



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Cuantificación de óxido nítrico NO en las distintas cavidades del corazón a 24, 48 horas, 1,2,3 y 4 semanas post-infarto miocárdico.”

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN FARMACIA**

PRESENTA:

Ariadna Irais Ramos Fausto

ASESORA: DRA JAZMÍN FLORES MONROY

COASESORA: DRA. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

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 NO en las distintas cavidades del corazón a 24, 48 horas 1,2,3, y 4 semanas post-infarto miocárdico.

Que presenta la pasante: **Ariadna Irais Ramos Fausto**

Con número de cuenta: **313140956** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

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 20 de Febrero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	
VOCAL	<u>Dra. Jazmín Flores Monroy</u>	
SECRETARIO	<u>Q. Karla Paola Hernández Pérez</u>	
1er. SUPLENTE	<u>E.F.H.y C. Jonathan Raymundo García Martínez</u>	
2do. SUPLENTE	<u>M.C. Diana Ramírez Hernández</u>	

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

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 NO en las distintas cavidades del corazón a 24, 48 horas 1,2,3, y 4 semanas post-infarto miocárdico.

Que presenta la pasante: **Ariadna Irais Ramos Fausto**

Con número de cuenta: **313140956** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

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 20 de Febrero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	
VOCAL	<u>Dra. Jazmín Flores Monroy</u>	
SECRETARIO	<u>Q. Karla Paola Hernández Pérez</u>	
1er. SUPLENTE	<u>E.F.H.y C. Jonathan Raymundo García Martínez</u>	
2do. SUPLENTE	<u>M.C. Diana Ramírez Hernández</u>	

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

LMCF/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

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.
EXÁMENES PROFESIONALES

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 NO en las distintas cavidades del corazón a 24, 48 horas 1,2,3, y 4 semanas post-infarto miocárdico.

Que presenta la pasante: Ariadna Irais Ramos Fausto
Con número de cuenta: 313140956 para obtener el título de: Licenciada en Farmacia

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 20 de Febrero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	_____
VOCAL	Dra. Jazmín Flores Monroy	_____
SECRETARIO	Q. Karla Paola Hernández Pérez	_____
1er. SUPLENTE	E.F.H.y C. Jonathan Raymundo García Martínez	_____
2do. SUPLENTE	M.C. Diana Ramírez Hernández	_____

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

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 NO en las distintas cavidades del corazón a 24, 48 horas 1,2,3, y 4 semanas post-infarto miocárdico.

Que presenta la pasante: Ariadna Irais Ramos Fausto
Con número de cuenta: 313140956 para obtener el título de: Licenciada en Farmacia

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 20 de Febrero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
VOCAL	Dra. Jazmín Flores Monroy	
SECRETARIO	Q. Karla Paola Hernández Pérez	
1er. SUPLENTE	E.F.H.y C. Jonathan Raymundo García Martínez	
2do. SUPLENTE	M.C. Diana Ramírez Hernández	

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
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.
EXÁMENES PROFESIONALES**

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 NO en las distintas cavidades del corazón a 24, 48 horas 1,2,3, y 4 semanas post-infarto miocárdico.

Que presenta la pasante: **Ariadna Irais Ramos Fausto**

Con número de cuenta: **313140956** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

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 20 de Febrero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	_____
VOCAL	<u>Dra. Jazmín Flores Monroy</u>	_____
SECRETARIO	<u>Q. Karla Paola Hernández Pérez</u>	_____
1er. SUPLENTE	<u>E.F.H.y C. Jonathan Raymundo García Martínez</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>M.C. Diana Ramírez Hernández</u>	

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

LMCF/javg

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi segunda casa estos últimos casi 8 años, donde me ha permitido conocer gente increíble y sobre todo vivir experiencias únicas comenzando con este recorrido en mi amada prepa 1.

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio de investigación, así como de iniciarme como académica en esta máxima casa de estudios. Gracias por todos los consejos y pláticas en las mañanas antes de clase, y por confiar en mi trabajo, es un verdadero ejemplo de constancia y responsabilidad.

A la Dra. Jazmín Flores Monroy por permitirme ser parte del team hormonas/infarto y ayudarme a expresar mis ideas más claras sobre este proyecto, y darme ánimo para entender la importancia de mi trabajo, y gracias por su consideración de tomar en cuenta cada idea, opinión o sugerencia que se da ante algún tema relacionado con sus nuevos proyectos.

Gracias también por ser tan madrugadora y puntual para empezar a trabajar desde las 7 am sin pretexto alguno.

De antemano gracias por su paciencia, y usted sabe cuánto la admiro, desde cuarto semestre yo sabía que quería trabajar con usted o al menos tener la oportunidad de que me diera clase.

A Diana Ramírez Hernández por tu apoyo en la iniciación de este trabajo y ahora en las clases, además de darme confianza para creer en mi y por tus consejos, eres una persona sumamente dedicada y que ama lo que hace, en verdad te admiro.

Sabes que soy super fan de tus seminarios/clases espero llegar algún día a ser tan buena expositora como tú, en serio, siempre fan.

A los compañeros en el laboratorio del miocardio que hicieron de esta experiencia más sencilla.

A los proyectos: PAPIIT IN213318 DGAPA-UNAM; PIAPI 1828-FESC UNAM y PAPIIT IA205119 y Conacyt A1-S-8958

Dedicatoria

A mis padres Adolfo y Cristina por ser mis mayores pilares en la vida y guiarme de la mejor manera, y sobre todo apoyarme en cada decisión que tomo, así las consecuencias no sean tan positivas, pero ahí están dando el máximo siempre.

A mi hermana Kenay que junto con mis padres son mi mayor motor para seguir adelante, y tus consejos siempre son muy útiles en cada una de las situaciones, así como darme ánimo para seguir ante las adversidades aunque a veces quisiera renunciar y llore de todo, aunque yo sea la mayor y te quiera dar un buen ejemplo, tú nunca dejarás de sorprenderme y darme el ejemplo tú a mí, eres una persona con una estrella gigante que no sé cómo, pero siempre estás ahí al pie del cañón, aunque sea con regaños para hacerme reaccionar; de corazón gracias por ser un torbellino.

Solo ustedes tres saben perfectamente el esfuerzo que hay detrás de todo esto y todo lo que ha implicado este camino, pero sobre todo las cosas que juntos hemos logrado superar para crecer y poder mejorar cada día.

A FJMM que indudablemente has estado estos 4 años tomándome de la mano en cada paso y apoyándome en cada situación, gracias por aguantar mi carácter cuando alguna necesidad (dormir/comer) se presentaba y eso implicaba que sería un día no tan bueno.

Gracias también por apoyarme en esta aventura de escuchar la misma exposición 10 veces y corregirme y darme consejos siempre de la mejor manera, por aportar ideas, por ayudar en la búsqueda de información y por escucharme siempre que estaba en crisis existencial básicamente. Debo de reconocer que tienes un super nivel de paciencia que en verdad admiro. Gracias infinitas por cada aprendizaje y por el apoyo sin importar el día, hora, momento, etc.

A Mariana, Mar, Lalo y Alma por demostrarme lo que es amistad y compartir vivencias muy especiales con cada uno, así como estar con ustedes en los diferentes equipos cada semestre ayudándome a ser buena líder y siempre tan positivos, aunque de verdad ya no hubiera manera de que las prácticas salieran bien, pero aportando siempre cosas buenas donde sino salía bien al menos terminabas riéndote del porqué salió mal.

A Sara ardillita por estos 4 años de risas y miles de carcajadas, escuchándome siempre de porqué dar de baja la carrera y animándome a no hacerlo, porque primero es chillar y luego ya hacer lo que nos corresponde, en verdad hay miles de vivencias que amé porque eres super divertida; lo que tú piensas de mí, yo pienso de ti.

A David por ser mi gran amigo y compañero de transporte durante 4 años, por 4 horas diarias, en verdad gracias por el apoyo, los consejos, las patoaventuras y, sobre todo, la confianza, eres el mejor amigo de la vida en el mundo.

A mis profesores que aman lo que hacen y lo demuestran al grado que aquí estoy, son una fuente de motivación importante durante mi formación.

ÍNDICE

1. Abreviaturas	XI
2. Índice de figuras	XIV
3. Resumen	1
4. Introducción	3
5. Marco teórico	5
5.1 Anatomía y fisiología del Corazón	5
5.1.1 Válvulas cardíacas	6
5.2 Estructura del corazón	7
5.2.1 Ciclo cardíaco	8
5.2.2 El pulso	10
5.3 Características del corazón	11
5.3.1 Automatismo o cronotropismo	11
5.3.2 Excitabilidad o batmotropismo	11
5.3.3 Conductibilidad o dromotropismo	11
5.3.4 Contractilidad o inotropismo	11
5.4 Infarto miocárdico	12
5.4.1 Constitución del ateroma	14
5.5.2 Síntomas del infarto miocárdico	15
5.5.3 Epidemiología del IM en México	17
5.5 Impacto de la oclusión coronaria en las diferentes cavidades	22
5.5.1 Infarto en lado izquierdo	22
5.5.2 Infarto en ventrículo derecho	23
5.6 Biomarcadores protectores	24
5.6.1 Péptido natriurético auricular	24
5.7 Óxido nítrico (NO)	27
5.7.1 Propiedades físicas	27
5.7.2 Mecanismos de formación de NO	29
5.7.3 Sistema vascular	30
5.7.4 Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca	31
5.7.5 Síntesis enzimática	32
5.7.6 Vías de señalización del NO	33
5.7.7 Óxido nítrico en el preconditionamiento isquémico	34
5.7.8 Papel del óxido nítrico en la isquemia cardíaca	35

6. Justificación	37
7. Hipótesis	37
8. Objetivos	37
8.1 Objetivo general	37
8.2 Objetivos particulares.....	37
9. Material y métodos	38
10. Resultados	40
11. Discusión	51
12. Conclusiones	56
13. Perspectivas	56
14. Referencias	57

1. Abreviaturas

A	Aurículas
ACD	Arteria coronaria derecha.
ANP	Péptido natriurético auricular
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
BH₄	Tetrahidrobiopterina
BNP	Péptido natriurético cerebral
CNP	Péptido natriurético tipo C
COX-2	Ciclooxigenasa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
E2	Prostaglandinas
FAD	Flavinadeninucleótido
Gc	Guanilato ciclasa
GMPc	Guanosin monofosfato cíclico
GTP	Guanosin trifosfato
HCl	Ácido clorhídrico
IAM	Infarto agudo al miocardio
IECA	Inhibición de la enzima convertidor de Angiotensina
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IL-1B	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
I2	Tipo de Prostaglandina

INF	Interferón gamma
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible.
IP	Pre acondicionamiento isquémico
LPS	Lipopolisacárido
NADPH	Nicotinamida Adenina dinucleotido fosfato
NF-kB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células beta activadas
NO	Óxido nítrico
NO₂	Dióxido de nitrógeno
NOS	Óxido nítrico sintasa
NOS1	Óxido nítrico sintasa neuronal
NOS2	Óxido nítrico sintasa inducible
NOS3	Óxido nítrico sintasa endotelial
OCDE	Organización para la cooperación y el desarrollo económico
O₂	Oxígeno atómico
PLM	Fosfolamban
PDE	Fosfodiesterasa
PKC	Proteína cinasa C
PKG	Proteincinasa G
SA	nodo sinoauricular
ST	Segmento ST
TAG	Triacilglicerol
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alpha

