciones fisiológicas. En condiciones líquidas aeróbicas es espontáneamente oxidado a su producto final (estable e inactivo) nitrito (NO_2^-) y en menor cuantía a nitrato (NO_3^-). Reacciona con la Hb (Hemoglobina) para formar nitrato y metaHb y se liga al medio heme de la enzima guanilatociclasa, por lo cual provoca aumento de la síntesis de cGMP (*Figura 12*) (De la Serna, 2010).

El NO funciona como citocina autocrina de acción fugaz. Su acción es inhibida por la Hemoglobina, que lo neutraliza de 5-6 segundos, y por los radicales libres (RL) y se potencia con la Superóxido Dismutasa (SOD) (De la Serna, 2010). El mediador responsable de la estimulación de la producción de NO es el ADP (Adenosín difosfato) derivado de las plaquetas, aunque también contribuye algo la serotonina y la trombina.

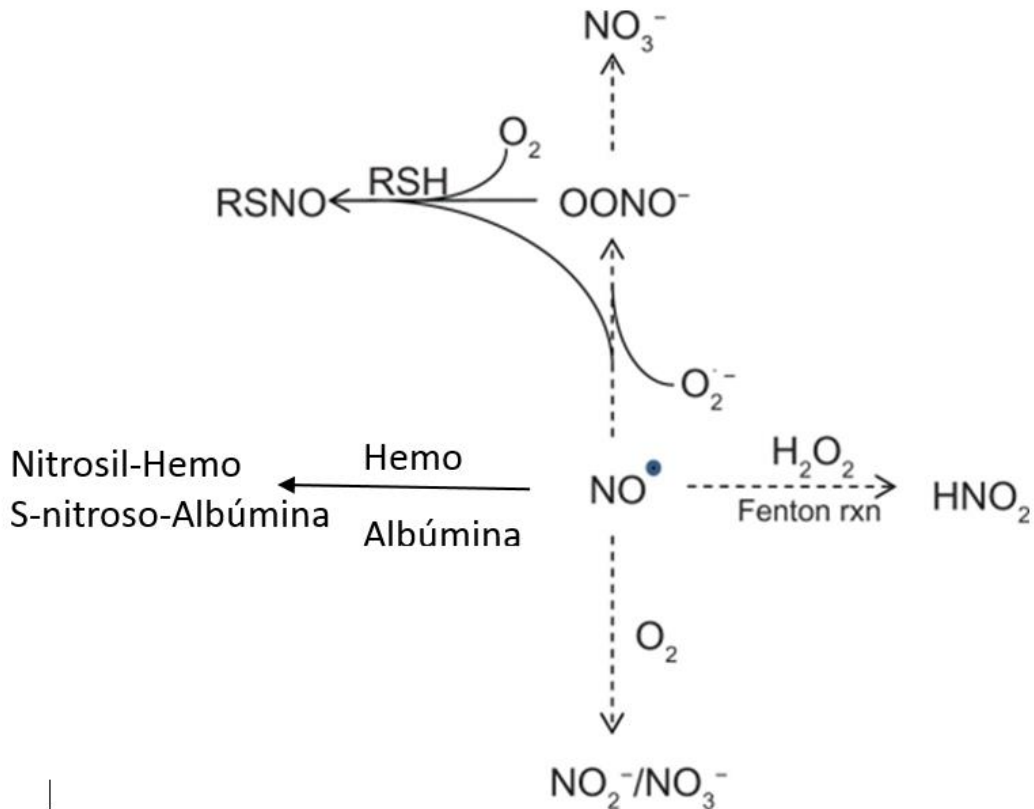


Figura 12. Reacciones biológicas del óxido nítrico. El óxido nítrico de radicales libres (NO•) puede reaccionar con muchos componentes dentro de la vasculatura que afectan su biodisponibilidad. Fuente: Jin, R. y Loscalzo, J. (2010). Vascular nitric oxide: formation and function. *Journal of Blood Medicine*, 147–162. doi: 10.2147/JBM.S7000

El NO es generado por tres isoformas NOS distintas en mamíferos bien caracterizadas, codificadas por diferentes genes: 1) La NOS endotelial (eNOS o NOS3) que está presente principalmente en el endotelio y está codificada por el gen *NOS3* ubicado en 7q35-36; 2) la NOS neuronal (nNOS o NOS1), codificada por el gen *NOS1* ubicado en 12q24.2, expresado predominantemente en tejido nervioso y músculo esquelético; 3) NOS inducible (iNOS o NOS2) codificada por el gen *NOS2* ubicado en (17q11.2), tiene un papel en el sistema inmunológico y cardiovascular y 4) y NOS mitocondrial (mtNOS) (*Figura 13*) (Zhou y col., 2018).

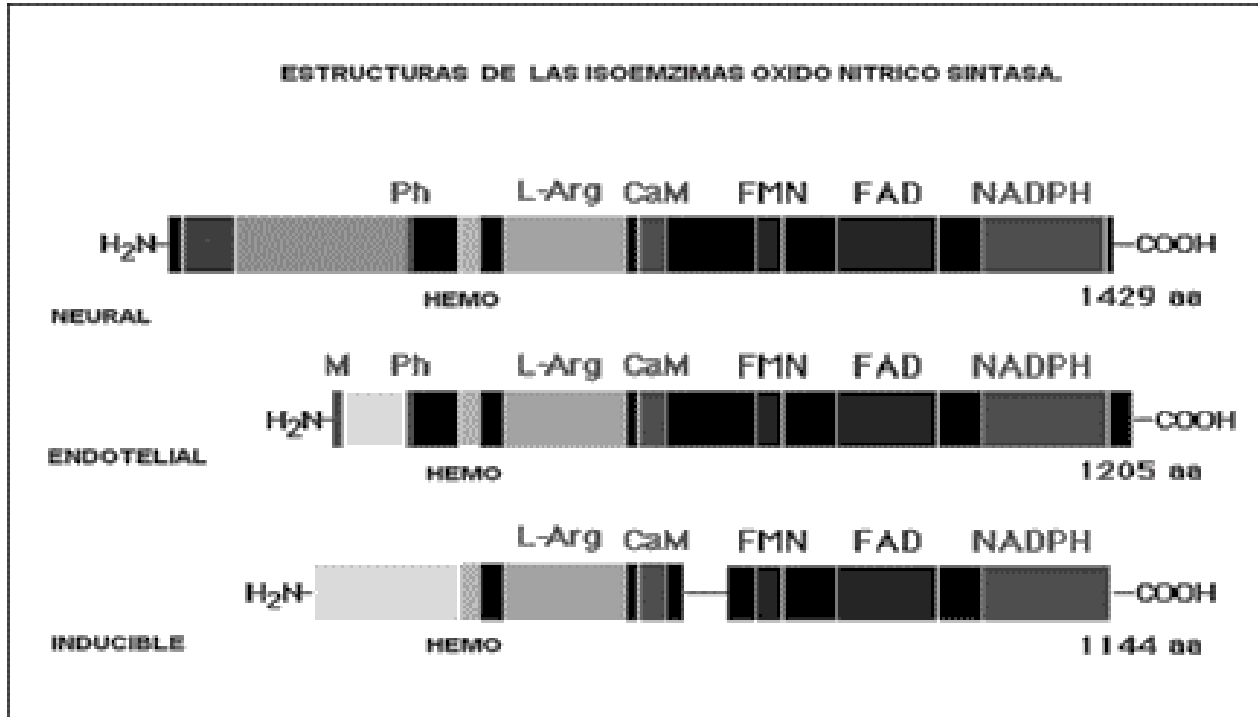


Figura 13. Sitios específicos de acoplamiento de la L-arginina (L-Arg), la Calmodulina (CAM) y otras coenzimas como son; Flavin-adenindinucleotido (FAD), Niacin-adenin difosfato reducido (NADPH). Fuente: Figuero, L., José, M., Almaguer, G., Camacho, A. y León, A. (2004). Flujo sanguíneo y el óxido nítrico son factores que ejercen efectos sobre la hipertensión. HORIZONTE SANITARIO, 3, 34-45. Recuperado de <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/420/340>

Todas las isoenzimas NOS utilizan L-arginina y oxígeno y la forma reducida de Nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato (NADPH) como sustratos y 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina (BH₄) como cofactor esencial, estas catalizan la reacción en la que a partir de los átomos terminales guanido nitrógeno de la l-arginina, en presencia de oxígeno generan NO y L-citrulina en igual medida (*Figura 14*) (De la Serna, 2010).

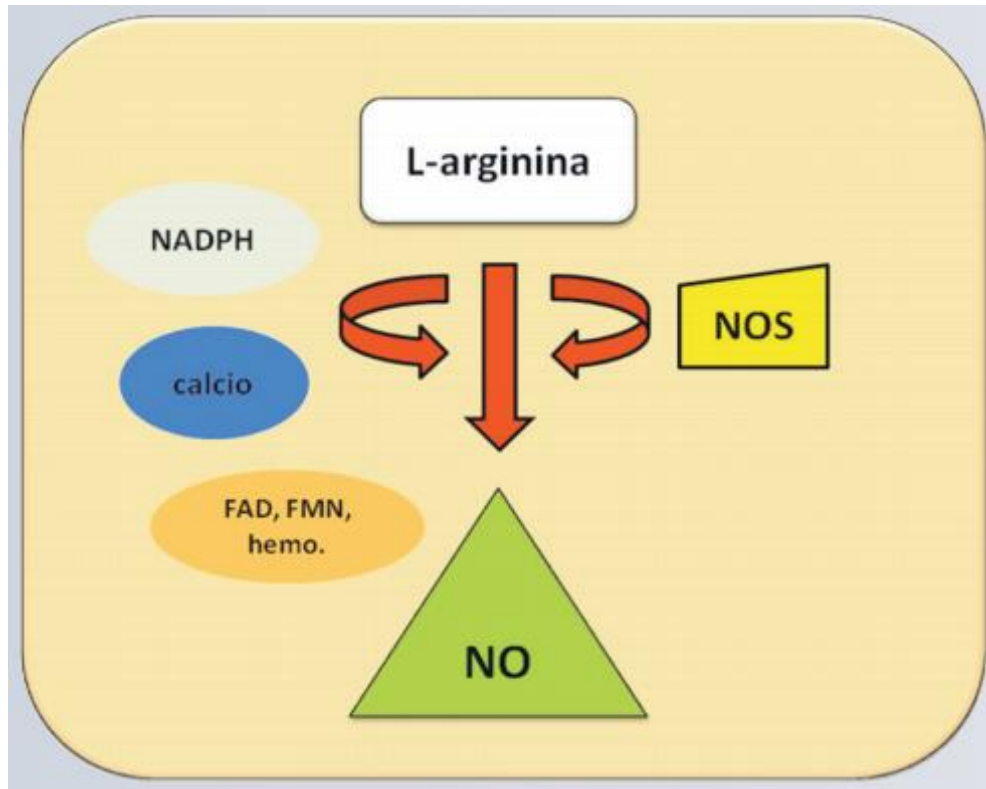


Figura 14. Síntesis del NO. Fuente: Díaz, R. M., Mejía, S. J., Huerta, O. J. y Huerta, E. A. (2009). ÓXIDO NÍTRICO: LA DIVERSIDAD DE SUS EFECTOS SISTÉMICOS. Revista Científica Ciencia Médica, 12, 35-38. Recuperado de http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rccm/v12n1/v12n1_a11.pdf

La isoforma eNOS representa la fuente principal para la producción de NO en la vasculatura, esta se expresa predominantemente en el endotelio, pero también se ha detectado en riñones, placenta humana, cardiomiocitos, plaquetas y algunas neuronas. Se ha informado que varios agonistas endógenos, como la acetilcolina, la bradicinina (que interactúan con receptores sobre la superficie de células endoteliales y aumentan la concentración intracelular de calcio) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como el esfuerzo cortante inducido por el flujo sanguíneo, activan la eNOS. Varios estudios han demostrado que la ruta de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)-AKT es responsable principalmente de la fosforilación de la eNOS en Ser1177, especialmente en respuesta al estrés de cizallamiento y VEGF (Figura 15) (Forte y col., 2016).

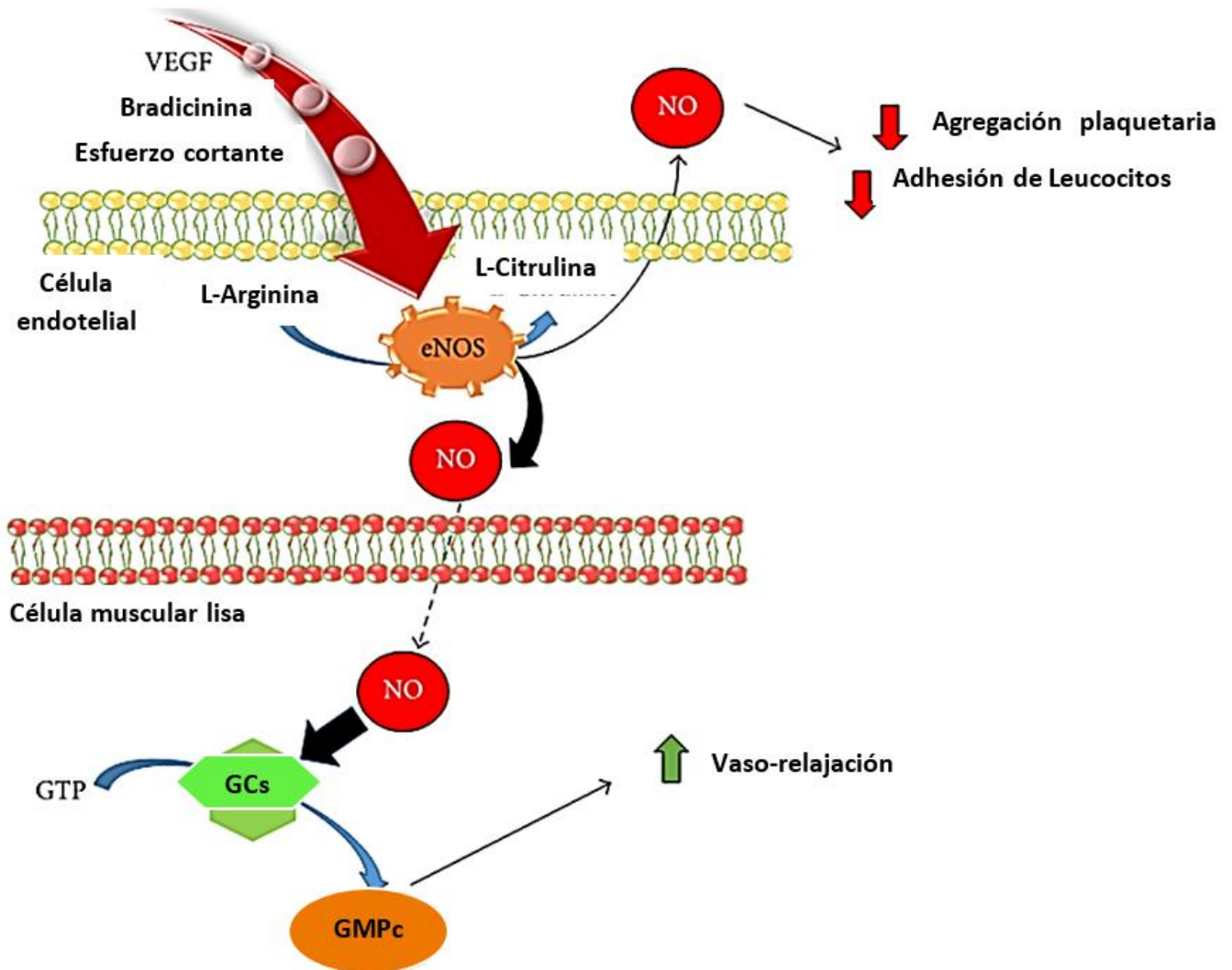


Figura 15. Generación de óxido nítrico: varios estímulos inducen la activación de la eNOS y la producción de NO en las células endoteliales. La difusión de NO en las células musculares lisas es responsable de la generación de GMPc y la vasorelajación. Fuente: Forte, M y col. (2016). Targeting Nitric Oxide with Natural Derived Compounds as a Therapeutic Strategy in Vascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-20. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7364138>