- VD** Ventrículo derecho
- VI** Ventrículo izquierdo
- XO** Xantina oxidasa

2. Índice de figuras

Ilustración 1 S/A. (2015). Anatomía del corazón. Recuperado de: HTTPS://GOO.GL/FWZVD1	5
Ilustración 2 Vázquez, C. (2017). El corazón. Recuperado de: HTTPS://WWW.EMAZE.COM/@ACFIIZOL/EL-CORAZ%C3%B3N.-COPY1	8
Ilustración 3 Hernández, C (2017). EL CICLO CARDIACO. RECUPERADO DE: HTTPS://GOO.GL/LS8YNC	9
Ilustración 4 Pinino, J. (2015). El corazón “anatomía y fisiología”. recuperado de: HTTP://SLIDEPLAYER.ES/SLIDE/3142488/	10
Ilustración 5 S/A. (2008). Infarto al miocardio	14
Ilustración 6 Lima, A. (2019). ¿Cuáles son los síntomas del infarto? Recuperado de HTTPS://GOO.GL/HOZGSW	15
Ilustración 7 OECD. (2015). Mortalidad por infarto agudo al miocardio a 30 días en pacientes de 45 años y más. Recuperado de: HTTPS://BIT.LY/2GCNL9G	18
Ilustración 8 SSA. (2017). Tasa de egresos hospitalarios por iam por 100 000 habitantes entre 2002 y 2013 en población mayor de 30 años. Recuperado de HTTPS://BIT.LY/2GCNL9G	19
Ilustración 9 Índice de mortalidad por iam en México 2015	20
Ilustración 10 Comparación de estados con más iam en 2002 y 2013	21
Ilustración 11 Manzur, f. (2011). Los péptidos natriuréticos. HTTPS://GOO.GL/JRG268	24
Ilustración 12 S/A. (2011). Oxido nítrico recuperado de: HTTPS://ACIDOCOLORHIDRICO.ORG/OXIDO-NITRICO/	27
Ilustración 13 Centelles, J. (2004). Reacción de la no-sintasa, que produce óxido nítrico y citrulina a partir de arginina. Recuperado de: HTTPS://BIT.LY/2DSWP7O	28
Ilustración 14 Centelles, J. (2004). Reducción de nitrato a nitrito y de nitrito a óxido nítrico. Recuperado de: HTTPS://BIT.LY/2DSWP7O	30
Ilustración 15 Revista española de cardiología. (2006). Mecanismo de acción de óxido nítrico en los cardiomiocitos. Recuperado de: HTTPS://BIT.LY/2SREQ1L	33

Ilustración 16 Furad Merid. (2003). Vía de señalización de NOS3. Recuperado de: HTTPS://BIT.LY/2THXE5	35
Ilustración 17 Centelles, Josep. (2004). La producción de óxido nítrico evita la constricción de las arterias. Recuperado de: HTTPS://BIT.LY/2DSWP70	36
Figura 1 Cuantificación de NO en Ventrículo Izquierdo en rata Wistar hembra mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS SHAM.....	40
Figura 2 Cuantificación de NO en Ventrículo Derecho en rata Wistar hembra mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS SHAM.....	41
Figura 3 Cuantificación de NO en Aurículas en rata Wistar hembra mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS SHAM.....	42
Figura 4 Cuantificación de NO en Septum de rata Wistar hembra mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS SHAM.....	43
Figura 5 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra control mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.....	44
Figura 6 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 24 h mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.....	45
Figura 7 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 48 h mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.....	46
Figura 8 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a la 1 semana mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.....	47
Figura 9 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 2 semanas mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.....	48
Figura 10 . Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 3 semanas mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.....	49
Figura 11 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 4 semanas mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.....	50

3. Resumen

Fundamento

Cuantificar óxido nítrico (NO) en ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, aurículas y septum en corazón de rata Wistar hembra con oclusión coronaria a 24, 48 horas y 1, 2, 3 y 4 semanas por medio de la técnica de Griess para saber si existe alguna diferencia significativa en los niveles de NO entre cada cavidad y conocer qué área es la más protegida en un episodio de infarto.

Objetivo general

Cuantificar óxido nítrico en ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, aurículas y septum con oclusión coronaria en rata Wistar a las 24, 48 horas y 1, 2, 3 y 4 semanas por medio de la técnica de Griess para determinar si existe alguna diferencia significativa en los niveles de NO entre cavidades

Material y métodos

Se utilizaron muestras de ventrículo derecho, ventrículo izquierdo, septum y aurículas de corazón de rata Wistar hembra con oclusión coronaria a diferentes tiempos.

Se cuantificó NO mediante la técnica de Griess, como análisis estadístico se realizó un ANOVA de una vía tomando como significancia una $P < 0.05$.

Resultados

Se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo de ventrículo izquierdo y aurículas, ambos sin oclusión coronaria. Entre los tiempos de infarto agudo o crónico no se encontraron diferencias entre grupos experimentales.

Conclusiones

Entre las distintas cavidades del corazón, las aurículas presentaron una mayor concentración de óxido nítrico durante la evolución de la oclusión coronaria, mientras que, la cavidad donde se encontró mayor cambio de óxido nítrico durante el tiempo de evolución del infarto al miocardio fue en septum.

Sin embargo, en ninguna área hubo diferencia significativa de la concentración de NO en corazón a través de los diferentes tiempos estudiados.

4. Introducción

El infarto miocárdico es una de las primeras causas de muerte en México y es uno de los principales motivos de pérdida de años de vida saludables. La gravedad del problema justifica la necesidad de analizar con precisión la situación epidemiológica y la magnitud de la distancia entre la demanda y oferta de servicios para la atención de este padecimiento con el propósito de estimar las brechas a cubrir.

El infarto agudo miocárdico es un evento agudo, caracterizado por daño al corazón resultado de la interrupción del flujo de sangre en sus arterias coronarias causada por oclusión y que pone en riesgo la vida del paciente si no recibe atención oportuna y adecuada. (Secretaría de Salud, 2017).

Por otro lado, el óxido nítrico es un gas simple que se libera por la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina. Una vez formado, puede difundir hacia las células subyacentes, donde activa a la enzima Guanilil ciclasa (Gc) y ésta provoca el aumento intracelular de Guanosin monofosfato cíclico (GMPc), mediador de los efectos fisiológicos. (Ferrer, Dora. 1998).

Investigaciones realizadas por Palmer y colaboradores demuestran la acción del NO como posible regulador de la presión arterial, por su efecto vasodilatador directo sobre los vasos sanguíneos. Rubany y colaboradores comprueban además que el principal factor responsable de la liberación del óxido nítrico por las células endoteliales es el roce producido por la sangre sobre esta capa de células, y señalan por primera vez "que el aumento de la velocidad o pulso del flujo sanguíneo" produce vasodilatación dependiente de la liberación de NO por las células endoteliales. (Ferrer, Dora. 1998).

El óxido nítrico también participa en la cardioprotección durante eventos graves, al favorecer la expresión de la Ciclooxygenasa (COX2), interviene en la expresión del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células beta activadas (NF-kB). La enzima participante en este aspecto es la Óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), esperable al encontrarse en dichos procesos una liberación importante de citocinas.

La sobreproducción de óxido nítrico por la iNOS mantiene un estado de vasodilatación en la macrocirculación, sin embargo, la disminución en la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) provoca que disminuyan las concentraciones de óxido nítrico en la microcirculación, lo cual afecta la perfusión órgano-terminal. Estos problemas de perfusión local incrementan la generación de radicales libres y alteran el equilibrio de óxido-reducción. Estos problemas culminan en mayor degradación de óxido nítrico metabolizándolo a peroxinitrilo; lo que mantiene y multiplica el proceso inflamatorio local que ocasiona mayor lesión endotelial. (Duarte, Mote. 2008).

Por lo tanto, en este trabajo se cuantificó el óxido nítrico producido en las diferentes cavidades del corazón tras una oclusión coronaria a las 24 y 48 horas, 1, 2, 3 y 4 semanas en ratas Wistar hembra para conocer si existen diferencias en la producción de este vasodilatador entre las aurículas, ventrículo izquierdo, ventrículo derecho o septum durante la evolución del infarto al miocardio.

5. Marco teórico

5.1 Anatomía y fisiología del Corazón

El corazón es un órgano musculoso formado por 4 cavidades. Su tamaño es parecido al de un puño y tiene un peso aproximado de 250 y 300 g, en mujeres y varones adultos, respectivamente. Está situado en el interior del tórax, por encima del diafragma, en la región denominada mediastino, que es la parte media de la cavidad torácica localizada entre las dos cavidades pleurales. (Tortosa, Avelina, s/a)

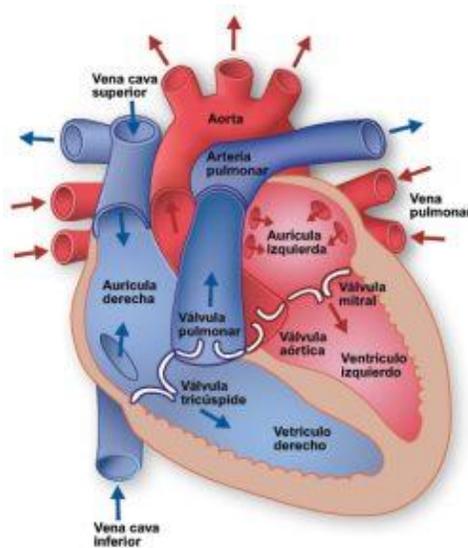


Ilustración 1 S/A. (2015). Anatomía del corazón. Recuperado de: <https://goo.gl/fWZVd1>

El corazón se divide en cuatro cavidades, dos superiores o aurículas y dos inferiores o ventrículos, además de la pared que divide al corazón entre sus cavidades izquierdas y derechas, llamada septum. Las aurículas reciben la sangre del sistema venoso, pasan a los ventrículos y desde ahí salen a la circulación arterial. La sangre fluye a la aurícula derecha por las venas cavas superior e inferior. Las aurículas izquierda y derecha se comunican con los ventrículos a través de las válvulas auriculoventriculares mitral y tricúspide respectivamente. (Aaronson, P. 2001)

La aurícula y el ventrículo derechos forman lo que clásicamente se denomina el corazón derecho. Recibe la sangre que proviene de todo el cuerpo, que desemboca en la aurícula derecha a través de las venas cavas superior e inferior.

Esta sangre, pobre en oxígeno, llega al ventrículo derecho, donde es enviada a la circulación pulmonar por la arteria pulmonar. (Tortora & Derrickson, 2011).

Debido a que la resistencia de la circulación pulmonar es menor que la sistémica, la fuerza que el ventrículo debe realizar es menor, razón por la cual su tamaño muscular es considerablemente menor al del ventrículo izquierdo. (Tortora & Derrickson, 2011).

La aurícula y el ventrículo izquierdos forman el llamado corazón izquierdo. Recibe la sangre de la circulación pulmonar, que desemboca a través de las cuatro venas pulmonares en la porción superior de la aurícula izquierda. (Tortora & Derrickson, 2011). Esta sangre está oxigenada y proviene de los pulmones. El ventrículo izquierdo la envía por la arteria aorta para distribuirla por todo el organismo. (Tortora & Derrickson, 2011).

El tejido que separa el corazón derecho del izquierdo se denomina septo o tabique. Funcionalmente, se divide en dos partes no separadas: la superior o tabique interatrial, y la inferior o tabique interventricular. Este último es especialmente importante, ya que por él discurre el haz de His, que permite llevar el impulso hacia las partes más bajas del corazón. (Tortora & Derrickson, 2011).

5.1.1 Válvulas cardíacas

Las válvulas cardíacas son las estructuras que separan unas cavidades de otras, evitando que exista reflujo entre ellas. Están situadas en torno a los orificios atrioventriculares (o aurículo-ventriculares) y entre los ventrículos y las arterias de salida.

Dichas válvulas son:

- La válvula tricúspide: La válvula tricúspide separa la aurícula derecha del ventrículo derecho y consta de tres valvas (anterior, septal y posterior) unidas a los tres músculos papilares del ventrículo derecho mediante las cuerdas tendinosas. (Reig J, Alberti N, Petit M. 2000); su función es controlar el flujo sanguíneo entre la aurícula y el ventrículo derechos. (Sastre, I. 2016).

- La válvula pulmonar separa el infundíbulo pulmonar del tronco arterial pulmonar y se encuentra separada de la válvula tricúspide por la cresta supraventricular. La válvula pulmonar está formada por tres valvas semilunares denominadas izquierda, derecha y anterior, según su relación con la válvula aórtica. (Groell R, 1999), controla el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a las arterias pulmonares, las cuales transportan la sangre a los pulmones para oxigenarla. (Sastre, I. 2016).

- La válvula mitral: separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo y se encuentra compuesta por cinco partes: el anillo, dos valvas, dos comisuras, dos músculos papilares y las cuerdas tendinosas (Jacobs JE. 2010); permite que la sangre rica en oxígeno proveniente de los pulmones pase de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.

- La válvula aórtica: esta válvula es tricúspide, está formada por tres valvas semilunares: izquierda, derecha y posterior. Las valvas se encuentran separadas por tres comisuras más o menos equidistantes. (Siu SC, Silversides CK. 2010). permite que la sangre rica en oxígeno pase del ventrículo izquierdo a la aorta, la arteria más grande del cuerpo, la cual transporta la sangre al resto del organismo. (Sastre, I. 2016).