La actividad de la eNOS está regulada por el aumento de calcio en el citosol en las células endoteliales, lo que conduce a la activación de la calmodulina (CaM) que a su vez se une a la eNOS, lo que facilita su función. Además del aumento del calcio intracelular, la actividad de la eNOS depende también de su estado de fosforilación. En particular, se ha sugerido que la fosforilación de las isoformas NOS en Tyr81 y Tyr657 representa un mecanismo necesario para modular la producción de NO sobre todo durante la tensión de cizallamiento. Además, la caveolina-1, el componente principal de las membranas

plasmáticas de las caveolas, se ha descrito como un regulador negativo de la eNOS. Otro mecanismo involucrado en la producción de NO derivado de eNOS es la activación de los β -adrenorreceptores en respuesta al aumento de catecolaminas que se expresan en niveles altos en condiciones de estrés oxidativo asociado con disfunción endotelial (Forte y col., 2016).

En ausencia de CaM se genera anión Superóxido (O_2^-) que puede unirse al NO dando lugar a Peroxinitritos ($ONOO^-$), inductores potentes de la muerte celular. La falta de BH_4 genera además de O_2^- , H_2O_2 (peróxido de hidrógeno). Cuando aumenta el estrés oxidativo, la eNOS puede perder sus propiedades fisiológicas en un proceso denominado "desacoplamiento de la eNOS. Por lo tanto, el desacoplamiento de la eNOS no solo conduce a una disminución de la biodisponibilidad del NO, sino que también contribuye a aumentar el estrés oxidativo preexistente. Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar el desacoplamiento de la eNOS; entre estos, la oxidación de BH_4 a la forma inactiva por el estrés oxidativo, junto con el agotamiento de la L-arginina, juegan un papel destacado. En particular, la disminución de la L-arginina es causada por la regulación positiva de la expresión y actividad de las isoformas de arginasa (Arg I y Arg II) (De la Serna, 2010).

La NOS neuronal (nNOS) tiene actividad demostrada en los sitios centrales y periféricos del sistema nervioso autónomo que involucran el control de la regulación de la presión sanguínea. La nNOS se expresa en miocitos cardíacos, músculos coronarios lisos, ganglios cardíacos y nervios autónomos que representan una fuente importante de NO cardíaco. Dentro del hipotálamo la mayor población de las células NO se encuentran dentro del núcleo paraventricular. Los aumentos en el NO en el núcleo paraventricular resultan en disminuciones del flujo simpático y la presión arterial y el NO juega un importante rol en la reducción de la presión arterial durante la recuperación de estrés psicológico (Zhang y col., 2014).

El NO producido masivamente por la iNOs (Óxido Nítrico Sintasa inducible) en las células de estirpe mesenquimal por la estimulación con lipopolisacárido bacteriano o diversas citocinas producidas durante una situación inflamatoria, tiene realmente, una función

citotóxica, que en situaciones como el shock séptico conduciría a una hipotensión sistémica debido a la gran estimulación de la GCs (Guanilato Ciclasa soluble). En relación con esta actividad citotóxica, se ha demostrado que el NO compleja los centros Fe-S de cadenas respiratorias o daña directamente el DNA o inactiva las proteasas de algunos virus y parásitos intracelulares mediante nitrosilación, produciéndose así una defensa inmunoespecífica. La iNOS puede aparecer en prácticamente todas las células del corazón, asociada a la expresión de citocinas proinflamatorias (De la Serna, 2010).

Varios estudios muestran la presencia de una nueva isoforma de la enzima eNOS en las mitocondrias (mtNOS). Esta cuarta isoforma, el mtNOS, es responsable de la producción de NO en las mitocondrias. Se ha demostrado que la capacidad de síntesis de NO de mtNOS es mayor que la derivada de la actividad combinada de todas las demás isoformas NOS. Además, los hallazgos recientes sugieren que una estimulación excesiva de mtNOS conduce a disfunciones mitocondriales, que contribuyen a los síndromes metabólicos (Forte y col., 2016).

En la tabla 2 se resumen las características de las isoformas de la NOS.

Isoforma	Localización	Expresión	Cofactor	Liberación NO	Regulación	Funciones biológicas
nNOS NOS-1 (160 kD)	Soluble, citosol	Constitutiva	BH ₄ NADPH FAD FMN	Moderada (nM- μM)	Regulable Dependiente de Ca ⁺	Neurotransmisión Funciones autonómicas Aprendizaje
iNOS NOS-2 (130 kD)	citiosol	No constitutiva	BH ₄ NADPH FAD FMN	Alta (μM)	Transcripcional No dependiente de Ca ⁺	Inflamación Respuesta inmunológica
eNOS NOS-3 (135 kD)	Membrana	Constitutiva	BH ₄ NADPH FAD FMN	Baja (pM- nM)	Regulable Dependiente de Ca ⁺ Fosforilación	Vasodilatación Adhesión leucocitaria Proliferación celular

Tabla 2. Características principales de las isoformas de la enzima NOS. nNOS: sintasa de óxido nítrico neuronal; iNOS: sintasa de óxido nítrico inducible; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; NADPH: dinucleótido de nicotinamina adenina fosfato; FAD: dinucleótido de adenina favina; FMN: mononucleótido de favina; BH₄: tetrahydrobiopterina. Fuente: Depositphotos Inc. USA. (2014). Recuperado de <https://sp.depositphotos.com/57508125/stock-illustration-structural-chemical-formulas-and-model.html>

4.2 Efectos sistémicos

El NO puede tener varios mecanismos de acción por ejemplo como mediador en vías de transmisión de señales que impliquen a citocromos, o pueden tener un efecto directo mediante nitrosilación sobre algunas proteínas, modificándose su función natural (Rivero y col., 2001).

Se ha propuesto que el NO puede promover la apoptosis de las células o reducir el nivel de apoptosis celular, dependiendo de la concentración local de NO en el órgano o tejido individual. Si bien se ha informado que los niveles bajos de producción de NO son beneficiosos, se ha demostrado que los niveles altos de NO son perjudiciales. La inducción de la apoptosis por NO puede ser el resultado de daño en el ADN. El daño en el ADN da como resultado la acumulación de la proteína p53 supresora de tumores, que se ha descrito como un indicador esencial y temprano de la apoptosis inducida por NO. p53, a su vez, induce la detención del ciclo celular al regular la p21 o la apoptosis (*Figura 16*) (Li y col., 2014).

El NO es producido de forma continua en el glomérulo normal, regulando directamente el tono de las arterias glomerulares aferentes y el estado de contracción mesangial. Por otra parte el NO producido por la mácula densa, debido a la expresión de NOS constitutiva controla la hemodinámica glomerular directamente a través del sistema de retroalimentación túbulo-glomerular y la liberación de renina. De esta forma, el NO interviene de manera decisiva en la regulación fisiológica de la presión sanguínea glomerular, el flujo plasmático renal, la presión capilar glomerular y el coeficiente de ultrafiltración. Además, debido a esto, puede regular el tráfico de micro y macromoléculas a través del mesangio. Se ha sugerido que el NO puede mediar también la natriuresis y la diuresis vía cGMP por vía acción tubular directa (Rivero y col., 2001).

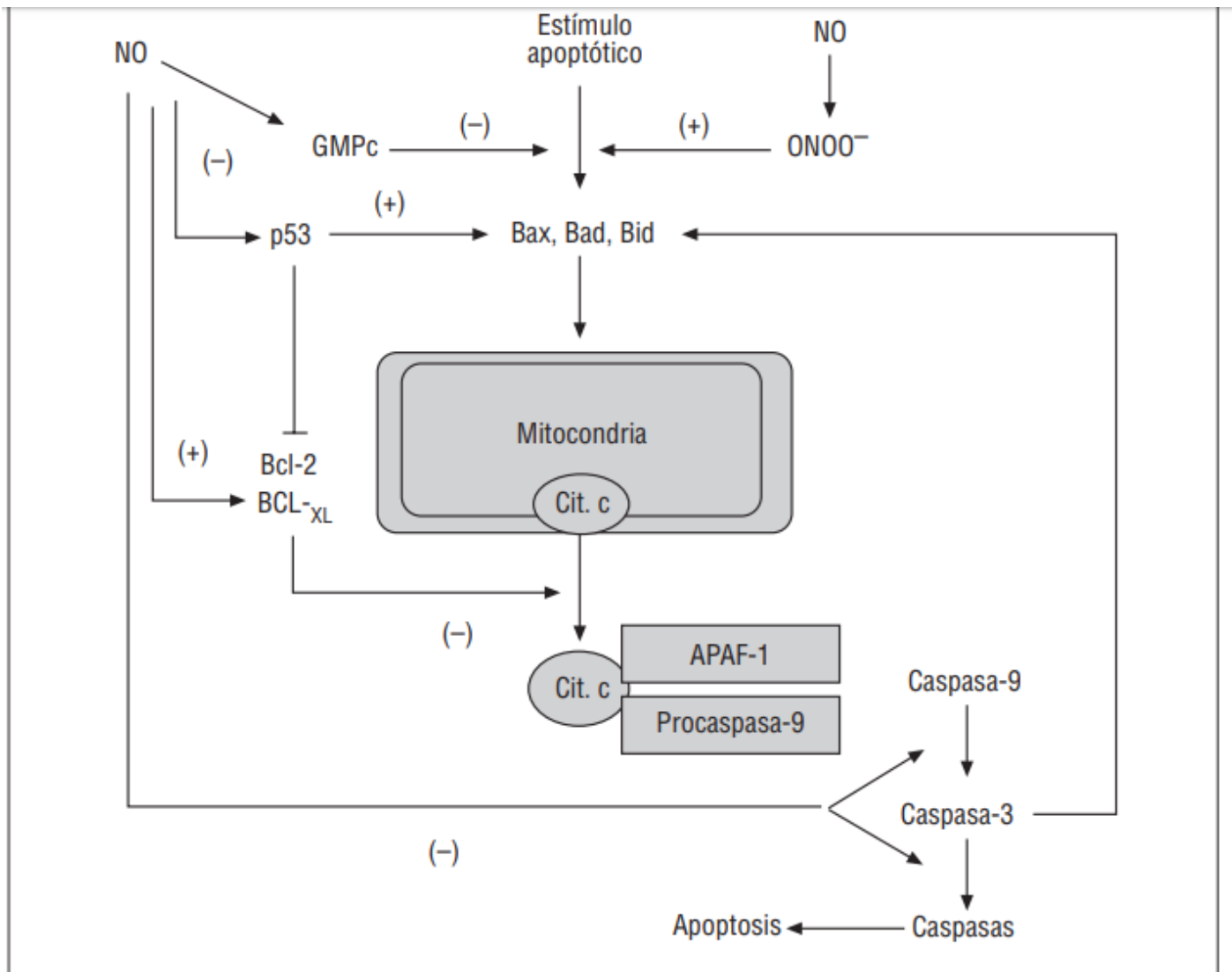


Figura 16. Mecanismos implicados en las acciones proapoptóticas antiapoptóticas del óxido nítrico. APAF-1: factor 1 de activación de proteasas apoptóticas; Bax, Bad, Bid: genes proapoptóticos; Bcl-2/Bcl-xL: genes antiapoptóticos; Cit c: citocromo c; JNK: cinasa amino terminal c-jun; ONOO⁻: peroxinitrito; P53: gen p53. Fuente: Tamargo, J. y col. (2006). Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca. Rev Esp Cardiol Supl, 6, 3A-20A. Recuperado de <http://www.revespcardiol.org/es/efectos-del-oxido-nitrico-sobre/articulo/13087917/>

Las células mesangiales así como los macrófagos residentes son capaces de producir elevadas cantidades de NO durante la inflamación glomerular y otras patologías renales que impliquen daño al glomérulo. Además, el NO puede inhibir la proliferación de las células mesangiales junto con el ANP (Proteína natriuretica A), y de esta manera modular los efectos de citocinas y factores de crecimiento en la glomerulonefritis (Rivero y col., 2001).

El bloqueo crónico de la síntesis de NO induce hipertensión sistémica, proteinuria y esclerosis glomerular. Se ha demostrado que el NO parece influir en la tasa de síntesis de determinados componentes de la matriz extracelular mesangial (Rivero y col., 2001).

El NO también afecta la función mitocondrial y la dinámica, regulando así el metabolismo de la energía cardíaca. Bajo condiciones patológicas, también puede contribuir al desarrollo de disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca. Curiosamente, recientemente se demostró que un aumento en el GMPc intracelular inducido por péptidos natriuréticos o análogos del GMPc modula la apertura del canal de K⁺ sensible a ATP tanto sarcolemista como mitocondrial en los cardiomiocitos ventriculares, lo que sugiere nuevas acciones de NO (Figura17) (Pechánová y col., 2015).