5.2 Estructura del corazón

Estudiado desde adentro hacia afuera el corazón presenta las siguientes capas:

- ♣ El endocardio es la capa más interna del corazón y la más delgada de todas. Se encuentra recubierta con tejido epitelial y su composición principal se basa en células planas y finas. (Cajal, Alberto. 2017). Esta delgada lámina recubre todos los compartimientos y todas las válvulas del corazón. Sin embargo, el grosor del endocardio varía a lo largo de las distintas estructuras del corazón, siendo más delgado el endocardio de los ventrículos que el de las aurículas. (Iaizzo, P, 2005).

- ♣ El miocardio es la capa media del corazón y a su vez, es la más gruesa. Se considera el músculo base, debido a que está ubicado en la parte interior del corazón. (Braunwald, E., y Kloner, R. 1982). Es importante mencionar que el miocardio produce un líquido denominado “péptido natriurético auricular” debido a que será importante hablar a profundidad sobre este último más adelante.
- ♣ Pericardio: es una membrana compuesta macroscópicamente por dos capas, una serosa, interna (pericardio visceral), y otra fibrosa, externa (pericardio parietal), que envuelven al corazón y al origen de los grandes vasos. El pericardio seroso forma un saco que contiene ultrafiltrado plasmático. (Mirsky, I, y Rankin, J. 1979). El pericardio fibroso se encuentra unido al esternón y al diafragma por sendos ligamentos que impiden el desplazamiento del corazón en el mediastino.

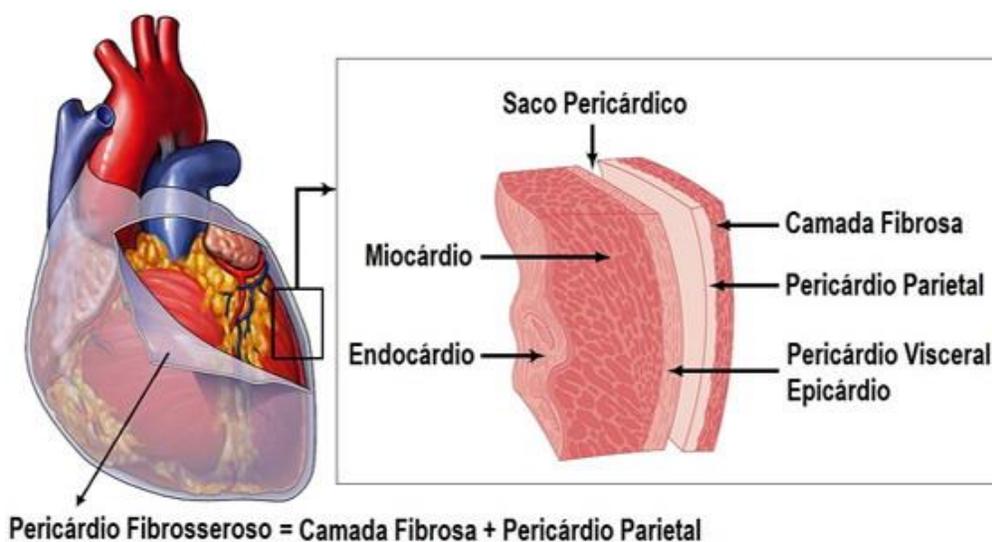


Ilustración 2 Vázquez, C. (2017). El corazón. Recuperado de: <https://www.emaze.com/@ACFIIZOL/El-Coraz%C3%B3n.-copy1>

5.2.1 Ciclo cardíaco

El ciclo cardíaco es la secuencia de hechos mecánicos que se producen durante un único latido cardíaco. (Aronson, P. 2001).

Está dividido en dos periodos principales: una fase en la cual ocurre la contracción del ventrículo y la eyección de la sangre, llamada sístole, que alterna con una fase de relajamiento y llenado del ventrículo, designada diástole.

Un ciclo cardíaco comienza al final de una sístole ventricular y termina al final de la sístole siguiente, corresponde al tiempo entre las dos pulsaciones cardíacas y tiene la duración aproximada de 0,8 segundos cuando la frecuencia cardíaca es de 75 pulsaciones o ciclos por minuto. (Fernández, Anabela. 2018).

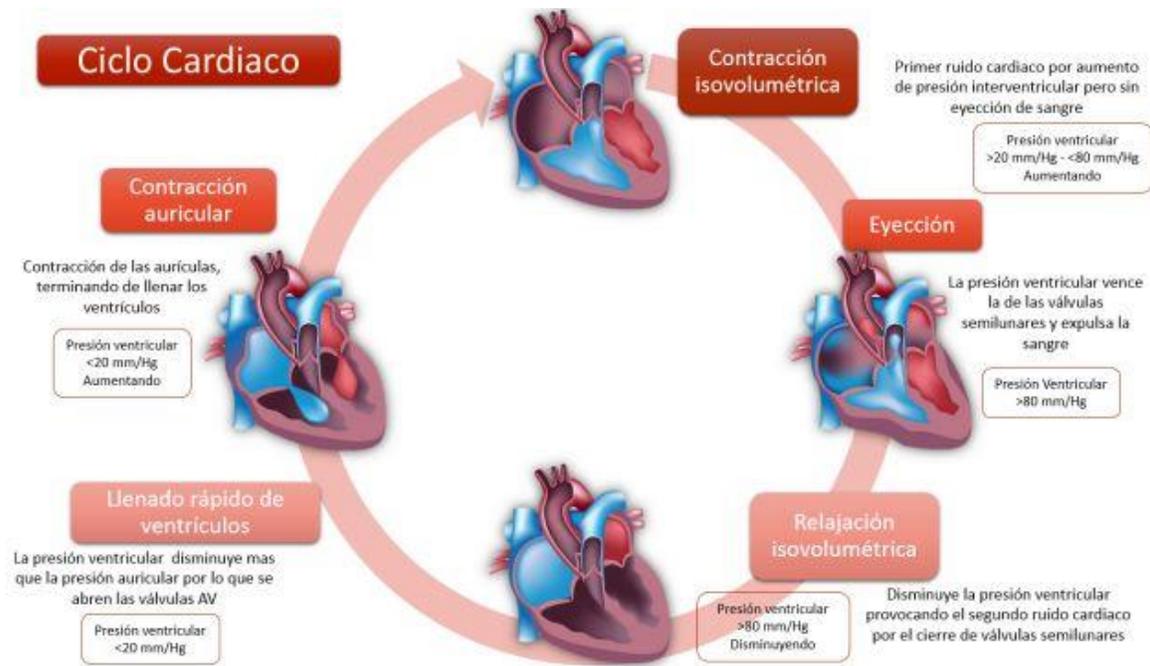


Ilustración 3 Hernández, C (2017). El ciclo cardíaco. Recuperado de: <https://goo.gl/LS8yNc>

Durante el ciclo cardíaco ocurren los siguientes eventos:

Inicia con la abertura de la válvula auriculoventricular. Debido a la entrada de sangre de forma continua en la aurícula, la presión existente en el ventrículo es inferior a la presión en la aurícula y el ventrículo se llena de forma pasiva (la sangre fluye de alta para baja presión);

Fase de contracción auricular: Corresponde al final de la diástole ventricular. El impulso llega a la aurícula ocurriendo una despolarización que causa la contracción de la aurícula que expulsa una cantidad adicional de sangre para el ventrículo que

acaba de llenar. El volumen diastólico final en el ventrículo es de cerca de 140 ml. (Widmaier, E.P, 2004).

Fase de contracción del ventrículo: El impulso llega al ventrículo donde se da la despolarización. A continuación, la presión ventricular sube muy rápidamente ocurriendo el inicio de la sístole. La válvula auriculoventricular cierra, la sangre choca en la válvula cerrada provocando el 1º sonido que se escucha en el fonocardiograma. La válvula aórtica continúa cerrada y la presión arterial mínima o diastólica es de 70mmHg.

Fase de eyección: La válvula aórtica abre y la sangre es expulsada del ventrículo. La presión arterial máxima o sistólica es de 120 mmHg.

El volumen sistólico final en el ventrículo es de cerca de 70 ml. La deuda sistólica, correspondiente al volumen de sangre que sale del ventrículo es entonces de 70 ml (Deuda sistólica = Volumen diastólico final – Volumen sistólico final). (Widmaier, E.P, 2004).

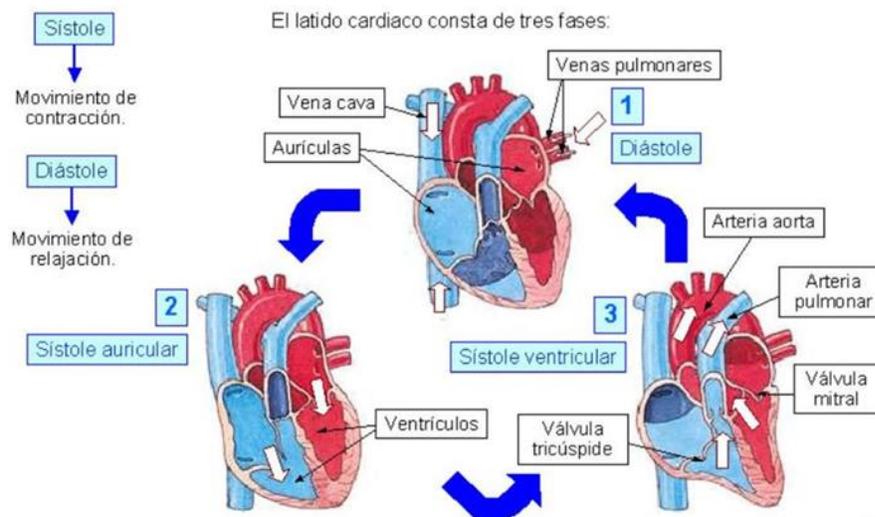


Ilustración 4 Pinino, J. (2015). El corazón "Anatomía y fisiología". Recuperado de: <http://slideplayer.es/slide/3142488/>

5.2.2 El pulso

La salida de sangre por la arteria aorta es tan poderosa que crea una onda que se transmite hasta las extremidades; se trata del pulso. Es precisamente esta onda

transmitida lo que nos permite detectar la presión arterial y la que se mide para determinar si una persona sufre de hipertensión arterial. (Stuart, Irá Fox. 2003).

5.3 Características del corazón

5.3.1 Automatismo o cronotropismo

Propiedad por la cual algunas células cardíacas presentan la capacidad de generar despolarizaciones rítmicas de su potencial de membrana (denominados potenciales marcapasos) que son propagados en todas direcciones, marcando el ritmo de despolarización del resto de las células cardíacas y en consecuencia el ritmo de contracción.

5.3.2 Excitabilidad o batmotropismo

Se denomina así a la facilidad con la que puede ser activada una célula cardíaca. Se puede cuantificar midiendo la cantidad de corriente eléctrica necesaria para generar un potencial de acción (V_a). Los cambios en la excitabilidad de las células cardíacas son el origen de las arritmias cardíacas.

La excitabilidad viene determinada por dos factores: El valor del potencial umbral (V_u) y el tiempo en que durante el V_a la célula no responde a un estímulo, refractariedad.

5.3.3 Conductibilidad o dromotropismo

Capacidad de transmitir potenciales de acción siguiendo la ley del todo o el nada y coordinadamente mediante un sistema de células especializadas.

5.3.4 Contractilidad o inotropismo

Capacidad del tejido muscular cardíaco en generar tensión de acortamiento cuando es activado por un potencial de acción.

El conjunto de procesos que ocurren entre la despolarización activa del sarcolema, la contracción de la fibra muscular y la recuperación de su longitud inicial constituyen el acoplamiento excitación-contracción-relajación. (Serra, Rafael. 2019).

5.4 Infarto miocárdico.

El infarto agudo miocárdico (IAM) es la primera causa de muerte en México. En conjunto las enfermedades del corazón causan más muertes al año que todos los cánceres combinados, las enfermedades respiratorias y todas las enfermedades neurológicas juntas. (Instituto Nacional de Cardiología, 2017).

El infarto miocárdico (de latín: *infarto de miocardio*, IM) o el infarto agudo de miocardio (IAM) es un término para un evento de ataque cardíaco. El infarto miocárdico ocurre cuando la sangre deja de fluir adecuadamente hacia una parte del corazón y el músculo cardíaco se lesiona debido a la falta de suministro de oxígeno. Y una de las arterias coronarias que suministra sangre al corazón desarrolla un bloqueo debido a una acumulación inestable de placas, glóbulos blancos, colesterol y grasa. (Valensi, P, Lorgis, L., y Cottin, Y, 2011).

En general, se produce cuando una placa de ateroma que se encuentra en el interior de una arteria coronaria se obstruye dificultando o impidiendo el flujo sanguíneo. De este modo, se compromete en mayor o menor grado el flujo de oxígeno y nutrientes que llegan al corazón. Las consecuencias son variables, desde una angina de pecho (cuando la interrupción del flujo de sangre al corazón es temporal) a un infarto de miocardio (cuando es permanente e irreversible). Por esto, un infarto suele estar precedido por antecedentes de angina inestable. (Thygesen K, Alpert JS, 2007).

El inicio de la lesión se produce en las paredes de los vasos arteriales. En la fase de inicio, se produce acumulación de moléculas de lipoproteínas en la capa interna de las arterias. (Thygesen K, Alpert JS, 2007). Las moléculas de lipoproteínas son necesarias para poder transportar el colesterol y triacilglicéridos por la sangre, dado su carácter liposoluble. Para eso se cubren de fosfolípidos y proteínas, que son los que permiten la solubilidad citada.

De entre las distintas lipoproteínas que existen, las denominadas de baja densidad o LDL son las más aterogénicas. La acumulación de lipoproteínas dentro de la pared del vaso conlleva, además, la unión a moléculas presentes en la matriz extracelular de la íntima como son los proteoglicanos. Asimismo, las lipoproteínas se transforman químicamente por los procesos de oxidación y glucosilación, que tienen

mucha importancia en el curso de la lesión. En este punto, el proceso puede no evolucionar o bien sufrir la siguiente transformación, por el reclutamiento de leucocitos. (Esteva, Estilita. 2009).

Si la lesión evoluciona, los leucocitos se pueden adherir a la pared del vaso formado por una capa de células endoteliales, como consecuencia de la aparición en ésta de moléculas de adhesión. Una vez que los leucocitos se han adherido a la pared se produce la penetración de estos a través de la capa endotelial y su posterior asentamiento en el espacio extracelular de la íntima. En esta capa, los leucocitos se transforman en macrófagos, los cuales por endocitosis captan a las lipoproteínas depositadas convirtiéndose al cabo del tiempo en células espumosas, a este estado de la lesión se le denomina estría grasa, que suele preceder al desarrollo de la placa aterosclerótica más evolucionada, denominada ateroma. ahora bien, es importante mencionar que no todas las estrías grasas suelen terminar en ateroma.

Al final, los macrófagos activados y las células de la pared son capaces de generar señales químicas específicas que precipitan la evolución de la lesión hasta convertirse en placa de ateroma. Además, existen otros factores que favorecen el desarrollo del ateroma como: hipercolesterolemia, hipertensión, sexo masculino, diabetes mellitus, aumento de lipoproteínas, tabaquismo, estado postmenopáusico, hiperfibrinogemia, hiperhomocisteinemia, inactividad física y obesidad.

5.4.1 Constitución del ateroma.

La evolución a placa aterosclerótica de la estría grasa se produce por la migración de células musculares lisas que se encuentran en la capa media de la pared del vaso hacia la íntima, donde proliferan y producen la matriz fibrosa extracelular. Esta es la transición determinante a la lesión fibroadiposa (placa aterosclerótica).

La migración y el crecimiento de células musculares lisas en la íntima se deben a la acción de diversos mediadores como las citocininas y otros factores estimulados por las mismas lipoproteínas transformadas y por los macrófagos activados. No obstante, en la evolución de la lesión intervienen también factores de la coagulación sanguínea y procesos trombóticos. La placa de ateroma también fija calcio y contribuye al proceso de calcificación de la lesión. (Esteva, Estilita. 2009).

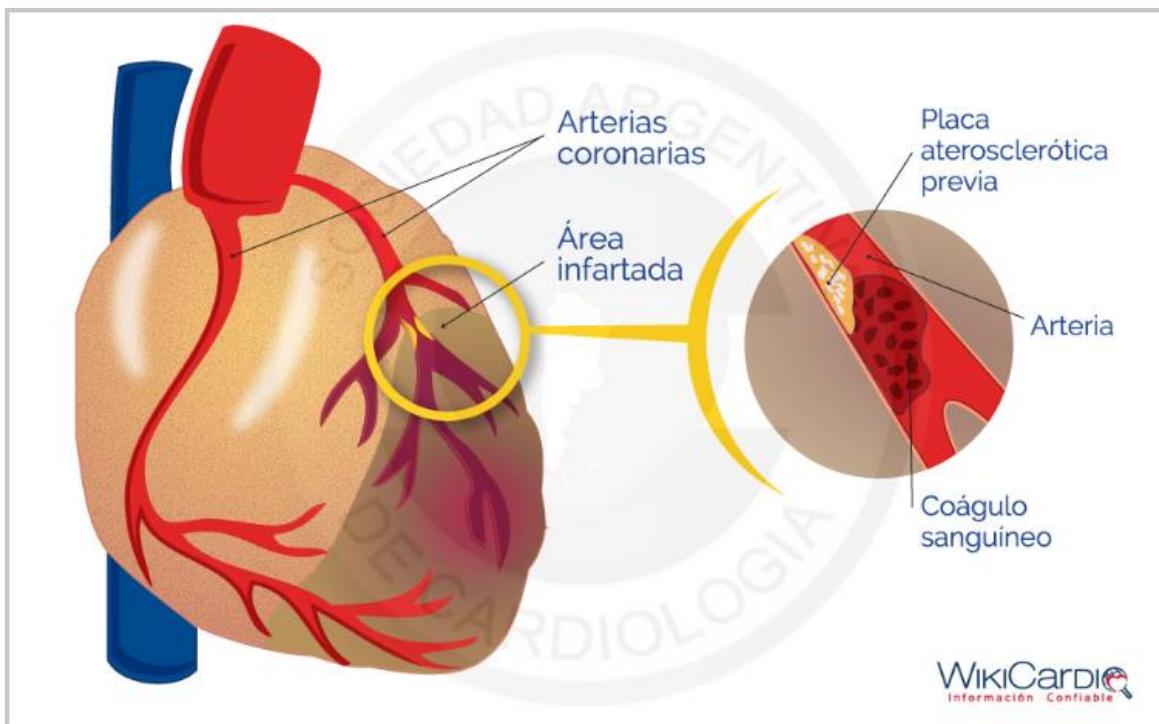


Ilustración 5 S/A.(2008). Infarto al miocardio

5.5.2 Síntomas del infarto miocárdico

Los síntomas de IM son dolor en el pecho, que se desplaza hacia el brazo o el lado izquierdo del cuello, falta de aliento, sudoración, náuseas, vómitos, palpitaciones anormales, ansiedad, fatiga y otros factores. Alrededor del 64% de las personas que tienen IM no experimentan dolor en el pecho, lo que se denomina IM "silencioso".

La vejez, el tabaquismo, la presión arterial alta, los niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el colesterol alto y la grasa, la diabetes, la falta de actividad física, la obesidad, la enfermedad renal crónica, el consumo excesivo de alcohol, el consumo de drogas como la cocaína y anfetaminas contribuyen al IM. (Kosuge, M., Kimura, K., y otros. 2006)



Ilustración 6 Lima, A. (2019). ¿Cuáles son los síntomas del infarto? Recuperado de <https://goo.gl/HoZqSw>

En alrededor del 50% de los pacientes con infarto agudo de miocardio se puede identificar un factor precipitante o un síntoma inicial. Se ha comunicado que los episodios de angina de pecho que ocurren como síntoma en las horas previas al comienzo del IAM se asocian con reducción del tamaño del infarto y preservación de la función ventricular. En estudios de experimentación en animales se observó que los episodios breves de isquemia en las horas previas a la oclusión coronaria prolongada reducen el tamaño del infarto y este fenómeno se ha explicado en función del precondicionamiento isquémico.

Sin embargo, estudios clínicos recientes han postulado otros mecanismos, como el hecho de que el tratamiento fibrinolítico puede producir una reperfusión más rápida en pacientes con angina previa. (Pomés, Horacio. 2009).

Otros síntomas incluyen excesiva sudoración, debilidad, mareos, palpitaciones, náuseas de origen desconocido, vómitos y desfallecimiento. Es probable que la aparición de estos últimos síntomas sea consecuencia de una liberación masiva de catecolaminas del sistema nervioso simpático como una respuesta natural al dolor.

Los signos más graves incluyen la pérdida del conocimiento debido a una inadecuada perfusión cerebral y *shock cardiogénico*, e incluso muerte súbita. (Instituto Nacional de Cardiología. 2017).

5.5.3 Epidemiología del IM en México.

México tiene una tasa de mortalidad hospitalaria tres veces más alta que el promedio de los países de la OCDE (26.6 vs. 8 muertes por cada 100 egresos) en pacientes de 45 años y más.

Las enfermedades del corazón representan la primera causa de muerte en México, son responsables del 19.6% del total de muertes en 2015 y de éstas, el 61.9% son por IAM. La proporción de fallecimientos por IAM como porcentaje del total de muertes del país ha crecido de forma sostenida desde 2000, al pasar de 8.1% a 12.2% en 2015. (Sociedad de Cardiología intervencionista de México, 2015).

El aumento en la incidencia de muertes por IAM se ve reflejado en la tasa de mortalidad. En el año 2000, a nivel nacional se observaron 53.6 muertes por cada 100 000 habitantes mayores de 15 años, mientras que en 2015 la tasa fue de 91.9, esto es, un incremento de 71.3%, lo que representa un importante problema de salud pública. (OCDE Health a Glance 2015).

Las cifras nacionales indican que fallece uno de cada cuatro pacientes con IAM (25 por 100 egresos) que recibió atención en hospitales de la Secretaría de Salud y de las Secretarías Estatales de Salud. (SSA 2015).

De acuerdo con la ilustración N. 7 a México le sigue Singapur, Portugal y Australia en tasa de mortalidad reportada hasta 2015, sin embargo, es mucho menor el número de muertes comparadas con México.