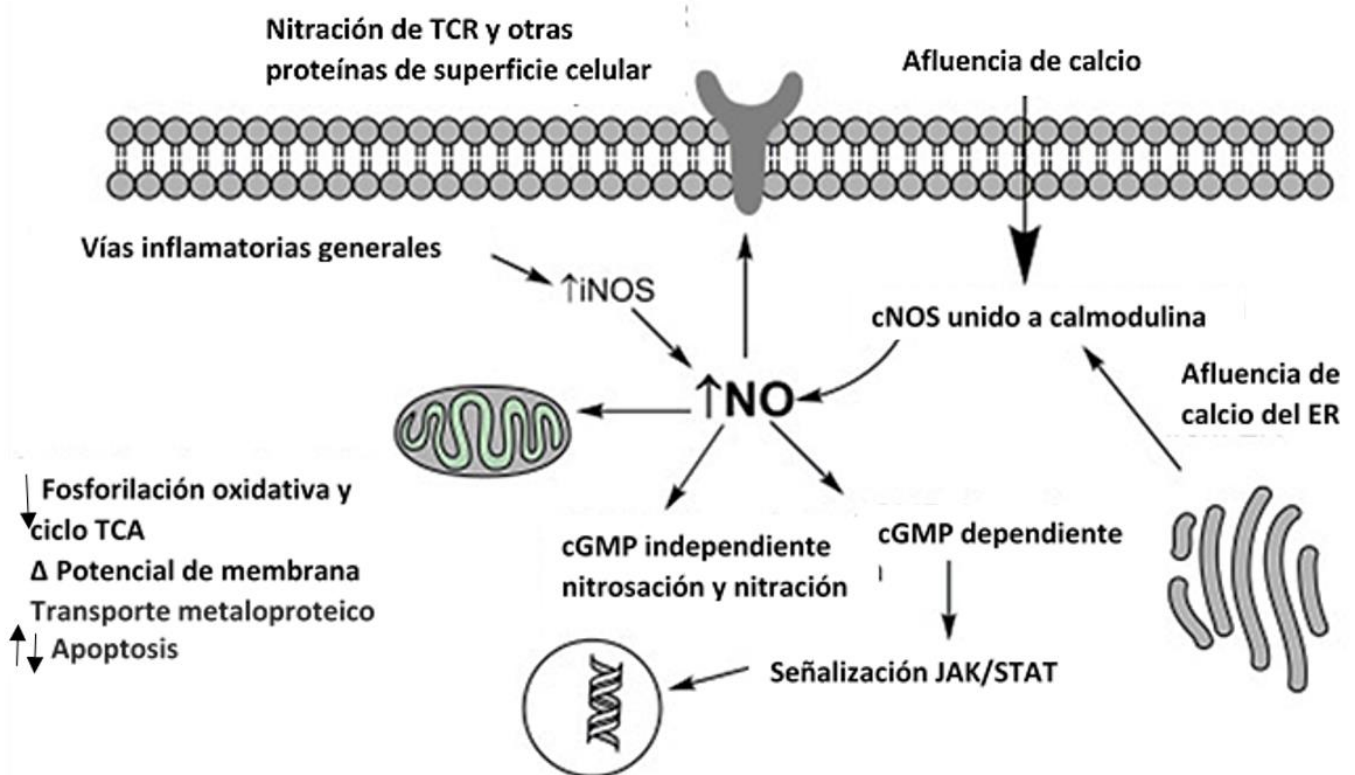


Figura 17. Funciones celulares generales del NO. El NO está involucrado en los procesos celulares dependientes e independientes de GMPc. Participa en la regulación de la función mitocondrial, los procesos apoptóticos y otras vías múltiples, como las vías de respuesta al interferón y la producción de quimiocinas / citoquinas. Fuente: Yarlagadda, K., Hassani, J., Foote, I. P. y Markowitz, J. (2017). The role of nitric oxide in melanoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1868(2), 500-509. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.09.005>

4.3 Efectos vasculares

La función del NO es la de actuar como un factor vasodilatador de gran importancia en la regulación del tono vascular y contrarresta la vasoconstricción vinculada a la mayor entrada de Ca^{2+} en la célula. El NO inhibe la adhesión al endotelio de plaquetas, neutrófilos y monocitos: es vasodilatador poderoso, y actúa sinérgicamente con la PGI_2 , e inhibe además el crecimiento de CMLV (Células Musculares Lisas Vasculares). Es importante inhibidor de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria y es activador de la guanilato-ciclase soluble (GCs) único receptor del NO, que provoca aumento de GMPc (Monofosfato de guanosina cíclica) en células musculares lisas o en las plaquetas, con inhibición de la contractibilidad (Dedkov y col., 2016). Si el endotelio está intacto la trombina causa vasodilatación, e inhibe las plaquetas a través de un mecanismo dependiente del endotelio, pues la trombina estimula la liberación del NO o sea, que neutraliza la acción directa de las plaquetas por la trombina: constituye una forma de retroalimentación negativa protectora (Gardner y Shoback, 2012).

La GCs es una hemoproteína citosólica, cuya forma activa es heterodimérica formada por dos tipos de subunidades denominadas α y β . En el extremo amino terminal de la subunidad β se encuentra el grupo hemo, centro de unión al ligando (NO); los extremos carboxilo terminal contienen el dominio catalítico. También al grupo hemo se puede unir otra molécula gaseosa, el monóxido de carbono (CO), que activa a la GCs pero no de manera fisiológica. La formación del complejo Fe-NO (o Fe-CO) provoca un cambio conformacional en las estructura de las subunidades, que produce el efecto catalítico. Las GCs se encuentran localizadas en las células de estirpe mesenquimal y en endotelio vascular. Además se encuentran en mucha mayor proporción en plaquetas, donde su efecto es inhibir la activación de éstas. La GCs es una enzima sensible a la reacción reducción/oxidación (redox). Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno puede activar a la GCs, provocando vasodilatación arterial pulmonar. Sin embargo cuando existe estrés oxidativo excesivo, como ocurre en estados de enfermedad o ROS, la GCs puede cambiar el estado oxidativo del hierro de hemo reducido normal (Fe^{2+}) a hemo oxidado (Fe^{3+}), provocando que ésta sea

menos activa y menos sensible al NO. Posteriormente, la GCs con hemo oxidado pierde su resto hemo, después de lo cual con el tiempo será degradado por el proteosoma (Delmonte, 2016).

La GCs produce GMPc el cual produce efectos tan dispares. Dentro de los efectos más conocidos se encuentran las proteínas cinasas dependientes de GMPc (PKG-I y PKG-II) (Rivero y col., 2001).

Los niveles de GMPc se regulan a nivel intracelular por la activación de las fosfodiesterasas, que lo degradan rápidamente. De las siete familias conocidas de fosfodiesterasas, tres son reguladas alostéricamente por GMPc y una es inhibida por la unión de GMPc en su centro catalítico (Rivero y col., 2001).

Las PKG-I se expresan fundamentalmente en las células de estirpe mesenquimal (musculo liso y células mesangiales), plaquetas, neuronas, células endoteliales, miocitos, y PKG-II que se expresa en las células yuxtglomerulares y túbulos proximales del riñón, en mucosa intestinal, cerebro y huesos. La PKG-I interviene de forma decisiva en el proceso de relajación celular: por una parte fosforila al Receptor del inositoltrifosfato (IP3R) que produce una inhibición de la liberación de Ca^{2+} o un incremento en su compartimentalización, reduciendo la concentración de Ca^{2+} citosólico libre y por otra participa en la activación de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, la enzima que desfosforila las cadenas ligeras de la miosina. Además, los canales iónicos dependientes de GMPc se activan contribuyendo aún más a la disminución del Ca^{2+} intracelular produciendo la relajación celular (*Figura 18*) (Rivero y col., 2001).

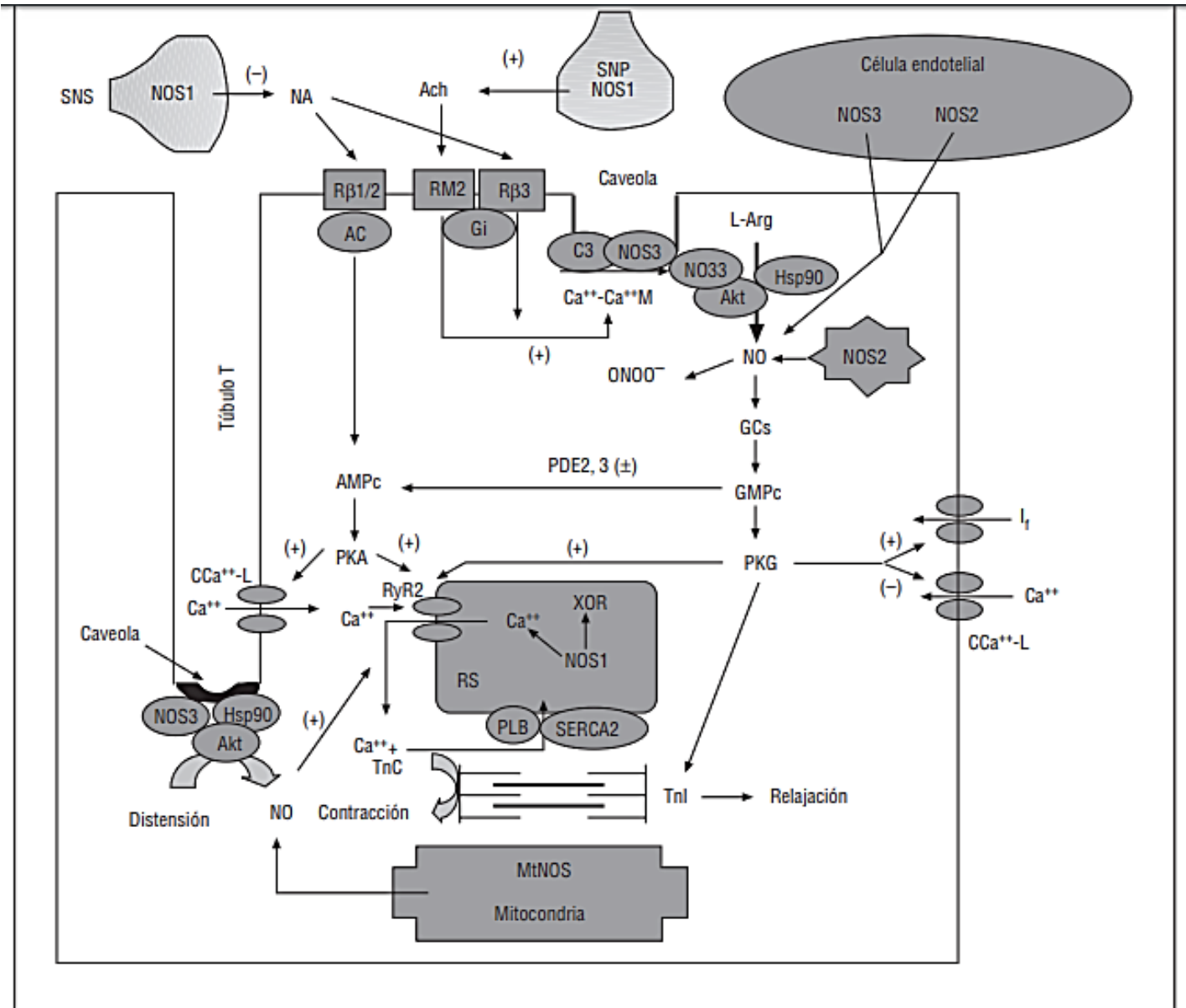


Figura 18. Mecanismo de acción del óxido nítrico en los cardiomiocitos. AC: adenil ciclasa; Ach: acetilcolina; Akt: proteincinasas B; C3: caveolinas-3; [Ca²⁺]_i: concentración intracelular de calcio; Ca²⁺-Ca²⁺M: complejo Ca²⁺-calmodulina; CCa²⁺-L: canales de calcio tipo L; GCs: guanilil ciclasa soluble; Gi: proteína G inhibitoria; Hsp: proteínas del choque térmico; If: corriente marcapaso de la célula cardíaca; mtNOS: óxido nítrico sintasa mitocondrial; NA: noradrenalina; NOS1: óxido nítrico sintasa neuronal; NOS2: óxido nítrico sintasa inducible; NOS3: óxido nítrico sintasa endotelial; ONOO⁻: peroxinitrito; PDE: fosfodiesterasas; PKA/G: proteincinasas A y G; PLB: fosfolambano; Rβ: receptores β-adrenérgicos; RM2: receptores muscarínicos-M2; RS: retículo sarcoplásmico; RyR2: receptores/canales de calcio del retículo sarcoplásmico; SERCA2a: ATP-asa calcio-dependiente del retículo sarcoplásmico; SNP/SNS: terminales nerviosos parasimpáticos (vaginales) y simpáticos cardíacos; TnC/I: troponina C e I; XO: xantinoxidasa. Fuente: Tamargo, J. y col. (2006). Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*, 6, 3A-20A. Recuperado de <http://www.revespcardiol.org/es/efectos-del-oxido-nitrico-sobre/articulo/13087917/>

La vía de señalización NO-GCs-GMPc genera numerosos procesos fisiológicos: relajación de músculo liso vascular (por la caída del Ca^{2+} intracelular) y no vascular, neurotransmisión periférica y central, activación plaquetaria, inhibición de la proliferación y fototransducción (Rivero y col., 2001).

NO ejerce efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos mediante la activación de la proteína de unión al elemento regulador del esteroles hepático (SREBP) -2. También los fármacos reductores del colesterol, las estatinas, mejoran las funciones endoteliales al aumentar la biodisponibilidad de NO. Por ejemplo, en pacientes hipercolesterolémicos tratados con fluvastatina, se demostró una mejora de la vasodilatación endotelial mediante el aumento de la producción de NO (Aluko y col., 2018).