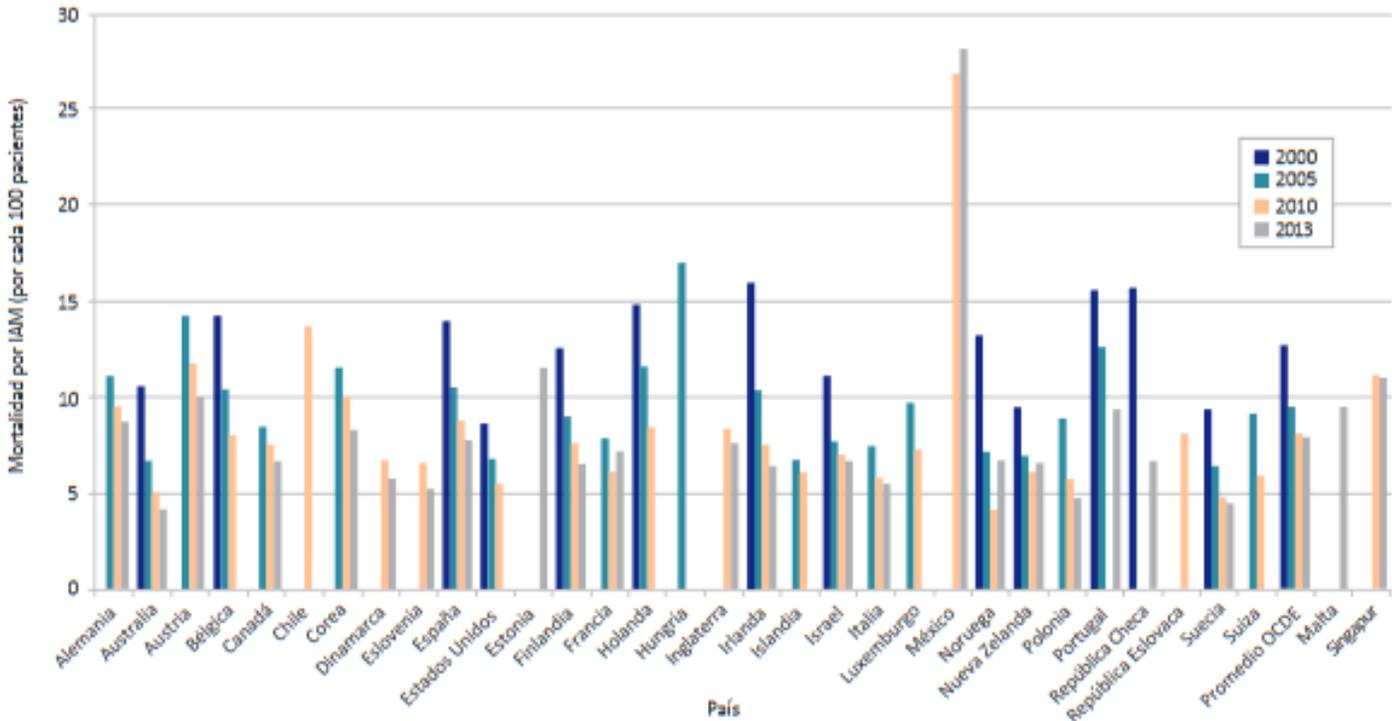
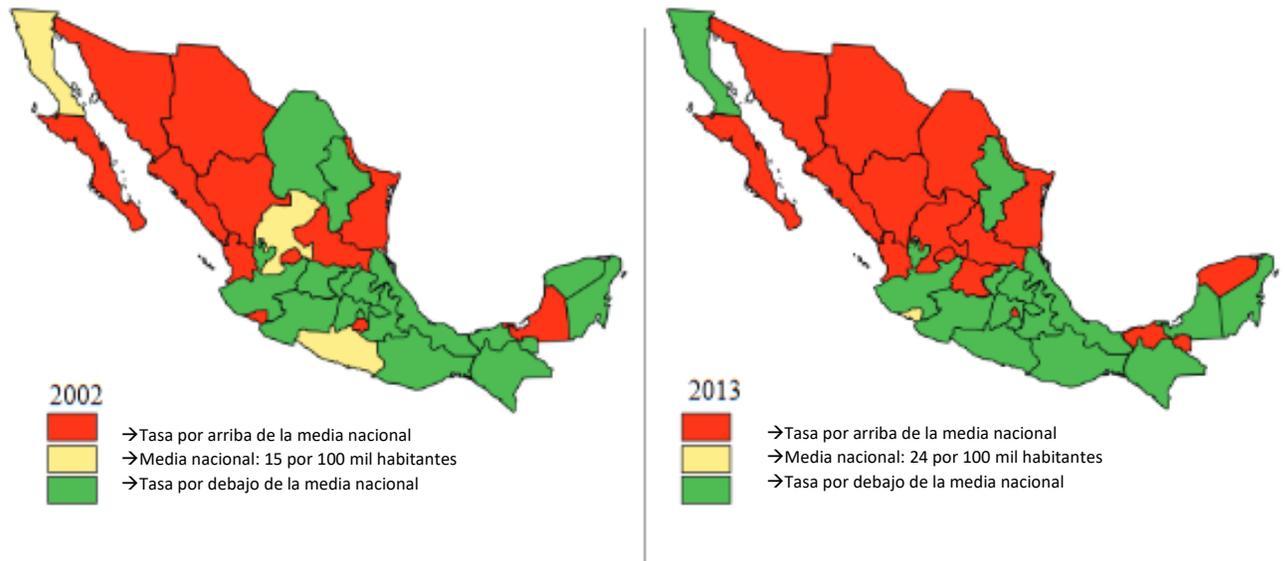


Ilustración 7 OCDE. (2015). Mortalidad por infarto agudo al miocardio a 30 días en pacientes de 45 años y más. Recuperado de: <https://bit.ly/2GCNL9G>

El indicador de la mortalidad a 30 días posteriores a la admisión al hospital indica la necesidad de mejorar la oferta de servicios. Este indicador refleja de manera indirecta el proceso de atención médica incluyendo el transporte oportuno de los pacientes y la implementación de un manejo médico efectivo. (Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” 2017).

Tasa de egresos hospitalarios por IAM por 100 000 habitantes entre 2002 y 2013 en población mayor de 30 años.



Fuente: Elaboración propia con datos del Conapo y Base de datos estándar de egresos hospitalarios SINAIS, Secretaría de Salud.

Ilustración 8 SSA. (2017). Tasa de egresos hospitalarios por IAM por 100 000 habitantes entre 2002 y 2013 en población mayor de 30 años. Recuperado de <https://bit.ly/2GCNL9G>

México tiene cifras dispares de mortalidad entre las entidades federativas. A nivel nacional, la tasa de muertes ocurridas a 30 días de permanecer en el hospital por IAM, por cada 100 egresos registrados en pacientes de 45 años en adelante, es de 26.6 muertes. Esta tasa varía por entidad federativa. En 2014, Yucatán (55.3), Campeche (54.4) y Durango (48.6) tuvieron las mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria por IAM en pacientes de 45 y más años. (Secretaría de Salud IM, 2015).

Estado	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Aguascalientes	43	34	44	45	48	43	41	39	30	43	48	42
Baja California	16	15	17	15	18	18	21	16	14	15	13	11
Baja California Sur	82	59	47	48	37	44	45	45	36	45	46	39
Campeche	18	10	17	25	18	22	22	12	19	18	26	19
Coahuila	15	15	16	14	18	19	24	23	25	29	30	31
Colima	34	47	24	38	47	21	29	31	25	24	24	23
Chiapas	10	8	11	13	12	8	9	11	13	14	17	17
Chihuahua	29	27	29	26	34	35	35	31	37	45	48	44
Ciudad de México	14	14	15	17	16	16	18	16	17	17	20	25
Durango	39	41	34	49	41	47	52	51	45	33	49	42
Guanajuato	9	12	12	14	16	24	26	23	34	34	37	35
Guerrero	16	14	14	13	14	13	11	14	19	13	20	20
Hidalgo	8	16	15	16	16	18	19	13	20	20	19	17
Jalisco	11	10	9	15	14	28	27	25	31	25	22	23
Estado de México	11	10	12	10	10	12	13	12	13	14	17	18
Michoacán	14	16	16	15	16	16	14	17	22	19	22	19
Morelos	26	20	19	16	17	16	13	15	17	16	19	15
Nayarit	24	24	22	26	25	21	30	27	30	20	24	27
Nuevo León	9	12	11	8	11	11	13	14	15	17	20	20
Oaxaca	5	6	5	7	9	11	14	12	15	12	17	20
Puebla	4	5	7	7	7	6	7	8	10	10	11	9
Querétaro	11	16	13	18	13	16	25	24	26	20	22	21
Quintana Roo	10	7	8	13	12	12	18	15	19	16	18	20
San Luis Potosí	19	20	18	18	21	14	16	14	19	22	29	29
Sinaloa	32	27	29	31	38	33	36	33	43	34	36	37
Sonora	46	43	42	40	33	29	39	48	45	39	46	42
Tabasco	12	17	18	18	25	24	18	12	21	38	41	34
Tamaulipas	32	35	33	37	45	37	42	21	34	32	34	34
Tlaxcala	8	14	16	14	13	16	13	19	17	18	20	18
Veracruz	12	17	16	20	22	27	27	22	21	19	20	19
Yucatán	5	5	7	8	6	5	7	7	13	14	25	30
Zacatecas	17	18	24	21	22	19	26	25	25	35	41	41
Nacional	15	16	16	17	18	19	21	19	22	22	24	24

Ilustración 9 Índice de mortalidad por IAM en México 2015 año por año desde 2002

Como se observa en la ilustración N.9 es un recuento de cada estado del país mostrando el índice de mortalidad por IAM, observando que Aguascalientes, Tamaulipas y Sinaloa son los estados que se encuentran por encima de la media en IAM año con año, lo cual sugiere poner especial énfasis en la promoción de la salud en esos estados particularmente, mientras algunos estados han pasado de estar por debajo de la media a por encima de la media como es el caso de la CDMX.

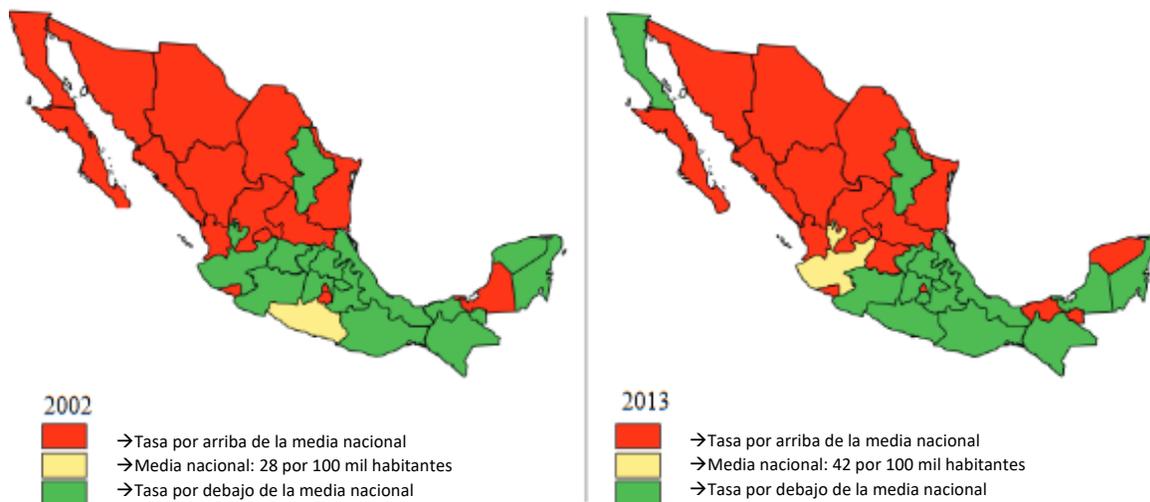


Ilustración 10 Comparación de estados con más IAM en 2002 y 2013

La estructura de casos de defunciones por IAM de acuerdo con el seguro público de salud donde si bien los porcentajes de fallecimientos por IAM en la seguridad social son estables, el número de casos se ha incrementado en mayor proporción en los afiliados al Seguro Popular, en detrimento de los no afiliados. De hecho, el 21% de los fallecimientos en el país por IAM no recibieron atención médica. (Secretaria de Salud. 2015).

No obstante que la proporción de fallecimientos por IAM que no recibieron atención médica es mayor para las personas sin afiliación a un seguro de salud, ésta se ha mantenido relativamente estable de 2000 a 2015 al aumentar dos puntos porcentuales durante ese periodo.

Por su parte, la proporción para los que tienen seguro público de salud se incrementó ocho por ciento, a pesar de que la cobertura de los servicios de salud ha aumentado en los últimos años. Esta tendencia sugiere que los servicios de salud están siendo rebasados por este problema de salud pública, ya que existe un porcentaje cada vez mayor de muertes por IAM que, a pesar de tener un seguro de salud, no recibieron atención médica. (Secretaria de Salud. MI 2015).

5.5 Impacto de la oclusión coronaria en las diferentes cavidades.

En la mayoría de los casos, el infarto cardiaco afecta a la musculatura del ventrículo izquierdo, sin embargo, existen datos de que pueda ocurrir infarto en ventrículo derecho. (Rodelgo, Tomás, 2012).

5.5.1 Infarto en lado izquierdo

La ruptura cardíaca asociada con el infarto agudo de miocardio puede comprometer distintas regiones del ventrículo izquierdo, como la pared libre, el septum interventricular, los músculos papilares y con menos frecuencia, la aurícula izquierda. La ruptura de la pared libre es el tipo más común y ocurre 3-10 veces más frecuentemente que la ruptura del músculo papilar y del septum interventricular.

Existen evidencias de que la mayoría de los casos de ruptura cardíaca de evolución subaguda se asocian con infartos de cara inferior debido, al menos en parte, a la mayor probabilidad de formación de trombos adherentes en esta región.

Se han descrito varios tipos ruptura cardíaca sobre la base de las características anatómicas del defecto halladas durante el acto quirúrgico o en necropsias. (Solis, C. 2009).

A veces, tras un ataque cardíaco, se forma un aneurisma en el ventrículo izquierdo, que es la cavidad principal de bombeo del corazón. Si se daña una sección de la pared cardíaca tras un ataque al corazón, se forman cicatrices y la pared cardíaca se vuelve más delgada y débil. Esto podría dar lugar a la formación de un aneurisma ventricular. La zona debilitada del aneurisma no funciona bien, lo cual hace que el corazón deba esforzarse más por bombear sangre al resto del cuerpo.

Los aneurismas ventriculares pueden ocasionar falta de aliento, dolor en el pecho o un pulso irregular (arritmia). Si un aneurisma ventricular ocasiona una insuficiencia cardíaca congestiva, una insuficiencia ventricular izquierda o una arritmia, el médico podría recomendar cirugía. (Texas Heart Institute. 2016)

5.5.2 Infarto en ventrículo derecho.

Casi el 50% de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST presentan concomitantemente infarto en el ventrículo derecho, que se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad intrahospitalaria relacionadas a complicaciones hemodinámicas y electrofisiológicas. (Ruiz, B. 2014).

El Infarto en ventrículo derecho es a menudo silencioso, sólo el 25% de los pacientes desarrollan manifestaciones hemodinámicas clínicamente evidentes. Los pacientes con IAM en VD grave, pero con función global conservada del VI pueden estar hemodinámicamente estables manifestando elevación en la presión venosa yugular, pero con los pulmones limpios, presión arterial sistémica normal, y una perfusión intacta. Cuando el infarto miocárdico en VD lleva a compromiso hemodinámico más severo, resulta en hipotensión sistémica e hipoperfusión.

La arteria coronaria derecha (CD) irriga la mayor parte del VD de forma que la oclusión proximal a la salida de las ramas del VD provoca isquemia del VD. El infarto en VD ocurre casi exclusivamente en el marco del IAM inferior. La demanda de oxígeno miocárdico del VD es significativamente menor que la del VI, debido a su menor masa muscular y a la menor resistencia del circuito pulmonar. La perfusión coronaria del VD ocurre tanto en sístole como en diástole.

Además, el VD tiene una relación aporte/demanda de oxígeno miocárdico más favorable que el ventrículo izquierdo (VI) debido a que existe una mayor circulación colateral desde el lado izquierdo al derecho

Aproximadamente el 10% de los pacientes con infarto de VD presentan hipotensión y bajo gasto cardiaco. El grado de depresión de la función de bomba del VD condiciona la magnitud de la severidad de la reducción del gasto cardiaco, y está en relación directa con la extensión de la necrosis miocárdica en VD, que es la que conduce a la disminución del volumen latido del VD y de la precarga del VI.

La severidad de las alteraciones hemodinámicas asociadas a la isquemia del VD se asocian principalmente a:

1. La extensión de la isquemia y la consiguiente disfunción ventricular

2. El efecto restrictivo del pericardio sobre el llenado ventricular

3. El movimiento paradójico del septo interventricular y la disminución de su función sistólica.

Debido a la disfunción sistólica y diastólica del VD, el gradiente de presión entre la aurícula derecha y la izquierda adquiere una importancia relevante como fuerza propulsora de la perfusión pulmonar. El movimiento paradójico del septo durante la sístole actúa como un pistón en el VD, contribuyendo a impulsar la sangre hacia el árbol vascular pulmonar. La pérdida de esta fuerza sistólica en los pacientes con un infarto septal concomitante, puede producir un mayor deterioro en los pacientes con un VD isquémico. (Ruiz, B. 2014).

5.6 Biomarcadores protectores.

5.6.1 Péptido natriurético auricular

Los péptidos natriuréticos son un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar pero genéticamente distintas. Hasta el momento se han identificado 4 tipos de péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos auricular (PNA) y cerebral (PNB) son de origen cardiaco, el péptido tipo C (PNC) es de origen endotelial y el péptido tipo D se ha aislado recientemente en serpientes. Los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP. (Bonet, Almenar. 2006).

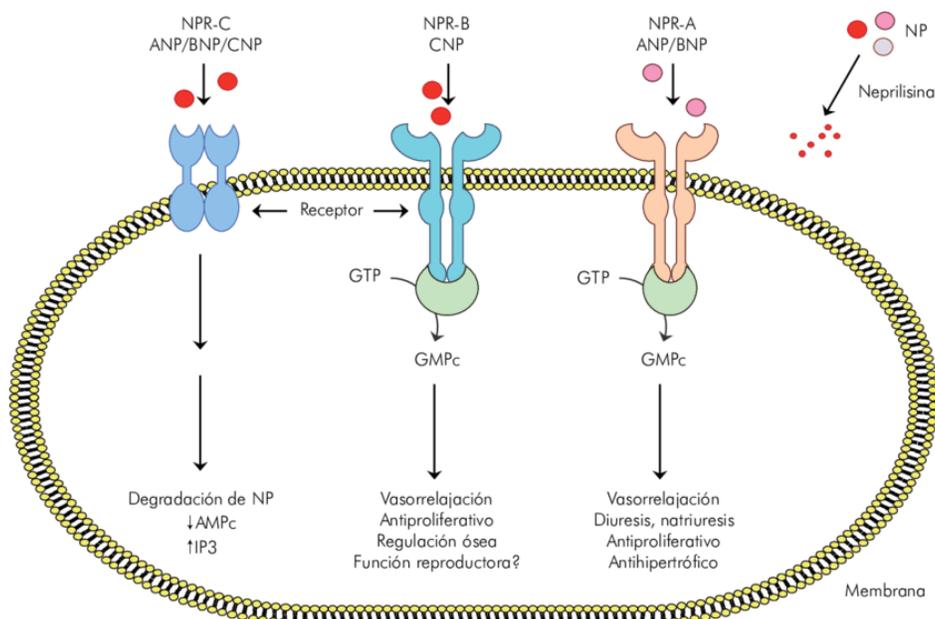


Ilustración 11 Manzur, F. (2011). Los péptidos natriuréticos. <https://goo.gl/JRG268>

El PNA es liberado de las aurículas en respuesta al estrés de pared, al demostrar en ratas que un incremento del estiramiento de la pared de las aurículas aisladas suponía un incremento paralelo del PNA. (Ruskoaho H, Tholken H, Lang R. 1986). Así como en las aurículas, el principal estímulo que controla la síntesis y liberación de PNA en los ventrículos es el estrés de pared. (Vasan RS, Benjamin EJ, et al. 2002).

Los ventrículos cardiacos contribuyen de forma significativa a la circulación del PNA, tanto en animales experimentales como en pacientes con insuficiencia cardiaca y en la hipertrofia ventricular izquierda. (Franco V, Chen YF, et al. 2004).

Hay factores fisiológicos que pueden afectar a las concentraciones de los péptidos natriuréticos, como el ritmo circadiano, la edad, el género, el ejercicio y la postura corporal, y también algunos fármacos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los agonistas adrenérgicos, las hormonas tiroideas, los esteroides y la ingesta de sodio, así como una gran variedad de condiciones clínicas.

El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de BNP de las aurículas y ventrículos es el estrés de pared.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones plasmáticas circulantes de PNA, PNB y los fragmentos terminales de sus prohormonas (NT-proANP y NT-proBNP) están elevadas, debido a que el sistema hormonal cardiaco se activa al incrementarse el estiramiento de la pared. (Lang RE, Thölken H, Ganten D, 1985).

En humanos, la liberación ventricular de PNA está incrementada en la miocardiopatía dilatada y las concentraciones elevadas en el plasma proceden tanto de las aurículas como de los ventrículos. (J Clin Invest. 1989). Sin embargo, aunque la concentración de ANP es mayor en la aurícula, dada la mayor masa ventricular, el miocardio ventricular llega a ser el lugar principal de síntesis circulante de PNA y NT-proPNA en la insuficiencia cardiaca.

El PNB por su parte es producido tanto en las aurículas como en los ventrículos, sin embargo, el lugar de síntesis principal podría ser distinto según la severidad y la causa de la cardiopatía. (Clin Chem Lab Med. 2001). En sujetos normales, las concentraciones plasmáticas de PNB son más bajas que las de PNA. Sin embargo, comparado con el PNA y el NT-proPNA, el PNB y el NT-proPNB alcanzan proporciones mucho mayores en caso de enfermedad. (N Engl J Med. 1990).

En pacientes con insuficiencia cardiaca específicamente la cantidad de PNB liberado es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular, la sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular.

El tipo de almacenamiento parece importante; así, el PNA se almacena en gránulos que se segregan y proporcionan una fuente de liberación rápida del péptido. Por el contrario, el BNP no se almacena, por lo que su liberación requiere un estímulo más prolongado. De hecho, el incremento de la secreción de PNB está precedido por un incremento del ARNm, mientras que no ocurre lo mismo con el PNA, donde su liberación es inmediata. Por lo tanto, el PNA es una hormona de respuesta rápida, mientras que las concentraciones de PNB reflejarían mejor la sobrecarga cardiaca crónica. Por ello, el PNB y el NT-proPNB parecen ser más aconsejables como marcadores de disfunción ventricular crónica que el PNA. (Bonet, Almenar. 2006).

Cabe destacar que en la insuficiencia cardiaca están activados algunos sistemas (noradrenalina, angiotensina II, endotelina 1 y citocinas) que pueden afectar a la expresión genética y a la liberación del PNA y PNB. (Ogawa T, Linz W, Stevenson M, et al. 1996).

5.7 Óxido nítrico (NO)

5.7.1 Propiedades físicas

El NO es un gas incoloro (a 1 atm de presión y temperatura ambiente). Su punto de ebullición es de $-151,7^{\circ}\text{C}$ a 1 atm; es una molécula con carácter apolar.

Su solubilidad máxima en agua es similar a la del O_2 (2-3mM). Su coeficiente de difusión en solución acuosa es de $3.3 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$.

El NO es un gas inocuo por lo tanto sus concentraciones ambientales están reguladas. Por vía inhalatoria su toxicidad se produce fundamentalmente por la oxidación a dióxido de nitrógeno (NO_2) y por la combinación con la oxihemoglobina. Se atribuyen diversas funciones a este gas entre las cuales sobresalen su participación en la dilatación a nivel vascular y agregación plaquetaria y otros. Siendo de mayor relevancia los mecanismos descendentes de vasoconstricción en el circuito pulmonar, encaminando la terapéutica en forma predominante a su uso como fármaco vasodilatador con resultados satisfactorios aun con controversias en cuanto a su utilización. (Centelles, Josep, 2004)

El óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$) es un gas biológicamente activo, producido por casi todos los tipos celulares del organismo y que participa en muy diversos procesos como la regulación del tono vascular (endotelio), la neurotransmisión (sistema nervioso central y periférico) y la citotoxicidad mediada por células (macrófagos y neutrófilos). Debido a su bajo peso molecular (30 Da) y a su naturaleza lipofílica, el $\cdot\text{NO}$ difunde rápidamente a través de las membranas lipídicas y de las paredes celulares de bacterias y hongos. (Tenorio, E. 2015).

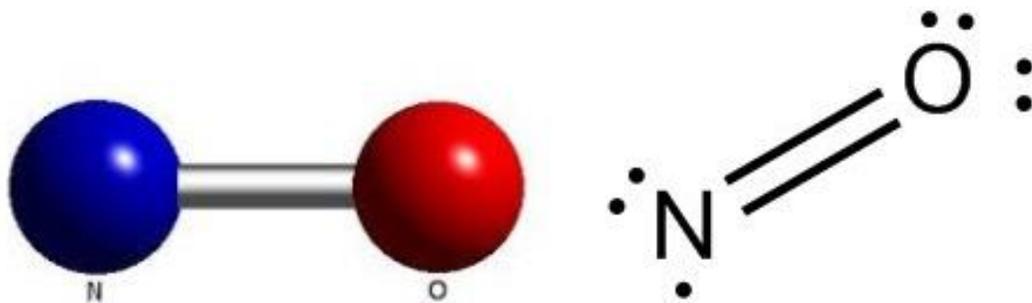


Ilustración 12S/A. (2011). Óxido nítrico Recuperado de: <https://acidoclorhidrico.org/oxido-nitrico/>

Es sintetizado en las células endoteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOs), que utilizando como sustratos el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) y el oxígeno, convierte la L-arginina en NO y citrulina.

En las células endoteliales y en las neuronas, NOs está presente de forma constitutiva y puede ser activado rápidamente por el incremento en la concentración citoplasmática de calcio en presencia de modulina. El calcio activa la NOs que transforma la L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico. Este último se difunde al músculo liso vascular y activa a la guanilato ciclasa soluble y aumenta los niveles de GMPc que provoca la relajación del tejido muscular.

Existen evidencias de que es sintetizado también en endocardio, miocardio y músculo papilar. La enzima NOs, presenta 3 isoformas:

- Las formas “constitutivas”, incluyendo la forma endotelial (eNOs, NOsIII), la cual media las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes. (Centelles, J. 2004).