Además, se ha informado que el óxido nítrico se encuentra regulado por el sistema renina-angiotensina, la angiotensina II inhibe la relajación dependiente del endotelio al disminuir la biodisponibilidad del óxido nítrico al promover el estrés oxidativo. La enzima convertidora de angiotensina también ha demostrado inhibir el sistema de la calicreína-cinina-bradicinina, que es un sistema importante involucrado en la producción de óxido nítrico. La angiotensina 1-7, un componente del sistema, causa un aumento de la producción de NO, lo que contribuye a la reducción de la trombosis en ratas (*Figura 19*) (Aluko y col., 2018)

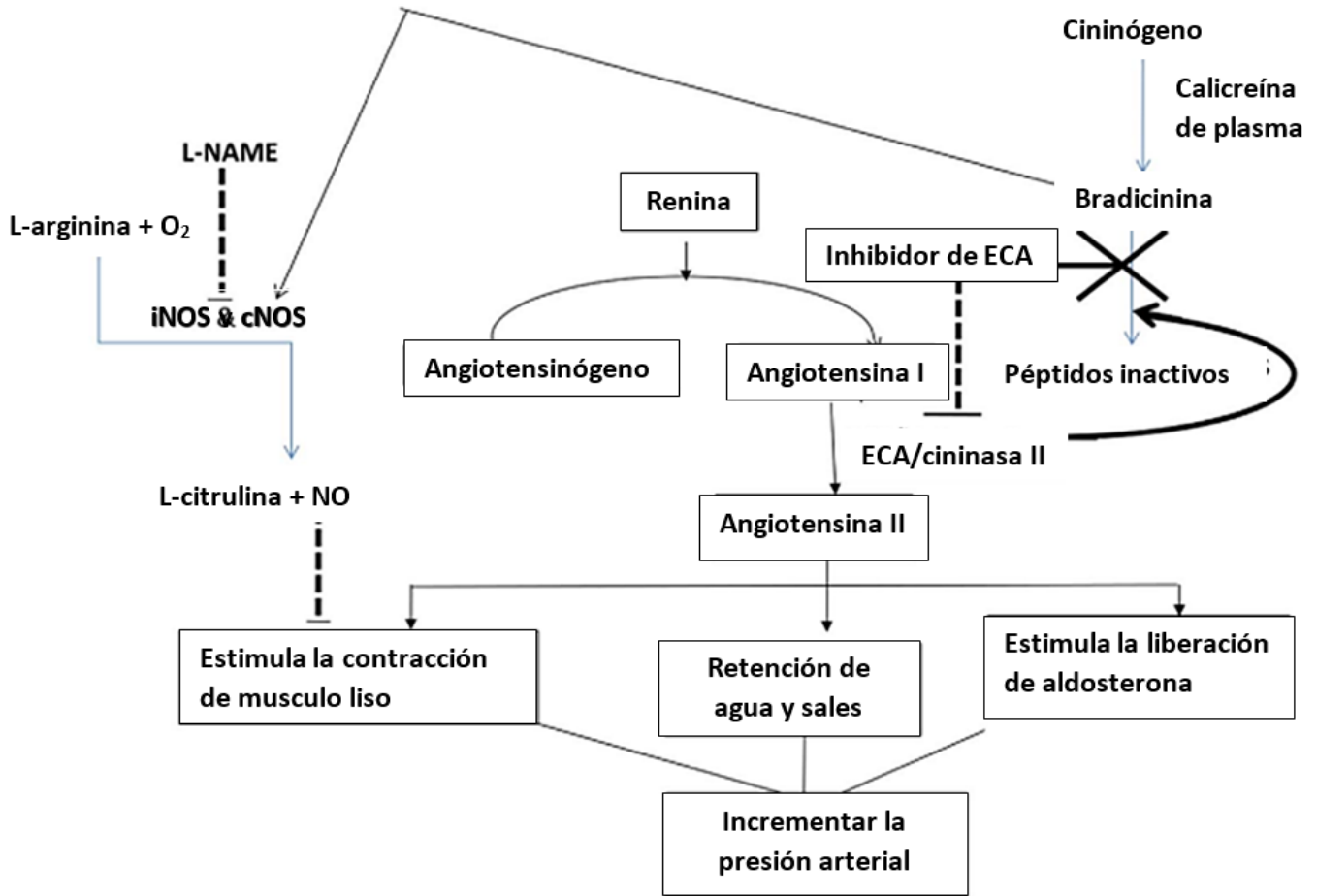


Figura 19. Diagrama que ilustra las interconexiones entre el óxido nítrico, sistema renina-angiotensina II-aldosterona y sistema de caliceína-cinina-bradiquinina. Fuente: Aluko, E. y col. (2018). Reduction in nitric oxide bioavailability shifts serum lipid content towards atherogenic lipoprotein in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 792–797. doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.001

Se ha documentado que el óxido nítrico es un factor principal involucrado en las propiedades antiateroescleróticas del endotelio y la inhibición de la NOS causa aterosclerosis acelerada en modelos experimentales (Aluko y col., 2018).

En comparación con las regiones libres de aterosclerosis, los segmentos ateroscleróticos de las arterias tienen una tasa de producción de liberación de NO notablemente reducida. La concentración reducida de NO en las regiones de flujo alterado podría conducir a una aterogénesis al aumentar la adhesión de los leucocitos al endotelio y modificar las lipoproteínas de baja densidad en la pared arterial (Liu y col., 2014).

Se han propuesto varios enfoques para modular las vías del NO a la vez que se conserva su papel fisiológico. Por un lado, la estrategia consiste en mejorar la biodisponibilidad de NO, actuando principalmente en cofactores NOS o evitando la descomposición de NO; desde el otro lado, diferentes fármacos actúan sobre los objetivos de señalización NO descendentes (Forte y col., 2016).

Se cree que una modulación diferencial de la expresión y/o actividad de NOS está relacionada con las diferencias de sexo observadas en la liberación de NO. Recientes estudios demuestran que el Estradiol regula la eNOS en células endoteliales y el nNOS en el cerebro. Muchas acciones de E2 en el cerebro se han sugerido a través de un mecanismo mediado por NO. La castración en animales aumenta y el tratamiento con andrógenos disminuye la actividad de la nNOS en el cerebro. Estudios inmunohistoquímicos han revelado la co-localización de nNOS y ER α en el órgano sub-femenino de ratones hembra (Xue y col., 2007).

Los niveles séricos de nitrato y nitrito, metabolitos estables del vasodilatador óxido nítrico (NO) derivado del endotelio, se elevan durante la fase folicular del ciclo menstrual coincidiendo con el aumento de los niveles de E2 y disminuyen en la fase posovulatoria, cuando se encuentran niveles altos de progesterona (*Figura 20*) (Franco y col., 2003).

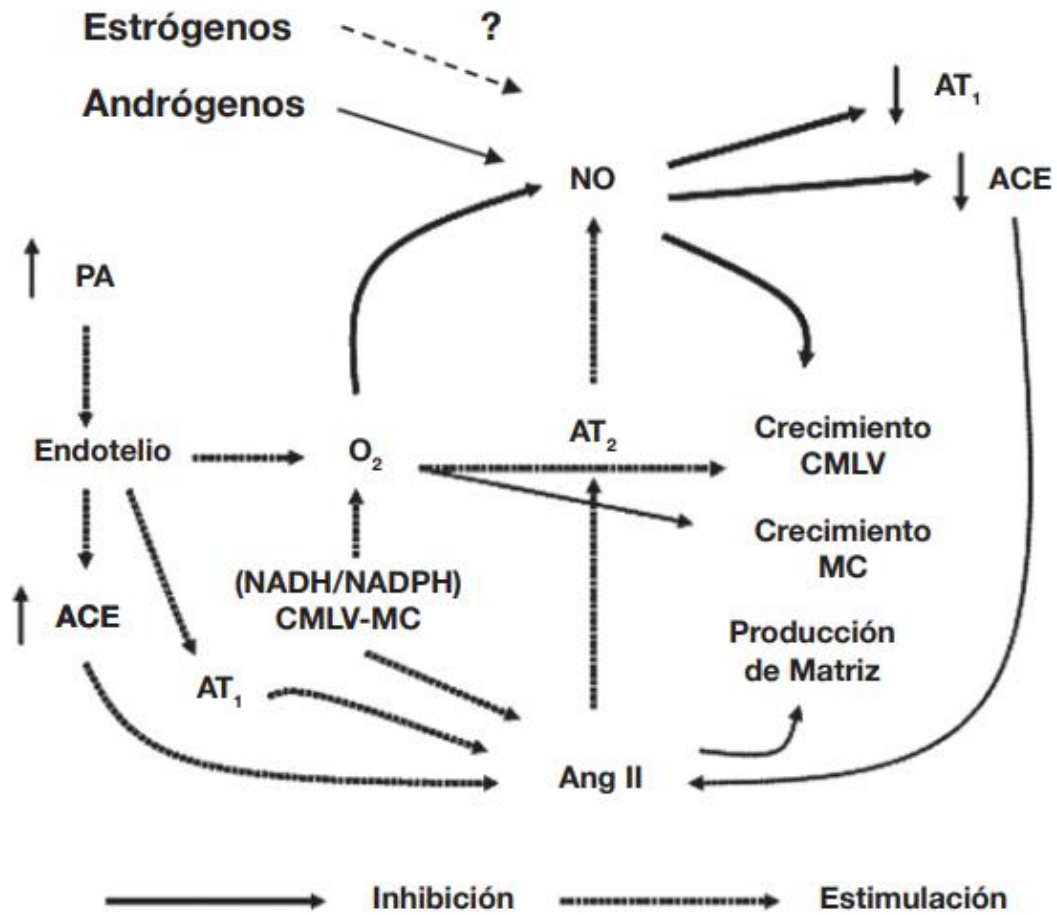


Figura 20. Representación esquemática de la fisiopatología de la interacción entre la Ang II y el NO. Fuente: Marañón, R., Joo, C., Peral, M y Rajj, L (2013). Óxido nítrico vascular y renal. Capítulo 28. Pp 132-137. En Gomez Llambi H y Piskorz D (Ed) Hipertensión Arterial: Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica – SAHA. 1ra. Edición Ed. Inter-Médica. CABA. Argentina. <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.028.pdf>

5. JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado que las hormonas sexuales estradiol y progesterona ejercen un papel cardioprotector en el género femenino y uno de estos mecanismos es mediante receptores estrogénicos, los cuales facilitan la producción de NO, por lo cual es necesario saber si existe una variación en las concentraciones de éste en las arterias, donde la tasa de flujo sanguíneo es relativamente alta, en la fase aguda y crónica del Infarto Miocárdico y si este biomarcador se modifica de acuerdo a la etapa del ciclo estral.

6. HIPÓTESIS

Varios reportes han descrito que los estrógenos confieren cardioprotección a las hembras debido a un incremento en la producción de NO, por lo que se espera que el grupo ovariectomizado presente menores cantidades de NO y el grupo en la etapa proestro de mayor cantidad de estradiol, sea la que posea mayores cantidades en tejido de aorta torácica.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Cuantificar NO, medir área de infarto y función cardiaca en aorta de rata Wistar hembra a 48 h y 2 sem de oclusión coronaria en fase de proestro, estro y con ovariectomía bilateral mediante espectrofotometría y parámetros morfofisiológicos para determinar si la fase del ciclo estral se relacionan directamente con la cardioprotección conferida por las hormonas sexuales progesterona y estradiol en el género femenino durante Infarto Miocárdico agudo y crónico.

7.2 Objetivos particulares

7.2.1. Realizar ovariectomía bilateral y permitir la evolución de la cirugía durante 5 semanas, para los grupos OVX.

7.2.2. Inducir infarto miocárdico en rata Wistar hembra en la fase de proestro/estro y con previa ovariectomía mediante la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda.

7.2.3. Obtener los parámetros hemodinámicos de todos los grupos experimentales.

7.2.4. Obtener las aortas torácicas de las ratas control, con 48 h y 2 sem de oclusión coronaria.

7.2.5. Cuantificar los nitritos, producto de NO, mediante espectrofotometría en las muestras de aorta torácica en todos los grupos experimentales.

7.2.6. Medir el área de infarto de todos los grupos experimentales mediante planimetría.

7.2.7. Realizar la determinación del índice de hipertrofia cardiaca en todos los grupos experimentales.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Grupos experimentales

Se utilizaron ratas Wistar hembra (12 a 13 semanas de edad) aleatorizadas en 9 grupos con n=7.

Etapa	Grupos sham (falsa ligadura)	Grupos con oclusión coronaria	
Ovx	1) sham-ovx	4) 48h-ovx	7) 2sem-ovx
Proestro	2) sham-proestro	5) 48h-proestro	8) 2sem-proestro
Estro	3) sham-estro	6) 48h-estro	9) 2sem-estro

8.2 Ovariectomía

La OVX se llevó a cabo cuando las hembras tenían entre 12 y 13 semanas de vida. Para ello, se anestesiaron mediante la administración de pentobarbital vía intraperitoneal en una dosis de 55mg/kg. Tras anestesiar a los animales se realizaron 2 pequeñas incisiones longitudinales (8 mm) en el lomo de las ratas, a unos 2 cm de la línea media a través de la piel y la pared muscular. Una vez localizados los ovarios, se realizó una sutura con hilo seda alrededor del oviducto y los vasos sanguíneos ováricos, seccionando después el oviducto distalmente a la sutura y extrayendo los ovarios. Al grupo control estro y proestro (SHAM) se le realizó el mismo procedimiento, pero sin llegar a retirarle los ovarios. A continuación, se suturo la pared muscular y se cerró la piel. Todos los animales recibieron analgesia postoperatoria mediante 0,1 ml de tramadol. Los animales tuvieron 5 semanas de recuperación.

8.3 Frotis vaginal

Para evaluar la progresión del ciclo estral, y realizar la oclusión coronaria en cada etapa del mismo, se realizaron frotis vaginales, se introdujo una cánula con punta húmeda y solución salina, de forma suave y rápida en el orificio vaginal. Posteriormente, se succiono un poco de líquido vaginal. Las ratas no se anestesiaron durante la recolección de frotis. Posteriormente, la muestra recogida de células epiteliales se colocó en portaobjetos de vidrio, se secó a 37 ° C y se fijó en una solución de etanol-éter (1: 1) por un minuto. El frotis se tiñó con violeta de genciana.

8.4 Inducción del Infarto Miocárdico

Previo a la cirugía se anestesió a la rata con 40-90mg/kg de Ketamina + 5-15mg/kg de Xilacina, administradas vía IP, estos agentes son de rápida acción y pueden producir un plano anestésico en 5 min. Una vez que la rata se encontró en fase de anestesia quirúrgica

se realizó la oclusión de arteria coronaria, realizando una toracotomía entre el 4º y 5º espacio intercostal que permitió exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria anterior izquierda realizando una ligadura en la misma mediante el uso de una aguja atraumática con hilo seda 5/0 (Atramat®). El corazón se regresó a la cavidad torácica y se cerró, simultáneamente se le administro respiración a la rata por medio de una bombilla de hule para insuflar los pulmones y restaurar la presión negativa intratorácica. Las capas del músculo y piel se suturaron, y se permitió la recuperación del animal.

8.5 Cateterismo cardiaco

Para realizar la hemodinámica se anestesió a la rata con pentobarbital sódico (63mg/ml) a una dosis de 35 mg/Kg. Se colocó sobre una tabla de disección. Posteriormente se realizó una traqueotomía y se diseco la arteria carótida derecha del músculo y del nervio vago. Se realizó un corte y se canulo mediante un catéter (PE-10) (previamente heparinizado) conectado a un transductor de presión. El catéter se introdujo hasta el ventrículo izquierdo para medir la presión sistólica ventricular izquierda (PSVI), el rango máximo del desarrollo de presión isovolumétrica (+dp/dtmax) y el decaimiento (-dp/dtmax) así como la frecuencia cardiaca (FC). El registro se obtuvo mediante el software AcqKnowledge. Datos tomados de Ramírez, 2018 en *Efecto de las hormonas sexuales (17-β estradiol y progesterona) en la evolución del Infarto al Miocardio* (Tesis de maestría).

8.6 Determinación del área infartada

Se sacrificó la rata por dislocación cervical y se extrajo el corazón y se colocó en una caja petri con solución salina fisiológica. Se cortaron las aurículas y se cortó la pared libre de ventrículo derecho y se realizó un corte a lo largo del septum. Se colocó en un papel blanco y se dibujó el área total de ventrículo izquierdo. Se localizó el tejido infartado mediante la diferencia de coloración y se cortó, tomándola como área infartada. Ambas áreas se recortaron y se pesaron en una balanza analítica para poder relacionar el porcentaje de área

infartada. Datos tomados de Ramírez, 2018 en *Efecto de las hormonas sexuales (17- β estradiol y progesterona) en la evolución del Infarto al Miocardio* (Tesis de maestría).

8.7 Determinación de la hipertrofia cardiaca

Este parámetro se estima por el índice de peso húmedo de las cavidades del corazón, es decir, se pesan y se realiza el cálculo de índice de peso húmedo de cada una de las cavidades aplicando la fórmula siguiente: $IP_x = P_x/P_c$; donde IP_x = índice de peso de la cavidad correspondiente; P_x = peso de dicha cavidad; P_c = peso corporal de la rata. Datos tomados de Ramírez, 2018 en *Efecto de las hormonas sexuales (17- β estradiol y progesterona) en la evolución del Infarto al Miocardio* (Tesis de maestría).

8.8 Cuantificación de Óxido nítrico por la reacción de Griess

Se diseccionó la aorta torácica de las ratas Wistar hembra. Se pesó el tejido y se homogenizó en 1000 μ L de HCl al 10%. Posteriormente se agregaron 2 piedritas de Cadmio (previamente activado con 500 μ L de $CuSO_4$ 3 minutos) por 10 minutos, las piedritas se extrajeron, se centrifugó el homogenizado a 12 000 rpm por 5 min y se separó el sobrenadante (\approx 500 μ l). Se colocó en tubos de ensayo 1.6 ml de N-etilendiamina al 0.1%, 1.6 ml de sulfanilamida al 1% (ambas soluciones protegidas de la luz) se agregaron 500 μ l del sobrenadante obtenido, se mezcló ligeramente, se esperó 10 minutos. Se leyó a una $\lambda=540$ nm en el espectrofotómetro UV-visible. La concentración se expresó como μ moles de nitrito/L.

Las concentraciones de NO en un organismo vivo se encuentran entre 10 nM a 1 μ M y su vida media en disolución acuosa entre 3,8 a 6,2 s, debido a lo anterior, las dificultades inherentes a la cuantificación del NO se reducen por detección de sus metabolitos estables NO_2^- y NO_3^- . La reacción colorimétrica de Griess involucra la formación de un cromóforo mediante la diazotización de la sulfanilamida con ácido nítrico, seguido de una copulación con una amina bicíclica (N-etilendiamina), que se cuantifica por espectrometría de UV-Vis. Debido a que la reacción de Griess no detecta al anión NO_3^- , se debe llevar a cabo la

reducción de NO_3^- a NO_2^- con metales reductores tales como el Cadmio (Cd) (*no me llames más*) (Tenorio y col., 2015).

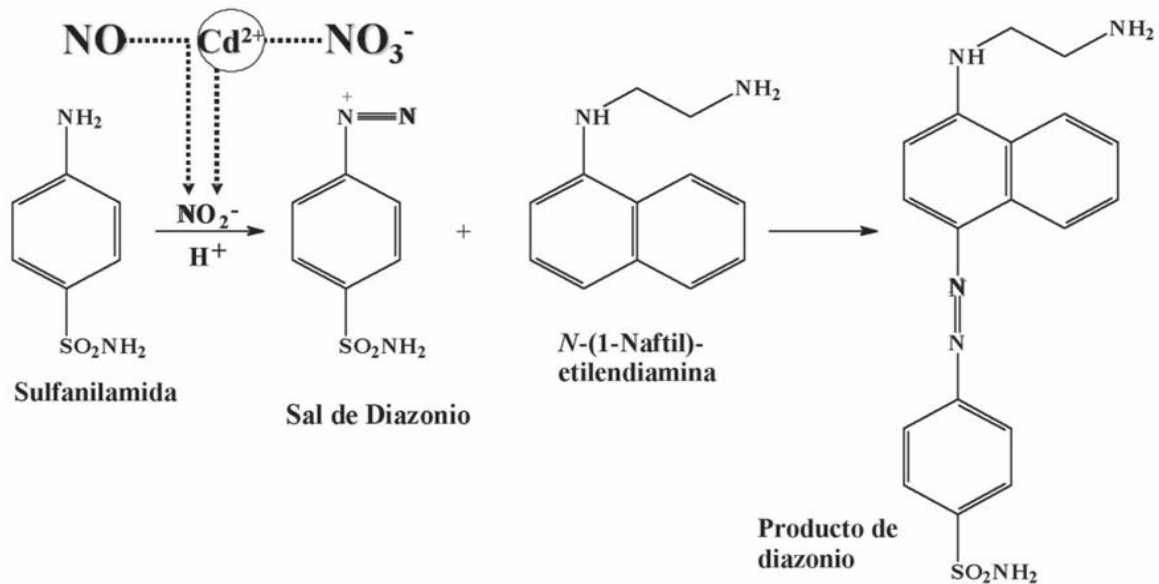


Figura 21. Reacción de Griess. Fuente: Tenorio y col. (2015). Validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de metabolitos estables de óxido nítrico en fluidos biológicos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 36(1), 31-41.

8.9 Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante ANOVA de una vía con una $n=7$ para todos los grupos, tomando como significancia $P < 0.05$. Los softwares utilizados para la elaboración de gráficas y estadística fueron Graph Pad Prism 5 Project y SigmaStat 3.0 Notebook.

9. RESULTADOS

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos PAS, PAD, FC, PSVI, PDVI, +dp/dt, -dp/dt de rata Wistar hembra para todos los grupos experimentales.

	Grupo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (lat/min)	PSV (mmHg)	PDV (mmHg)	+dP/dt (mmHg/s)	-dP/dt (mmHg/s)
OVX	sham	107.00 ± 4.4	88.85 ± 2.1	273.69 ± 26.4	90.32 ± 9.4	5.05 ± 0.2	1187.23 ± 50.6	1087.33 ± 67.5
	48h	92.41 ± 11.6	82.38 ± 11.6	315.06 ± 18.7	85.08 ± 8.6	6.44 ± 0.1	994.39 ± 71.1	944.58 ± 102.8
	2sem	114.59 ± 6.3	100.59 ± 7.4	297.57 ± 12.8	114.97 ± 6.5	8.35 ± 1.2	1819.30 ± 229.7	1600.65 ± 146.8
Proestro	Sham	107.76 ± 6.1	91.47 ± 6.1	324.91 ± 18.8	123.75 ± 7.7	-2.19 ± 0.8	2534.20 ± 284	2526.39 ± 275.2
	48h	102.72 ± 10	93.53 ± 10.2	369.22 ± 31.0	123.96 ± 2.5	1.39 ± 3.9 *	2721.24 ± 334	2642.82 ± 482.1* &
	2sem	115.40 ± 8.7	99.56 ± 7.0	382.12 ± 21.5+	112.29 ± 9.2	5.06 ± 2.1#	1980.35 ± 274.7	2144.55 ± 302.3
Estro	Sham	99.42 ± 6.2	88.45 ± 6.4	338.06 ± 14.9	104.62 ± 8.4	-0.94 ± 0.9	2241.98 ± 397	2340.45 ± 329.7 *
	48h	97.05 ± 6.3	77.31 ± 5.2	380.57 ± 9.7	107.30 ± 7.3	4.04 ± 2	2338.64 ± 141	2120.42 ± 163.2
	2sem	111.84 ± 8.8	92.23 ± 7.8	359.57 ± 12.8	113.59 ± 8.1	2.58 ± 2.2	1929.84 ± 372.5	1958.71 ± 295.7

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca, PSVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo, PSVD: presión diastólica del ventrículo izquierdo, +dp/dt: presión isovolumétrica de ascenso, -dp/dt: presión isovolumétrica de decaimiento. Anova de una vía seguido de una prueba de Student Newman Keuls. +P<0.05 vs OVX-2sem; *P<0.05 vs OVX-sham; #P<0.05 vs Proestro-sham; &P<0.05 vs OVX-48h

En la tabla 2 se muestran los parámetros hemodinámicos sistémicos y ventriculares de las hembras con 48 h y 2 sem de oclusión coronaria, infartadas en la etapa de estro, proestro o con 5 semanas de ovariectomía. No se encontraron diferencias significativas en la PAS y PAD a las 48 h y 2sem de oclusión coronaria para los grupos estro, proestro y ovx, sin embargo, se observa una tendencia a disminuir dichas presiones a las 48 h de la oclusión en las etapas estro, proestro y ovx, misma que se recupera a las 2 sem del IM. Las hembras con ovariectomía parecen tener una menor frecuencia cardiaca en comparación con las hembras sin ovariectomía tanto en los grupos sham como a las 48 h y 2 sem de oclusión coronaria, a las 2 sem de oclusión la disminución de la FC es significativa con respecto al grupo 2 sem-proestro. No se encontraron diferencias significativas en la PSVI a las 48 h

y 2 sem de oclusión coronaria para los grupos estro, proestro y ovx, sin embargo en las hembras infartadas en la etapa de proestro existe un aumento significativo de la PDVI a las 2 sem de IM en comparación con su grupo control (sham), por otro lado las hembras en etapa de estro no presentan diferencias significativas en la PDVI aunque si existe un tendencia a aumentar la PDVI a las 48 h de oclusión, las hembras con ovariectomía con ligadura falsa (sham) presentan mayor PDVI en comparación con los grupos estro y proestro, con una tendencia a elevar la PDVI con la evolución del IM. Los grupos con ovariectomía presentan una disminución significativa del máximo de la presión isovolumétrica (+dP/dt) con ligadura falsa y con oclusión coronaria de 48 h, no se observan diferencias significativas de +dP/dt entre las hembras infartadas en etapa de estro y proestro con ligadura falsa y 48 h y 2 sem de oclusión. Los grupos con ovariectomía presentan una disminución significativa del máximo rango del decaimiento de la presión isovolumétrica (-dP/dt) con ligadura falsa y con oclusión coronaria de 48 h, no se observan diferencias significativas de +dP/dt entre las hembras infartadas en etapa de estro y proestro con ligadura falsa y 48 h y 2 sem de oclusión.

Area de Infarto

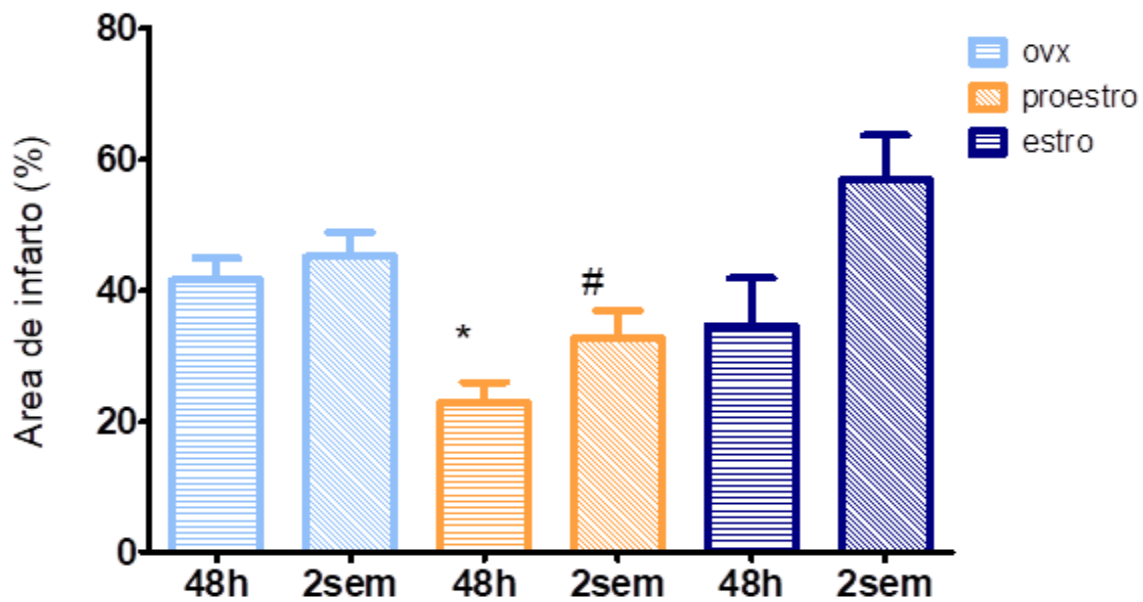


Figura 22. Gráfica del porcentaje de área de infarto en rata Wistar hembra ovariectomizada (ovx) o en las etapas de proestro, estro después de 48 horas y 2 semanas de la oclusión coronaria. Resultados de la media \pm el error estándar de una n=7 experimentos. ANOVA 1 VIA- Student Newman Keuls. *P<0.001 vs ovx-48h; # P<0.005 vs estro-2sem

En la figura 22 se muestra que el % del área infartada en las ratas en etapa proestro de 48 horas y 2 semanas de oclusión coronaria es significativamente menor en comparación con las ratas ovariectomizadas.

Tabla 4. Índice de hipertrofia de ventrículo izquierdo y derecho de rata Wistar hembra ovariectomizada (Ovx) o en las etapas de Proestro, Estro después de 48 horas y 2 semanas de la oclusión coronaria y sus respectivos controles (Sham).

	CAVIDAD (mg/g)	VI	VD	AI	AD
GRUPO					
Ovx	Sham	1.7 ± 0.09	0.86 ± 0.08	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.01
	48h	1.79 ± 0.18	0.56 ± 0.04	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.01
	2sem	1.43 ± 0.05	0.91 ± 0.03	0.09 ± 0.00	0.06 ± 0.00
Proestro	Sham	1.62 ± 0.10	1.01 ± 0.08	0.11 ± 0.01	0.07 ± 0.01
	48h	1.88 ± 0.14	0.83 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.07 ± 0.01
	2sem	1.87 ± 0.09	0.88 ± 0.04	0.12 ± 0.01	0.08 ± 0.01
Estro	Sham	1.65 ± 0.09	0.81 ± 0.06	0.11 ± 0.01	0.07 ± 0.01
	48h	1.76 ± 0.11	0.82 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.07 ± 0.01
	2sem	1.74 ± 0.13	0.98 ± 0.18	0.12 ± 0.01	0.08 ± 0.02

VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula izquierda. ANOVA 1 VIA- Student Newman Keul.

En la Tabla 4 se muestra que después de la oclusión coronaria no existen diferencias significativas de hipertrofia cardiaca (aumento de peso) en las cavidades del corazón a ningún tiempo de oclusión coronaria con respecto a su control (Sham).

En las siguientes gráficas se muestra la concentración de Óxido Nítrico en los diferentes grupos comparados con el lote Control.