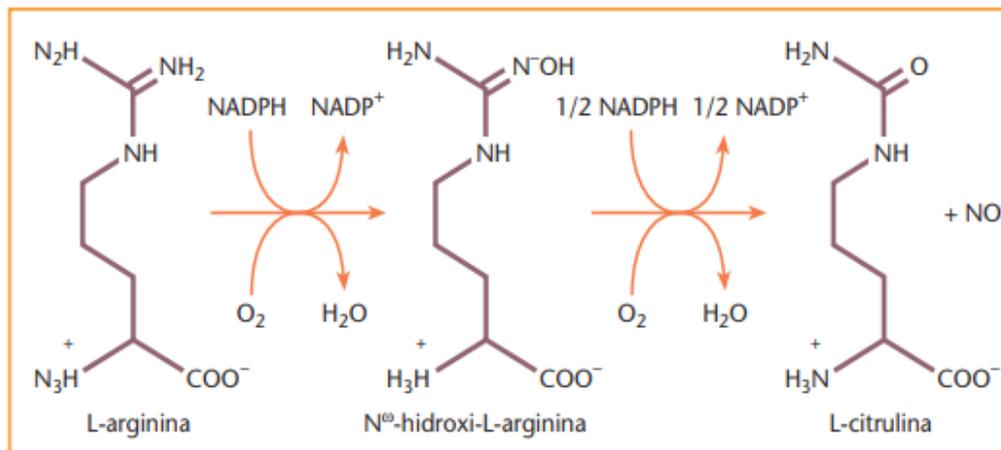


Ilustración 13 Centelles, J. (2004). Reacción de la NO-sintetasa, que produce óxido nítrico y citrulina a partir de arginina. Recuperado de: <https://bit.ly/2DsWp7o>

5.7.2 Mecanismos de formación de NO

Existen tres principales:

- La forma neuronal

La forma neuronal son calcio-calmodulina dependientes, y están presentes en el endotelio, plaquetas, miocardio, tejido nervioso y músculo esquelético. Sintetizan NO en pequeñas cantidades en respuesta a la estimulación del receptor.

- La forma inducible

La forma “inducible” Ca^{+2} -independiente. La misma puede ser liberada de células endoteliales, músculo liso vascular, miocitos, macrófagos y neutrófilos, astrocitos, luego de la exposición de éstas células a citocinas y endotoxinas. (Benavides, Carolina. 2008).

- Reducción de nitrato a nitrito.

También se forma NO por reducción de nitritos durante procesos de conservación de carne y derivados.

El NO actúa como inhibidor del crecimiento microbiano y es responsable de la formación del color característico de la carne curada.

En el músculo la función principal de la mioglobina es la de fijar O_2 y almacenarlo con objeto de que los procesos metabólicos no se vean limitados por la baja solubilidad del O_2 en agua. (Centelles, Josep. 2004).

Su actuación es similar a la de la hemoglobina en la sangre. La mioglobina es abundante en el músculo esquelético y cardíaco, contiene un grupo hemo que interviene en la fijación del O_2 y que proporciona el color rojo característico de los músculos y, por tanto, de la carne fresca. (Centelles, Josep. 2004).

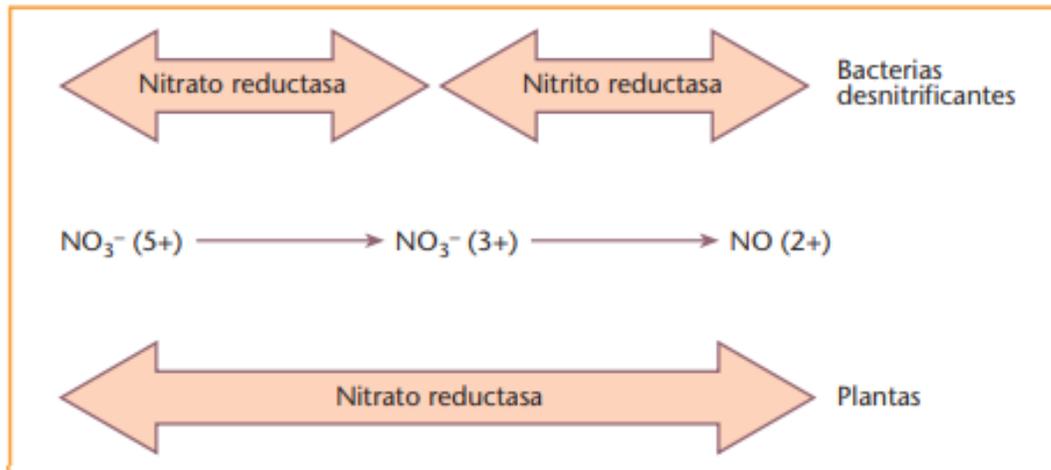


Ilustración 14 Centelles, J. (2004). Reducción de nitrato a nitrito y de nitrito a óxido nítrico. Recuperado de: <https://bit.ly/2DsWp7o>

5.7.3 Sistema vascular

El NO se sintetiza en el endotelio, la capa de células que forma el interior de los vasos sanguíneos y actúa como vasodilatador de las arterias con mayor musculatura. El NO impide que las células vecinas se relajen y se ensanchen para poder controlar la presión sanguínea.

Previamente al descubrimiento del papel del NO, se observó que la dilatación de los vasos se debe a la formación en el endotelio (la capa interna de los vasos) de un mediador químico que denominó factor de relajación del endotelio. Este factor controla el tono de las arterias, es decir el tamaño de su luz y, por tanto, la cantidad de sangre que pasa a través suyo.

Las células que bordean los vasos sanguíneos, las células endoteliales, sintetizan óxido nítrico como relajante muscular y lo hacen como respuesta a los estímulos de sustancias que circulan en la sangre y por el propio estiramiento de la arteria en cada latido, el pulso.

Una vez producido, este gas se transmite a la parte muscular de la arteria y la relaja y con ello, produce su dilatación.

El NO se une a la enzima guanilato ciclasa y la activa. Esta enzima cataliza la formación de GMP cíclico a partir de GTP que actúa induciendo la vasodilatación.

El resultado de la entrada de NO es, por tanto, la síntesis del mensajero intracelular GMPc. en las mismas células el exceso de GMPc es transformado en GMP por otra enzima, la GMPc fosfodiesterasa.

Puesto que el NO tiene una vida media corta, es necesario un aporte continuo por parte de las células como respuesta a las fuerzas de cizalla del flujo sanguíneo sobre la pared arterial. (Centelles, Josep. 2004).

5.7.4 Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca

Modula las respuestas inotrópicas y cronotrópicas, el flujo de entrada de Ca^{+2} y el ciclo del Ca^{+2} en el retículo sarcoplásmico, la transmisión autonómica, la frecuencia cardíaca, la respiración mitocondrial, el consumo miocárdico de O_2 y la eficiencia mecánica.

El NO regula la contractilidad cardíaca en respuesta a la distensión e inhibe la relación fuerza-frecuencia y las respuestas a la estimulación β -adrenérgica. También mejora la distensibilidad ventricular y aumenta el trabajo latido en pacientes con miocardiopatía dilatada y desempeña un importante papel en la fase tardía del preconditionamiento isquémico. Por último, el NO puede modular la actividad de los canales cardíacos, la arritmogénesis, la apoptosis y la función cardíaca en el miocardio insuficiente. Para realizar todas estas funciones, las NO sintasas (NOs) se localizan en microdominios de los cardiomiocitos en íntima vecindad con las vías de señalización que modelan su función.

El NO también regula el tono vascular, la perfusión coronaria, la permeabilidad capilar y la agregación plaquetaria y, además, desempeña un importante papel en el control de la angiogénesis, la inflamación y la proliferación celular vascular. La regulación de todos estos procesos es sumamente compleja y depende no sólo de las concentraciones de NO, sino también del compartimento celular donde se esté generando y de la vía de señalización activada, la situación fisiopatológica analizada, el estado redox celular y la presencia de otros mediadores celulares como acetilcolina, noradrenalina, bradicinina, angiotensina, etc. (Tamargo, Juan. 2006).

5.7.5 Síntesis enzimática

En los cardiomiocitos, el NO es generado por tres isoformas del óxido nítrico sintasa: neuronal (NOs1), inducible (NOs2) y endotelial (NOs3). NOs1 y NOs3 son constitutivas y se activan por el complejo Ca^{2+} -calmodulina (Ca^{2+} M), mientras que la NOs2 es inducible, Ca^{2+} -independiente y produce NO a mayor velocidad que las otras NOs [NOs2; 105 nmol/s, NOs1 y NOs3, 96 y 16 nmol/s, respectivamente]. (Circ Res. 2003). Para que el NO pueda ejercer sus múltiples acciones cardíacas, las distintas NOs se expresan en determinados microdominios celulares y sintetizan NO en la proximidad de su vía de señalización celular. (Pharmacol Ther. 2005). Ello reduce el radio de difusión del NO en los cardiomiocitos, evita su inactivación por radicales libres y mioglobina y aumenta su disponibilidad. (Nature. 2002)

- *NOs1*

Se expresa en la aurícula, los nodos senoauricular y auriculoventricular, las arterias epicárdicas, los terminales nerviosos simpáticos y vagales, y las neuronas intracardíacas. (Trends Neurosci, 2002).

- *NOs2*

En corazones normales humanos, la NOs2 está ausente. Sin embargo, las citocinas (interleucinas [IL-1 β , IL-6], factor de necrosis tumoral [TNF] α , interferón [IFN] γ) y el lipopolisacárido (LPS) inducen su expresión en el septo y el epicardio del VI, el endotelio endocárdico y vascular, las células inflamatorias (macrófagos), los fibroblastos y las células musculares lisas vasculares. (Circ Res. 1996).

- *NOS3*

Se expresa en el endotelio vascular y endocárdico, así como en los cardiomiocitos, los monocitos y las plaquetas. (J Mol Cell Cardiol. 2003).

La NOs3 puede activarse independientemente de la $[\text{Ca}^{+2}]_i$, a través de la fosforilación por la proteína serina/treonina cinasa Akt.

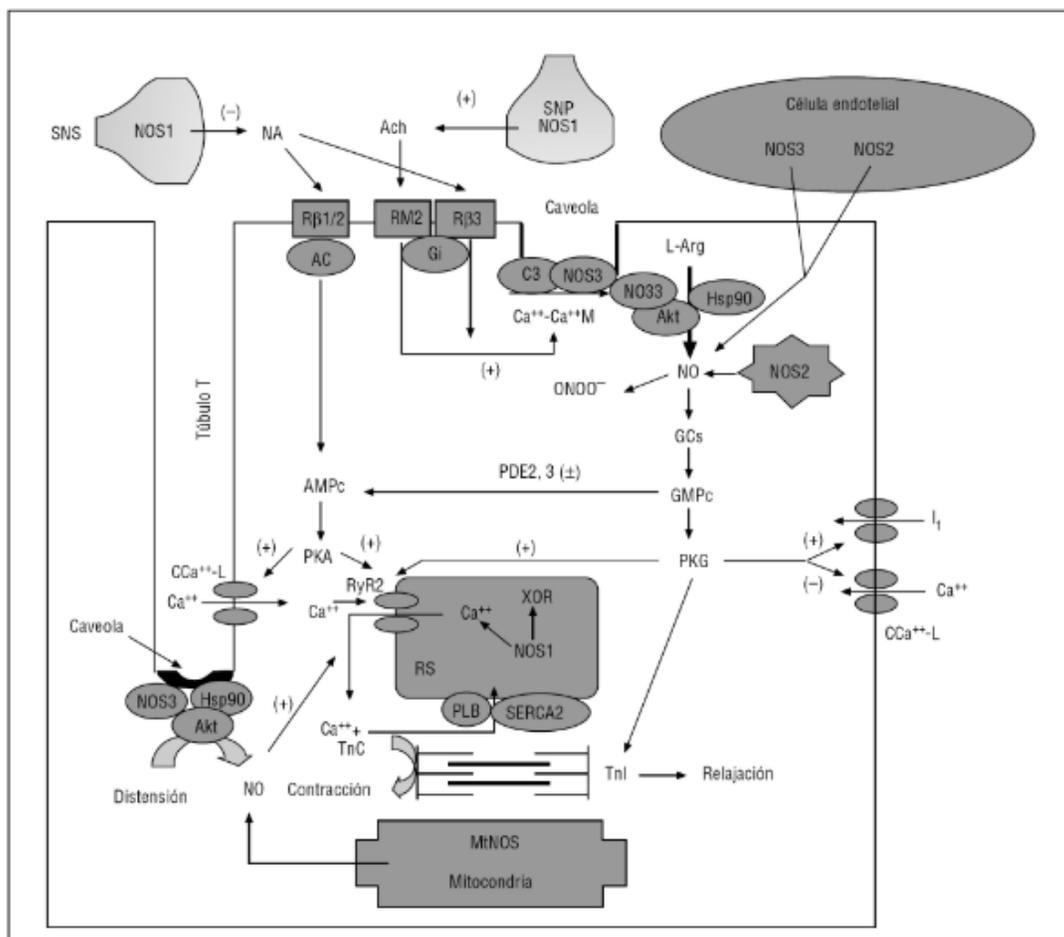


Ilustración 15 Revista Española de Cardiología. (2006). Mecanismo de acción de óxido nítrico en los cardiomiocitos. Recuperado de: <https://bit.ly/2SrEQ1L>

5.7.6 Vías de señalización del NO.

Dos son las principales vías de señalización del NO: la producción de guanosín-3', 5'-redumonofostato cíclico y la S-nitrosilación de grupos tioles proteínicos, que están moduladas, respectivamente, por la fosfodiesterasa 5 (PDE5) que se encuentra en las caveolas y el formaldehído deshidrogenada dependiente de glutatión. (Circ Res. 2003).