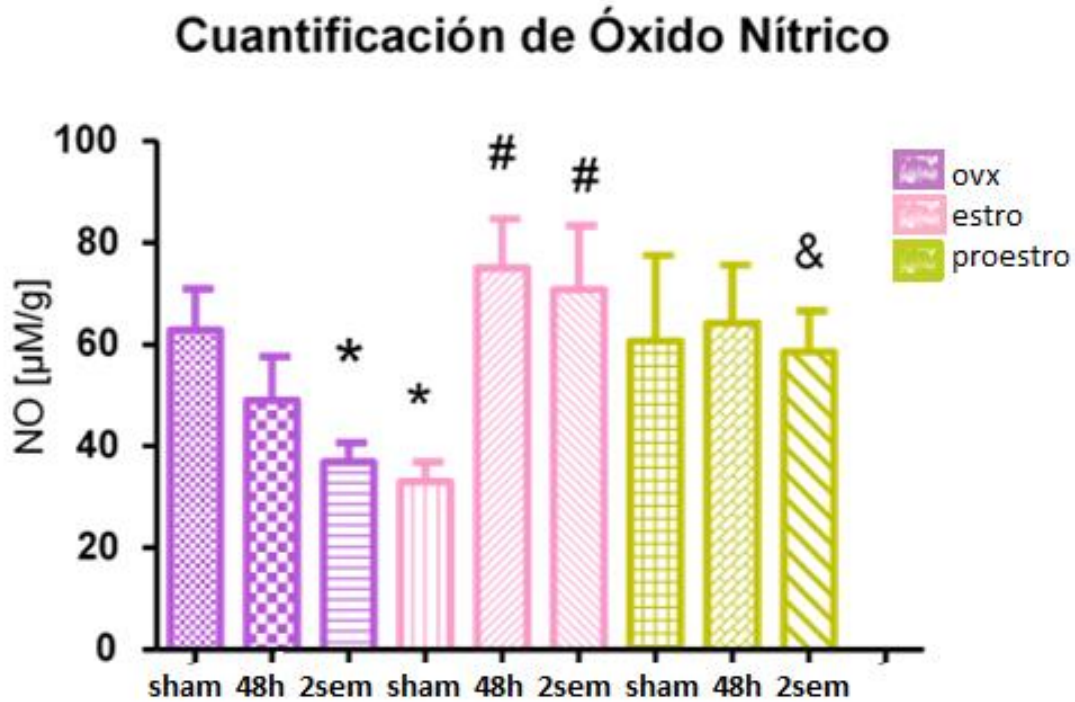


Figura 23. Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica a diferentes tiempos de infarto, para los grupos ovx, estrogen y progesterone. Estos valores son la media \pm error estándar, con una n=7. Prueba t-Student *P<0.05 vs ovx-sham; #P<0.05 vs estrogen-sham; &P<0.05 vs ovx-2sem

En la figura 23 se observan las diferencias que existen entre los grupos ovx, estrogen y progesterone a diferentes tiempos de infarto en la concentración de NO en aorta torácica, entre los grupos sin daño al corazón (sham) hay una disminución significativa en el grupo estrogen-sham comparado con ovx-sham, mas no se presenta diferencia importante con el lote progesterone-sham. Dentro de los lotes de 48 h no se muestran cambios entre grupos. Con los grupos de 2 Semanas de infarto se observa descenso significativo en la producción de NO en el grupo ovx si es comparado con los grupos progesterone y estrogen. También se muestra que en los grupos con ovariectomía hay una tendencia hacia la disminución en la producción de NO a mayor tiempo de infarto, en los lotes estrogen con oclución coronaria existe un incremento de productividad en NO y posteriormente se conserva, mientras en los grupos progesterone la

oclusión coronaria no tuvo cambios significativos en la concentración del vasodilatador cuando los resultados se compararon con los datos obtenidos del grupo de control.

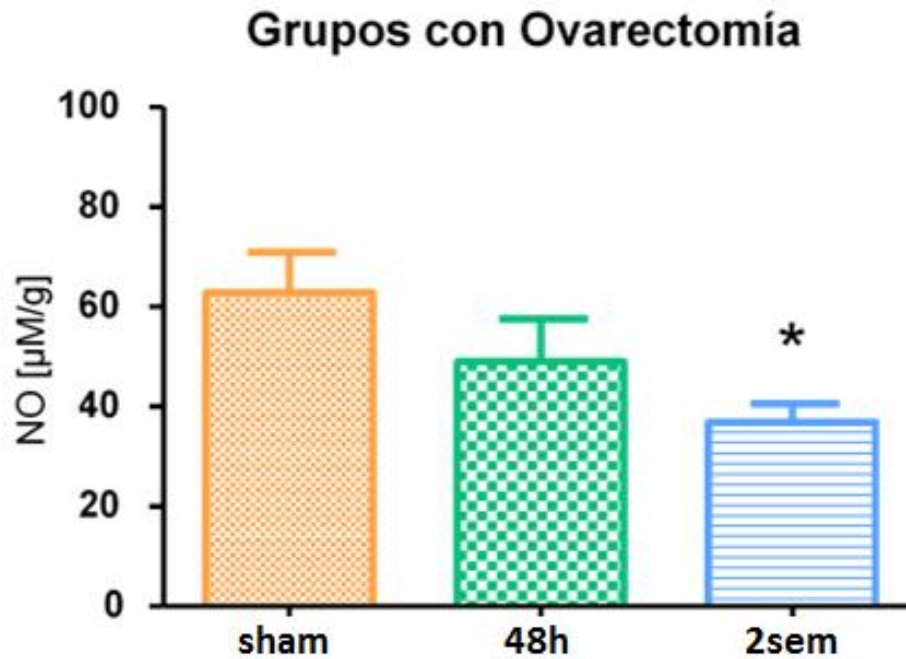


Figura 24. Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica en los lotes OVX a diferentes tiempos de infarto. Estos valores son la media \pm el error estándar con una $n=7$. Prueba t-student. * $P<0.05$ vs OVX-sham

El histograma de la figura 24 demuestra que el efecto de la ovariectomía en el desarrollo progresivo del infarto al miocardio, genera una disminución significativa en la producción del vasodilatador en la aorta torácica.

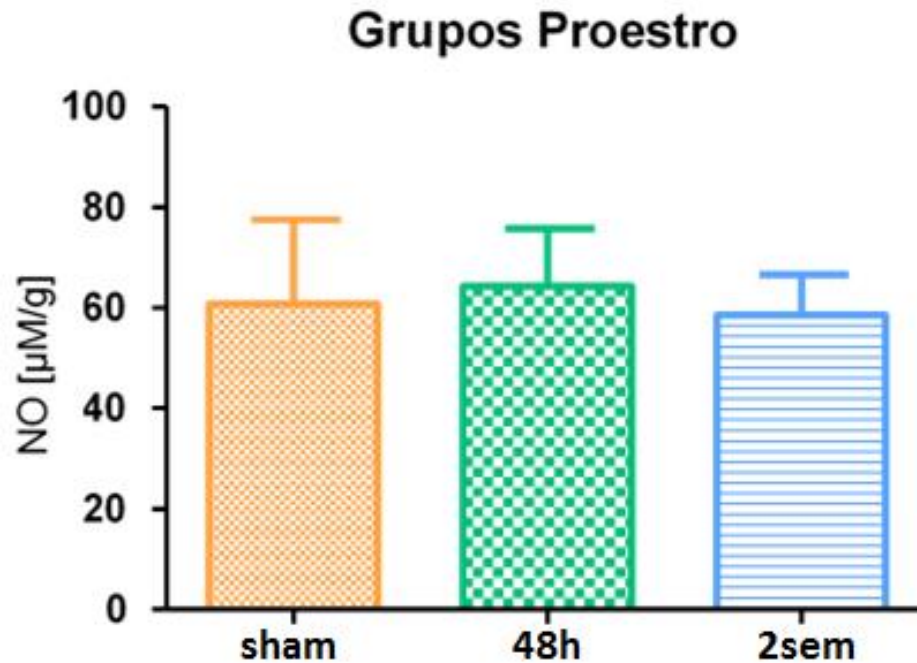


Figura 25. Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica en los grupos en fase Proestro a diferentes tiempos de infarto. Estos valores son la media \pm el error estándar con una $n=7$. Prueba t-Student $*P<0.05$ vs Proestro-sham

Los niveles de NO en la aorta torácica recogidos de los grupos proestro con oclusión coronaria, demuestran que en relación con las concentraciones de NO en la aorta torácica en las ratas Proestro-sham la evolución del infarto no produce cambios de los niveles del vasodilatador cuando se ocluye la arteria coronaria en esta etapa del ciclo estral.

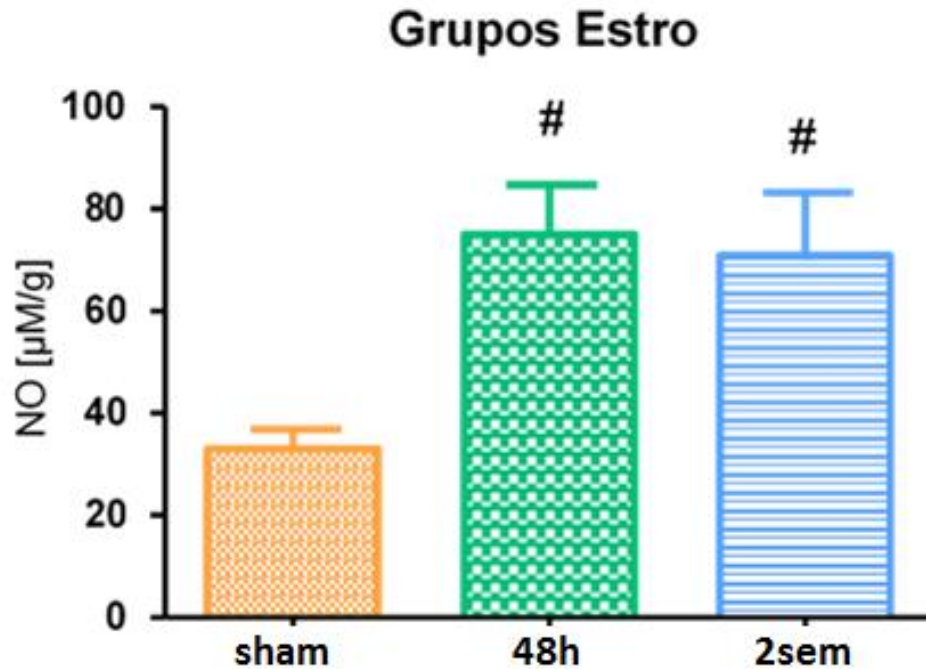


Figura 26. Gráfica de la concentración de NO en aorta torácica en los grupos en fase Estro a diferentes tiempos de infarto. Estos valores son la media \pm el error estándar con una $n=7$. Prueba t-Student # $P<0.05$ vs Estro-sham

En los datos mostrados en el histograma anterior se muestra el aumento en la producción del vasodilatador, entre los grupos con oclusión coronaria de 48 horas y 2 semanas en etapa estro, en comparación con Estro-sham, por lo que el aumento de la concentración del NO es dependiente de la progresión del infarto cuando comienza en etapa estro y permanece constante.

10. DISCUSIÓN

En este estudio los resultados hemodinámicos (Tabla 3) muestran que, el IM a 48 h y 2 sem no altera la presión arterial sistémica, al no presentar diferencias significativas en los valores de presión arterial sistólica y diastólica comparados con su respectivo grupo sham, por lo que es posible que el daño generado en el miocardio haya sido compensado por diversos mecanismos reguladores, evitando el aumento o disminución de la presión arterial (Sutton y Sharpe, 2000). Además es importante destacar que en ninguno de los grupos experimentales se desarrolló hipertrofia cardiaca a consecuencia del IM de acuerdo con el índice de peso de las cavidades cardiacas (tabla 4), hecho que es consistente con los resultados encontrados en los valores hemodinámicos, debido a que, de existir un proceso hipertrófico, dependiendo del grado de remodelación que haya sufrido el miocardio, se habrían observado mayores cambios en los parámetros sistémicos y en la función cardiaca (Gajarsa y Kloner, 2010).

En los resultados de la medición del porcentaje de área de infarto a las 48 horas y 2 semanas de generarse la oclusión de la arteria coronaria (*Figura 22*), se encuentra que en la etapa de proestro hay una disminución del área de infarto con respecto al grupo ovariectomizado y al grupo en estro. Esto podría indicar que la presencia de estrógenos podría influir en la evolución del infarto al miocardio. Nuestros resultados están de acuerdo con estudios previos donde se probó que el estradiol reduce la apoptosis de los cardiomiocitos in vivo e in vitro a través de las vías de señalización del receptor de estrógenos (ER) y la fosfoinositida-3-Cinasa (PI3K) / Akt. El estradiol previene la apoptosis durante el estrés hipóxico / oxidativo en cardiomiocitos al modular diferencialmente p38 α y β MAPK y contrarrestar la generación de especies de oxígeno reactivo mitocondrial (ROS). Recientemente, se ha demostrado que el Estradiol proporciona cardioprotección a través de la inhibición de la hipoxia inducida por HIF-1 α y respuestas apoptóticas río abajo dependiente de BNIP3 e IGFBP3 en células de miocardio H9c2. En modelos animales, el Estradiol evitó la hipertrofia cardíaca inducida por ovariectomía, y las vías apoptóticas dependientes de mitocondrias y dependiente de Fas en modelos de rata; en otro estudio

se encontró un efecto protector sobre el miocardio isquémico, reduciendo el tamaño del infarto en conejo y evitó la lesión por isquemia / reperfusión miocárdica global en ratas (Angeloni, 2017).

Por otro lado se cuantificaron los niveles de NO en la aorta torácica debido a que este biomarcador se produce de manera importante en el endotelio vascular. Nuestros resultados muestran que los niveles de NO en la aorta varían dependiendo de la etapa del ciclo estral en que se induce el infarto, dónde se encontró que los grupos con ovario intacto presentaron niveles similares en el infarto agudo y crónico, mientras que en los grupos con ovariectomía los niveles del vasodilatador comienzan a disminuir conforme evoluciona el infarto y a las 2 semanas este descenso es significativo. Haciendo la comparación entre los grupos con oclusión simulada (SHAM) hallamos una disminución en el grupo en etapa de estro vs ovariectomía, sin embargo en los lotes proestro los niveles de NO no varían vs ovariectomía. Durante el infarto agudo y crónico encontramos mayores niveles de óxido nítrico en los grupos estro y proestro vs el grupo ovariectomizado (*Figura 23*). Son importantes los hallazgos antes mencionados ya que el incremento de las concentraciones de NO en el organismo tienen efectos cardioprotectores por diversos mecanismos: 1) Potente actividad vasodilatadora, altamente beneficiosa en la cardiopatía isquémica y en los efectos antianginosos de la nitroglicerina y otros nitrovasodilatadores donadores de NO. 2) Potente efecto inhibidor de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulantes, lo cual va a ser clave para la prevención de la aterosclerosis, esto es, para inhibir la formación de ateromas. 3) Potente efecto antiagregante plaquetario, impidiendo que se generen los trombos intraarteriales o intravasculares blancos, constituidos por masas blancas de plaquetas adheridas y agregadas a la placa aterosclerótica, que a medida que crece termina penetrando en la luz del vaso al perforar el endotelio vascular (Orallo, 2007). Algunos resultados sugieren que la función endotelial mejora en las arterias coronarias de ratas infartadas, como resultado de un aumento en la modulación de NO, pudiendo actuar como un mecanismo compensatorio que mejora la perfusión al miocardio no infartado y podría prevenir una disfunción cardíaca grave y desarrollo de la insuficiencia cardíaca (Couto y col., 2015).

El NO se produce principalmente mediante dos enzimas la eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial) y la iNOS (óxido nítrico sintasa inducible). El NO derivado de eNOS es un vasodilatador potente, pero también transmite vasoprotección a través de mecanismos múltiples como la inhibición de la adhesión y migración de leucocitos, la agregación plaquetaria y la trombosis, así como la proliferación y migración mitigantes de las células musculares lisas vasculares subyacentes (Fredette y col., 2018). En otros estudios se reportó que el efecto mejorado del NO en las arterias coronarias de las ratas infartadas se produce debido a una mayor activación y expresión de las isoformas nNOS y eNOS, que está mediada por la ruta PI3K/ Akt, y reduce la biodisponibilidad de ROS, que resulta de una defensa antioxidante mejorada mediada por las isoformas de SOD (Couto y col., 2015). La sobreexpresión cardíaca de la eNOS atenúa también una remodelación posterior al IM al reducir la fibrosis en el área no infartada del miocardio (Forte y col., 2016). Sin embargo durante el infarto agudo de miocardio, la eNOS se sirve para formar un anión superóxido en lugar de NO; que se denomina "desacoplamiento de eNOS" que podría atribuirse a la producción excesiva de estrés oxidativo y/o deficiencia de cofactores esenciales para la síntesis normal de NO (Abdellah y col., 2018). Recientes estudios experimentales han demostrado que el NO a bajas concentraciones es beneficioso para regular la función cardíaca a través de la vía de la sintasa de óxido nítrico endotelial (Sithuraj y Viswanadha, 2018). Varios estudios han demostrado que la actividad de la eNOS aórtica podría modularse mediante diferentes mecanismos reguladores postraduccionales, que incluyen alteraciones en: 1) la estructura enzimática dimérica; 2) localización subcelular; 3) interacciones con caveolina y proteína de choque térmico; 4) Reacciones de fosforilación, defosforilación, s-nitrosilación y acetilación; 5) Disponibilidad de L-arginina y cofactores (flavinas, NADPH y tetrahidrobiopterina) (Mendes y col., 2018).

Después del IM, la actividad inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) aumenta significativamente tanto en el miocardio infartado como en el no infartado, lo que conduce a una mayor producción de óxido nítrico en la etapa temprana del IM. Los estudios han demostrado que la ausencia de iNOS en los ratones genéticamente modificados mejora la

función cardíaca y la supervivencia en comparación con los animales no modificados después del IM. Los estudios también han demostrado que la mejora de iNOS en el corazón infartado está colocalizada con colágeno acumulado (Li y col., 2014). Se ha encontrado que los neutrófilos infiltrantes eran la fuente principal de iNOS en el infarto agudo de miocardio, en el que la infiltración de neutrófilos alcanzó su punto máximo en el día 4 en la fase inflamatoria aguda (Li y col., 2014). El aumento en la expresión de iNOS es temporal y espacialmente coincidente con la respuesta fibrogenética cardíaca en el corazón infartado. De hecho, un aumento en la expresión de iNOS en el corazón con limitación de sustrato conduce a iNOS desacoplado que produce aniones superóxido y contribuye a la disfunción contráctil, lo que sugiere que la inhibición de iNOS podría ser beneficiosa cuando se emplea en forma temprana y por un período corto (Lu y col., 2008). Estos hallazgos demuestran que la fuente celular y el entorno citosólico local modulan fuertemente los efectos de diferentes isoformas NOS, además, se ven más afectados por factores de riesgo como el Infarto al Miocardio (Abdellah y col., 2018).

Se reconoce que existen diferencias de género en las enfermedades cardiovasculares y en la función cardiovascular. En general, los hombres tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y renales que las mujeres premenopáusicas emparejadas por edad, y fisiológicamente, la presión arterial de los hombres tiende a ser más alta. Las funciones autónomas se alteran después de una ovariectomía en mujeres premenopáusicas (*Figura 24*), y la terapia de reemplazo de estrógenos restablece estas alteraciones (Castardo y col., 2017). La edad de la mujeres ha sido un factor determinante en la incidencia de enfermedades cardiovasculares ya que durante la etapa de climaterio hay una disminución de hormonas sexuales y se ha demostrado que el Estradiol estimula la formación de NO en células endoteliales humanas cultivadas. En particular, la unión de Estradiol a los receptores de estrógenos (ER) desencadena cascadas de señalización que incluyen la activación de las cinasas c-Src, ERK, PI3K y Akt, esta última provoca la fosforilación del residuo de activación de eNOS Ser1177. La transactivación de EGFR inicia una serie de mensajeros secundarios río abajo tales como PI3K / Akt, que también interviene directamente en la fosforilación de eNOS en Ser1177 (*Figura 25*) (Fredette y col., 2018).

Pero no solo el estradiol influye en las NOS, las altas concentraciones de progesterona, el ligando natural y la progestina sintética, acetato de medroxiprogesterona, se unen a los receptores de glucocorticoides que inhiben la transcripción del gen de la eNOS y su actividad enzimática (Duckles y Miller, 2010). Como es característico de 17β -estradiol, la progesterona **también** afecta la función de la eNOS por mecanismos tanto genómicos como no genómicos, este último quizás involucre la activación de un receptor unido a la membrana y la subsiguiente activación de PI3K / Akt, lo que lleva a la activación de la eNOS. Las dos isoformas de la progesterona (A y B) cuando se unen al ligando pueden inhibirse entre sí, así como a otros miembros de la familia de receptores nucleares. Estos efectos inhibitorios recíprocos pueden ocurrir directa e indirectamente a través de la competencia por los coactivadores y los represores nucleares comunes. Por lo tanto, en un sistema intacto, los niveles variables de cada hormona, como pueden encontrarse a lo largo del ciclo menstrual o durante el embarazo, pueden actuar para reducir las fluctuaciones en la producción endotelial de NO (*Figura 26*) (Duckles y Miller, 2010). Las acciones no genómicas de la progesterona en la producción endotelial de NO también están mediadas por la activación de las vías de tirosina cinasa, MAPK y PI3K, pero no la proteína cinasa C, aunque la progesterona aumenta la actividad de la proteína cinasa C. Estos efectos rápidos pueden influir en las acciones genómicas de las hormonas al alterar la fosforilación de los coactivadores o represores necesarios para las acciones genómicas de la hormona (Duckles y Miller, 2010).

Las hormonas también pueden afectar los niveles de NO a través de mecanismos indirectos que incluyen alteraciones en la actividad de la enzima a través de cambios en la disponibilidad de los cofactores de enzimas y el sustrato, o cambios en la biodisponibilidad de NO a través de la producción de radicales libres derivados del oxígeno (Duckles y Miller, 2010).

De acuerdo a los resultados obtenidos, las hormonas ováricas podrían estar relacionadas en la preservación de la homeostasis cardiovascular, contrarrestando los efectos dañinos derivados de la oclusión coronaria.

11. CONCLUSIÓN

Previamente en la función cardíaca obtenida por medio del cateterismo se observó que en la fase aguda del infarto con ovariectomía, en las etapas proestro y estro disminuyeron tanto la presión sistólica como diastólica y a las 2 semanas se restauran a sus valores normales. Así como el área de infarto se ve influida por la etapa del ciclo estral que se asocia a la cantidad de hormonas sexuales femeninas, reduciéndose en los grupos de proestro tanto en la fase aguda como crónica del infarto miocárdico.

La hipertrofia cardíaca no se observó en alguno de los grupos experimentales.

Los niveles de óxido nítrico en aorta torácica se modificaron dependiendo de la evolución del infarto cardíaco así como de la etapa del ciclo estral en la que se indujo, manteniéndose durante la etapa proestro, incrementando en la fase estro y disminuyendo en las ratas ovariectomizadas.

12. REFERENCIAS

1. Aaronson, P. I., Ward, J. P. T., Wiener, C. M., Schulman, S. P. y Gill, J. (2001). *El Sistema cardiovascular en esquemas*. Barcelona, España: Ars Médica.
2. Abdellah, M., Geddawy, A. y Abdel-W., S. (2018). Sitagliptin prevents isoproterenol-induced myocardial infarction in rats by modulating nitric oxide synthase enzymes. *European Journal of Pharmacology*, 829, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.04.005>
3. Aluko, E., Omobowale, T., Oyagbemi, A., Adejumobi, O., Ajibade, T. y Fasanmade, A. (2018). Reduction in nitric oxide bioavailability shifts serum lipid content towards atherogenic lipoprotein in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 792–797. doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.001
4. Ángel, G. y Ramelli, Á. (2006). *Interpretación Clínica del Laboratorio*. 7a. ed. Bogotá, Colombia: Médica Panamericana.
5. Angeloni, C., Teti, G., Barbalace, M. C., Malaguti, M., Falconi, M. y Hrelia, S. (2017). 17 β -Estradiol enhances sulforaphane cardioprotection against oxidative stress. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 42, 26–36. [dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.12.017](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.12.017)
6. Barta, T., Tosaki, A., Haines, D., Balla, G., Lekli, I. y Tosaki, A. (2018). Endothelin-1-induced hypertrophic alterations and heme oxygenase-1 expression in cardiomyoblasts are counteracted by beta estradiol: in vitro and in vivo studies. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391, 371–383. doi.org/10.1007/s00210-018-1462-z
7. Cabello, J. B., Burls, A., Emparanza, J. I., Bayliss, S. E., Quinn, T. (2016). Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.*, 12, 1-69. [doi: 10.1002/14651858.CD007160.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007160.pub4)
8. Castardo-de-Paula, J. C., de Campos, B. H., Amorim, E. D. T., da Silva, R. V., de Farias, C. C., Higachi, L., Pinge-Filho, P., Barbosa, D. S. y Martins-Pinge, M. C. (2017). Cardiovascular risk and the effect of nitric oxide synthase inhibition in female rats: The role of estrogen. *Experimental Gerontology*, 97, 38-48. doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.016

9. Coll, Y., Valladares, F., y González, C. (2016). Infarto agudo de miocardio. Actualización de la Guía de Práctica Clínica. *Revista Finlay*, 6(2), 170-190. Recuperado de <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/403>
10. Couto, G. K., Britto, L. R. G., Mill, J. G. y Rossonia, L. V. (2015). Enhanced nitric oxide bioavailability in coronary arteries prevents the onset of heart failure in rats with myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 86, 110-120. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.07.017>
11. Dedkov, E. I., Bogatyryov, Y., Pavliak, K., Santos, A. T., Chen, Y.-F., Zhang, Y. y Pingitore, A. (2016). Sex-related differences in intrinsic myocardial properties influence cardiac function in middle-aged rats during infarction-induced left ventricular remodeling. *Physiol Rep*, 4(11), 1-22. doi: 10.14814/phy2.12822
12. De la Serna, F. (2010). Endotelio. *Insuficiencia Cardíaca Crónica* (pp. 103-161). Editorial Federación Argentina de Cardiología. Recuperado de http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/cap06_2015.pdf
13. Delmonte, J. A. (2016). Nueva clase de fármacos para la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Insuficiencia Cardíaca*, 11(3), 130-149. Recuperado de http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v11n3_16/130-Delmonte-corregido.pdf
14. Depositphotos Inc. USA. (2014). Recuperado de <https://sp.depositphotos.com/57508125/stock-illustration-structural-chemical-formulas-and-model.html>
15. Díaz, R. M., Mejía, S. J., Huerta, O. J. y Huerta, E. A. (2009). ÓXIDO NÍTRICO: LA DIVERSIDAD DE SUS EFECTOS SISTÉMICOS. *Revista Científica Ciencia Médica*, 12, 35-38. Recuperado de http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rccm/v12n1/v12n1_a11.pdf

16. Doran, A., Meller, N. y McNamara, C. (2008). The Role of Smooth Muscle Cells in the Initiation and Early. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(5), 812–819. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159327.
17. Duckles, S. P., y Miller, V. M. (2010). Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 459(6), 841–851. doi:10.1007/s00424-010-0797-1
18. Dunlay, S. M. y Roger, V. L. (2012). Gender Differences in the Pathophysiology, Clinical Presentation, and Outcomes of Ischemic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*, 9(4), 267–276. doi:10.1007/s11897-012-0107-7
19. Fernández, E., Morales, D., Sin, P. y Miñana, E. (2017). Lo esencial en...Tratamiento inicial prehospitalario del infarto agudo de miocardio. *FMC*, 24(1), 31-37. DOI: 10.1016/j.fmc.2015.12.014
20. Fernández, G. C., Tardáguila, F.M., Trinidad, C., et al. (2003). Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen. *Radiología*, 45(3) ,107-14. doi.org/10.1016/S0033-8338(03)77872-2
21. Figuero, L., José, M., Almaguer, G., Camacho, A. y León, A. (2004). Flujo sanguíneo y el óxido nítrico son factores que ejercen efectos sobre la hipertensión. *HORIZONTE SANITARIO*, 3, 34-45. Recuperado de <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/420/340>
22. Florenzano, F. (2000). Fisiopatología de la placa aterosclerótica. *Revista Médica de Clínica Las Condes*, 11(2). Recuperado de http://www.clinicalascondes.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_11_3/Fisiopatologia_ateroesclerotica.pdf
23. Forte, M., Conti, V., Damato, A., Ambrosio, M., Puca, A. A., Sciarretta, S.,... Carrizzo, A. (2016). Targeting Nitric Oxide with Natural Derived Compounds as a Therapeutic Strategy in Vascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-20. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7364138>

24. Franco, Y., Mendoza, V. y Lemini, C. (2003). Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. *Rev Fac Med UNAM*, 46(3). Recuperado de <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-3/RFM46306.pdf>
25. Fredette, N.C., Meyer, M. R. y Prossnitz, E. R. (2018). Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 176, 65-72. doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.05.006
26. Gajarsa, J., y Kloner, R. (2010). Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Failure Reviews*, 16(1), 13-21. doi: 10.1007/s10741-010-9181-7
27. Gambini, J. (2008). *Efecto del estradiol y otros compuestos estrogénicos sobre la expresión de genes asociados a la longevidad* (Tesis doctoral). Universidad de Valencia, Valencia, España. Recuperado de www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/9912/gambini.pdf?sequence=1&isAllowed=y
28. Gardner, D. G. y Shoback, D. (2012). *Greenspan Endocrinología básica y clínica*. 9ª. Ed. México: Mc Graw Gill. Recuperado de <https://books.google.com.mx/books?id=UKuHBwAAQBAJ&pg=PA16&dq=receptores+enlazados+con+guanilil+ciclase&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjhl4jqwtjaAhVB7FMKHZ14AssQ6AEIJzAA#v=onepage&q=receptores%20enlazados%20con%20guanilil%20ciclase&f=false>
29. Gibson, C. M. (2004) NRM1 and current treatment patterns for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 148, S29-S33. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.012>
30. GID.info Gender Identity Disorder Information. (2004). *HORMONE THERAPY: HORMONE REFERENCES: NORMAL MALE & FEMALE REFERENCE LEVELS*. Recuperado de http://www.hemingways.org/GIDinfo/hrt_ref.htm
31. Hardman, J., Limbird, L., Molinoff, P., Ruddon, R. y Gilman, G. (1996) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 ed. McGraw-Hill: México

32. Harrington, D. H., Stueben, F. y McDonald, C. (2019). ST-Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Medical and Surgical Interventions. *Crit Care Nurs Clin N Am*, 31, 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.10.0>
33. Harvison, P. J. (2007). Streptokinasa. *Elsevier*, 1-6. doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/B978-008055232-3.62677-7
34. Hernan, P. (2010). Regulación de la función vascular por progesterona: mecanismos celulares y moleculares (Tesis doctoral). Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. Recuperado de <http://repositoriodigital.uns.edu.ar/bitstream/123456789/2113/1/CUTINI.pdf>
35. Hernández, M. (2015). *Disfunción Endotelial en Hipertensión Gestacional Inducida por Inhibición de la catecol-O-metiltransferasa* (Tesis doctoral). Universidad de Murcia, Región de Murcia, España. Recuperado de https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/44329/1/Tesis_10.pdf
36. Hoffman, B., Schorge, J., Schaffer, J., Halvorson, L., Bradshaw, K. y Cunningham. *Ginecología de Williams*, 2a. ed. McGraw-Hill Education. www.accessmedicina.com
37. Intengan, H. D., y Schiffrin E.L. (2000). Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension: Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants. *Hypertension*, 36(3), 312-318. doi: 10.1161/01.HYP.36.3.312
38. Jinatongthai, P., Kongwatcharapong, J., Foo, C. Y., Phrommintikul, A., Nathisuwan, S., Thakkinstian, A.,...Chaiyakunapruk, N. (2017). Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 390, 747-759. doi.org/10.1016/S0140-673(17)31441-1
39. Jin, R. y Loscalzo, J. (2010). Vascular nitric oxide: formation and function. *Journal of Blood Medicine*, 147–162. doi: 10.2147/JBM.S7000

40. Julius, U. y Fischer, S. (2013). Nicotinic acid as a lipid-modifying drug – A review. *Atherosclerosis Supplements*, 14, 7-13. doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.036
41. Kornstein de Farré (2005). Biología y patología en la mujer. En C. M. J. Serra, J. P. Sala y C. E. Balestrini (Ed.), *Enfermedad Coronaria en la Mujer ¿Dónde están las diferencias?* (pp. 34-42). Recuperado de <http://www.fac.org.ar/ccvc/llave/libro01/cap03.pdf>
42. Kumar, V., Abbas A. K., Kausto, N. y Aster, J. C. (2005). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7 ed. Elsevier Saunders. Recuperado de <https://www.elsevier.com/books/robbins-and-cotran-pathologic-basis-of-disease/kumar/978-1-4557-2613-4>
43. Kumar, V., Abbas, A. K. y Aster, J. C. (2018). *Robbins basic pathology*. 10a. ed. Pensilvania, E. U: Elsevier. Recuperado de <https://www.elsevier.com/books/robbins-basic-pathology/kumar/978-0-323-35317-5>
44. Laboratorio de Informática Docente, Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM. (2008). *Bioquímica interactiva*. Recuperado de <http://laguna.fmedic.unam.mx/~3dmolvis/index.html>
45. Lépori, L. R. y Cohen, A. (2001). *MiniAtlas Cardiología*. Buenos Aires, Argentina: Base de Datos.
46. Lépori, L. R. (2001). *MiniAtlas Cardiología*. Buenos Aires, Argentina: Bases de Datos.
47. Lépori, L. R. (2006). *Atlas sistema cardiovascular*. Buenos Aires, Argentina: Clyna.
48. Li, H., Liu, L., Mei, X., Chen, H., Liu, Z. y Zhao, X. (2014). Overexpression of Inducible Nitric Oxide Synthase Impairs the Survival of Bone marrow Stem Cells Transplanted into Rat Infarcted Myocardium. *Life Sciences*, 106, 50-57. doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.020
49. Liu, X., Wang, Z., Zhao, P., Fan, Z., Sun, A., Zhan, F., Fan, Y. y Deng, X. (2014). Nitric Oxide Transport in Normal Human Thoracic Aorta: Effects of Hemodynamics and Nitric Oxide Scavengers. *PLoS ONE*, 9(11). doi:10.1371/journal.pone.0112395

50. Lu, L., Chen, S. S., Hassid, A. y Sun, Y. (2008). Cardiac Fibrogenesis Following Infarction in Mice With Deletion of Inducible Nitric Oxide Synthase. *The American Journal of the Medical Sciences*, 335(6), 431–438. doi:10.1097/maj.0b013e3181571f97
51. Man, J. P., Tymchak, W, J. y Jugdutt, B. I. (2010). Adjunctive Pharmacologic Therapies in Acute Myocardial Infarction. En Jeremias, A. y Brown, D. L (Ed.), *Cardiac Intensive Care* (Second Edition) (pp. 145-182). Philadelphia: SOUNDERS ELSEVIER. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/book/9781416037736/cardiac-intensive-care>
52. Marañón, R., Joo, C., Peral, M y Raij, L (2013). Óxido nítrico vascular y renal. Capítulo 28. Pp 132-137. En Gomez Llambi H y Piskorz D (Ed) Hipertensión Arterial: Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica – SAHA. 1ra. Edición Ed. Inter-Médica. CABA. Argentina. <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.028.pdf>
53. Martínez, C., Arias, A., González, H., Araiza, D., Marroquín, L. A., Padilla, J.,...Martinez, M. A. (2017). Reperfusion therapy of myocardial infarction in Mexico: A challenge for modern cardiology. *Arch Cardiol Mex*, 87(2), 144-150. doi.org/10.1016/j.acmx.2016.12.007
54. Martínez, M. (2006). Remodelación cardíaca e inflamación. *Archivos de cardiología de México*, 76, 58-66.
55. Martín, S., Rodríguez, J. J., Maslyk, M. M., Pascual, B. y Ramos, A. (2010). SERMs: un largo camino desde el tamoxifeno hasta las nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos. *Investigación Química*, 106(3), 199–206. Recuperado de <file:///C:/Users/win/Downloads/Dialnet-SERMs-3300611.pdf>
56. McNulty, P. H., King, N., Scott, S., Hartman, G., McCann, J., Kozak, M., Chambers, E. C., Demers, L. M. y Sinoway, L. I. (2005). Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288(3), H1057-H1062.

57. McNulty, P. H., Robertson, B. J., Tulli, M. A., Hess, J., Harach, L. A., Scott, S. y Sinoway, L. I. (2007). Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol*, *102*(5), 2040-2045.
58. Mendes Garrido Abregú, F., Gobetto, M. N., Juriol, L. V., Caniffi, C., Elesgaray, R., Tomat, A. L., y Arranz, C. (2018). Developmental programming of vascular dysfunction by prenatal and postnatal zinc deficiency in male and female rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *56*, 89–98. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.01.013
59. Münzela, T. y Daiber, A. (2017). Inorganic nitrite and nitrate in cardiovascular therapy: A better alternative to organic nitrates as nitric oxide donors? *Vascular Pharmacology*, *XXX*(XXX), 1-10. doi.org/10.1016/j.vph.2017.11.003
60. Nash, D. T. (1990). Alpha-Adrenergic Blockers: Mechanism of Action, Blood Pressure Control, and Effects on Lipoprotein Metabolism. *Clinical Cardiology*, *13*, 764-772.
61. Orallo, F. (2007). Actividad vasodilatadora del *trans*-resveratrol en la aorta torácica aislada de rata: una clara evidencia de sus efectos cardioprotectores. *Aportaciones de los estudios funcionales a la investigación farmacológica básica*, 13-25. Recuperado de <https://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136566.pdf>
62. Pang, Y., y Thomas, P. (2017). Additive effects of low concentrations of estradiol-17 β and progesterone on nitric oxide production by human vascular endothelial cells through shared signaling pathways. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular*, *165*(Part B), 258-267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.06.014>
63. Pang, Y., y Thomas, P. (2018). Progesterone induces relaxation of human umbilical cord vascular smooth muscle cells through mPR α (PAQR7). *Molecular and Cellular Endocrinology*, *474*, 20-34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.02.003>
64. Parafioriti, E. (2004). *Farmacología II: Farmacología de la hipertensión arterial*. Recuperado de <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/farmacologia-de-la-hipertension-arterial.pdf>

65. Pechánová, O., Varga, Z. V., Cebová, M., Giricz, Z., Pacher, P. y Ferdinandy, P. (2015). Cardiac NO signalling in the metabolic síndrome. *British Journal of Pharmacology*, 172, 1415–1433. <https://doi.org/10.1111/bph.12960>
66. Piro, M., Della Bona, R., Abbate, A., Biasucci, L., y Crea, F. (March 16, 2010). Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (11), 1057-1065. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.065
67. Radovanovic, C. A. T., Santos, L. A., Carvalho, M. D. B. y Marcon, S. S. (2014). Hipertensión arterial y otros factores de riesgo asociados a las enfermedades cardiovasculares en adultos. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 22(4), 547-53. DOI: 10.1590/0104-1169.3345.2450
68. Ramírez, D. (2018). *Efecto de las hormonas sexuales (17-β estradiol y progesterona) en la evolución del Infarto al Miocardio* (Tesis de maestría). Instituto Politécnico Nacional. Escuela Superior De Medicina, México.
69. Rivero-V, F., de Frutos, S. Rodríguez-P, M., Rodríguez-P, D. y Saura, M. (2001). Guanilato ciclasas: procesos fisiológicos mediados por GMPc. *NEFROLOGÍA*, XXI(3), 233-239. Recuperado de <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-articulo-guanilato-ciclasas-procesos-fisiologicos-mediados-por-gmpc-X0211699501013502>
70. Rousseau, A., Bak, Z., Janerot-Sjöberg, B. y Sjöberg, F. (2005). Acute hyperoxaemia-induced effects on regional blood flow, oxygen consumption and central circulation in man. *Acta Physiol Scand*, 183(3), 231-240.
71. Sabán, J. (2012). CONTROL GLOBAL DEL RIESGO CARDIOMETABÓLICO: La disfunción endotelial como diana preferencial. Madrid, España: Díaz de Santos.
72. Samson, R. H. (2008). Have Statins Changed the Natural History of Atheromatous Disease and its Treatment? *Seminars in Vascular Surgery*, 21, 160-164. doi.10.1053/j.semvascsurg.2008.005.001
73. Shufelt, C. y Bairey Merz, C. (2009). Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*, 53(3), 221–231. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.042

74. Simoncini, T., Mannella, P., Fornari, L., Caruso, A., Varone, G., y Genazzani, A. (2003). In vitro effects of progesterone and progestins on vascular cells. *Steroids*, 68(10-13), 831-836. doi:10.1016/j.steroids.2003.08.006
75. Sithuraj, S., y Viswanadha, V. P. (2018). Berbamine protects the heart from isoproterenol induced myocardial infarction by modulating eNOS and iNOS expressions in rats. *Journal of Applied Biomedicine*. doi:10.1016/j.jab.2018.06.001
76. Sutton, M., y Sharpe, N. (2000). Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation*, 101(25), 2981-2988. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981
77. Tamargo, J. y col. (2006). Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*, 6, 3A-20A. Recuperado de <http://www.revespcardiol.org/es/efectos-del-oxido-nitrico-sobre/articulo/13087917/>
78. Tamargo, J. y Delpón, E. (2011). I. Farmacología de los Bloqueantes de los Receptores Beta-Adrenérgicos. En González, J. R. y López, J.L. (Ed.), *Curso beta 2011 de Actualización en Betabloqueantes* llevado a cabo en CardioTeca.com, Madrid, España. Recuperado de <http://www.cardioteca.com/images/cardiologia-practica/recursos/bisoprolol/1-farmacologia-betabloqueantes.pdf>
79. Tenorio, F. A., del Valle, L. y Pastelín, G. (2015). Validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de metabolitos estables de óxido nítrico en fluidos biológicos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 36(1), 31-41. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57936106>
80. Thomas, P. y Pang, Y. (2013). Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: Potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids*, 78, 583-588. doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.003
81. Tran, H., Mehta, S. y Eikelboom, J. (2006). Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vascular Health and Risk Management*, 2(4), 379-387.

82. Vélez, D. (2009). *Pautas de Electrocardiografía*. 2ª. ed. Madrid, España: Marbán.
83. Vignolo, G. y Mila, R. (2014). Anticoagulación en los síndromes coronarios agudos. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 29, 128-144. Recuperado de <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v29n1/v29n1a17.pdf>
84. Xue, B., Johnson, A. K., y Hay, M. (2007). Sex differences in angiotensin II-induced hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(5), 727-734. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2007000500018>
85. Yang, X-P., y Reckelhoff, J. F. (2011). Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 20(2), 133-138. doi:10.1097/MNH.0b013e3283431921.
86. Yarlagadda, K., Hassani, J., Foote, I. P. y Markowitz, J. (2017). The role of nitric oxide in melanoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1868(2), 500-509. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.09.005>
87. Zhang, Y. H., Jin, C. Z., Jang, J. H. y Wang, Y. (2014). Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *The Journal of Physiology*, 592(15), 3189-3200. doi: 10.1113/jphysiol.2013.270306
88. Zhou, J., Cheng, G., Pang, H., Liu, Q. y Liu, Y. (2018). The effect of 131I-induced hypothyroidism on the levels of nitric oxide (NO), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), total nitric oxide synthase (NOS) activity, and expression of NOS isoforms in rats. *Bosn J Basic Med Sci*, 18(4), 305-312. [dx.doi.org/10.17305/bjbms.2018.2350](https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.2350)