El NO se une a la porción hemo de la guanilil ciclasa soluble (GCs), a la que activa y aumenta la producción de GMPc que, a su vez, activa a la proteincinasa G (PKG) y modula la actividad de diversas fosfodiesterasas (PDE). (J Physiol. 2002).

A bajas concentraciones de NO (rango nM), el GMPc inhibe la PDE3, con el consiguiente aumento en los valores de AMPc, que activan la PKA y la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales L de la membrana ($I_{Ca^{++L}}$). (Campbell DL, Stamler JS, Strauss HC. 1996). Recientemente se ha propuesto que el aumento de AMPc podría también ser independiente de la vía GMPc e implicar la activación directa de las proteínas G (J Biol Chem. 1997)

A mayores concentraciones de NO (rango $\mu\text{mol/l}$), la PKG inhibe la $I_{Ca^{++L}}$ y fosforila la troponina I, disminuyendo la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{++} y la formación de enlaces cruzados durante la diástole. (Kaye DM, Wiviott SD, Kelly RA. 1999).

5.7.7 Óxido nítrico en el preconditionamiento isquémico

El NO desempeña un importante papel en la fase tardía del preconditionamiento isquémico, protegiendo al miocardio frente al aturdimiento y la necrosis, y en el fenómeno de preconditionamiento remoto. (Heart Fail Rev. 2003). Sin embargo, el papel del NO en la fase temprana del preconditionamiento isquémico es dudoso. La NOs1 participa en la fase tardía del preconditionamiento isquémico producida por la isquemia o el ejercicio y la NOs2 en la producida por la isquemia, adenosina, opiáceos, endotoxinas y ejercicio. (Physiol Res. 2004);

El NO generado por la NOs3 activa diversas proteincinasas ($PKC\epsilon$, Src) y factores de transcripción, que inducen la expresión de la NOs2; a su vez, el NO producido por la NOs2 puede activar diversas proteínas cardioprotectoras, como la ciclooxigenasa-1 (con la consiguiente producción de prostaglandinas E2 e I2) y la aldosa-reductasa, que confieren resistencia frente al estrés isquémico. Sin embargo, la inducción mantenida de la NOs2 estimula el estrés nitrosativo y la apoptosis. (Biochem Biophys Res Commun. 2001)

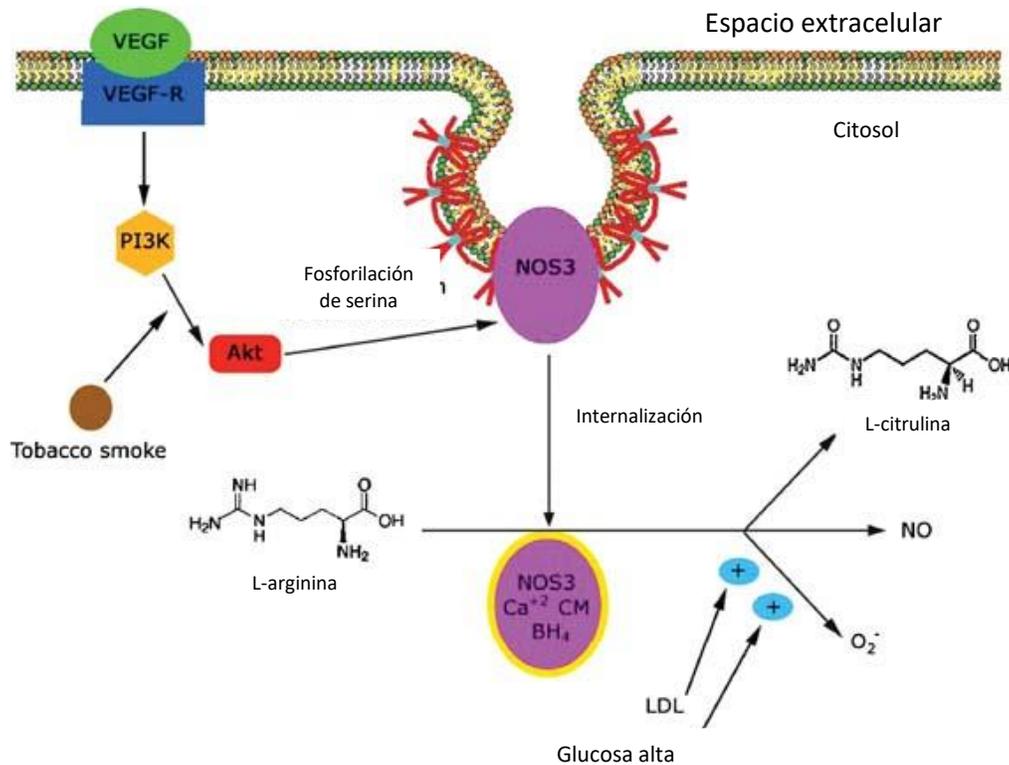


Ilustración 16 Furad Merid. (2003). Vía de señalización de NOS3. Recuperado de: <https://bit.ly/2thxxe5>

5.7.8 Papel del óxido nítrico en la isquemia cardíaca

Durante la fase temprana de la isquemia experimental se observa una respuesta bifásica sobre la actividad de las NOs. Las NOs1 y NOs3 se activan durante los primeros 30-60 min, pero si la isquemia se prolonga y la acidosis aumenta, la actividad de la NOs3 disminuye. Al comienzo de la reperusión, la actividad de la NOs3 y la producción de NO aumentan, si bien con el tiempo la actividad de la NOs3 y las concentraciones de NO vuelven a sus valores control. (Xuan YT, Tang XL, Qiu Y, et al. 2000).

Sin embargo, durante la isquemia, la situación es mucho más compleja, ya que también aumentan otros mediadores que modulan la actividad de las NOs (angiotensina II, radicales libres, citocinas).

Durante la fase aguda del infarto de miocardio, la actividad de la NOs3 no se modifica o aumenta de forma transitoria, normalizando sus valores al cabo de 3 días, mientras que la expresión de la NOs1 aumenta en la primera semana en las zonas infartada y no infartada. (Int J Cardiol. 2001).

La sobreexpresión de la NOs3 cardíaca y la administración de NO o dadores de NO antes o en el momento de la reperfusión mejora la función ventricular y el remodelado hipertrófico ventricular en el miocardio remoto, disminuye la incidencia de IC y la necrosis. (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004). Igualmente, en los ensayos clínicos se ha demostrado que la administración antes de la isquemia-reperfusión de fármacos que aumentan la expresión de NOs3 (estatinas, amlodipino, carvedilol o IECA) reduce el tamaño del infarto y la disfunción endotelial y ventricular. (Circulation. 2004).

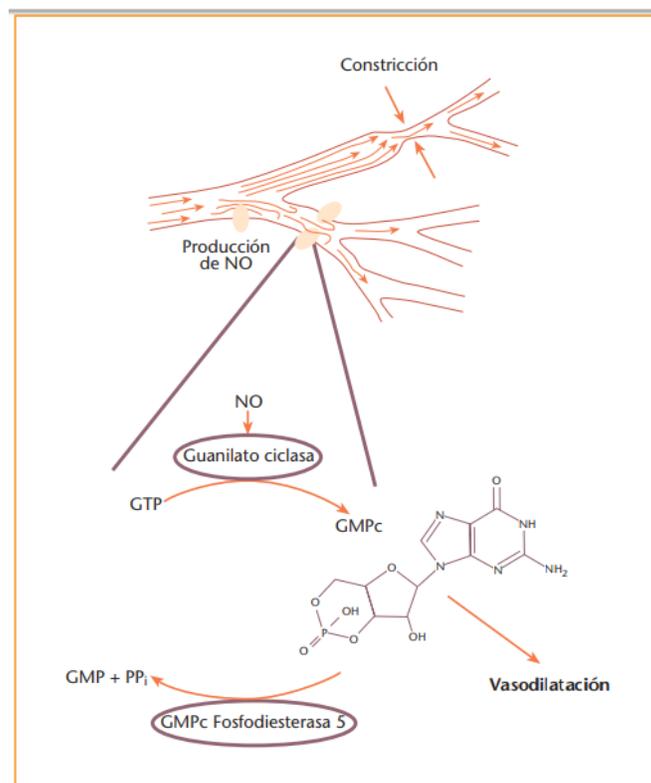


Ilustración 17 Centelles, Josep. (2004). La producción de óxido nítrico evita la constricción de las arterias. Recuperado de: <https://bit.ly/2DsWp7o>

6. Justificación

El óxido nítrico se considera un biomarcador cardioprotector, sin embargo, no se sabe si existen diferencias en la producción de este gas entre las distintas cavidades del corazón durante la evolución del infarto al miocardio, y los pocos reportes publicados dificultan tener clara la información, por lo que es importante realizar este tipo de estudios que ayudan a formar una base sólida sobre el desarrollo de este biomarcador en el desarrollo de la enfermedad.

7. Hipótesis

Debido a la oclusión coronaria generada en el corazón y su evolución en las diferentes cavidades a 24 y 48 horas, 1, 2, 3 y 4 semanas se espera obtener mayores concentraciones significativas de óxido nítrico en ventrículo izquierdo de manera gradual con relación a la evolución del infarto y no así en aurículas, septum o ventrículo derecho, debido a que el ventrículo izquierdo representa la mayor porción de músculo cardiaco.

8. Objetivos

8.1 Objetivo general

Cuantificar óxido nítrico en ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, aurículas y septum con oclusión coronaria en rata Wistar a las 24, 48 horas y 1, 2, 3 y 4 semanas por medio de la técnica de Griess para determinar si existe diferencia significativa de los niveles de óxido nítrico en las cavidades del corazón.

8.2 Objetivos particulares

- Realizar la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda en rata Wistar hembra.
- Obtener muestras de ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, septum y aurículas de ratas Wistar con 24, 48 horas, 1, 2, 3 y 4 semanas de oclusión coronaria
- Cuantificar NO en todas las muestras experimentales por medio de la técnica de Griess
- Realizar análisis de varianza para saber si existe diferencia significativa entre las diferentes cavidades.

9. Material y métodos

Protocolo experimental

Se obtuvieron ratas Wistar hembras (de 12 a 13 semanas de edad) del bioterio CINESTAV-Sede Sur. Todos los procedimientos con animales se realizaron de acuerdo con el Reglamento Federal para la experimentación y el cuidado de animales (SAGARPA, NOM-062-ZOO.1999, México) y la Guía de los Institutos Nacionales de la Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Publicaciones del NIH No. 8023, revisada). 1978, EE. UU.). Los animales fueron aleatorizados en varios grupos: Grupo 1) SHAM (Oclusión coronaria simulada) Grupo 2) 24 horas de infarto miocárdico (IM); Grupo 3) 48 horas IM; Grupo 4) 1 semana IM; Grupo 5) 2 semanas IM; Grupo 6) 3 semanas IM; Grupo 7) 4 semanas IM.

Oclusión coronaria

Las ratas se anestesiaron usando 40 mg / kg de ketamina + 5 mg / kg de xilazina, i.p. Se realizó una toracotomía entre el cuarto y el quinto espacio intercostal para exteriorizar el corazón con respiración simultánea para animales. La arteria coronaria anterior izquierda se localizó y se ligó con una aguja atraumática y un hilo de seda 5/0 (Atramat®). El corazón fue devuelto a la cavidad torácica. Se permitió que los animales se recuperaran y se les proporcionó terapia analgésica y antibiótica.

Cuantificación de óxido nítrico.

El NO fue cuantificado por el método de Griess. Brevemente, se utilizaron 200 g de cada área a trabajar (ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, aurículas y septum). El tejido se homogeneizó en 500 µl de HCl al 10% y luego se centrifugó a 7,000 rpm durante 10 min; luego, se agregaron 500 µl de sobrenadante + 1.6 ml de N-etilendiamina + 1.6 ml de sulfanilamida al 1% y HCl al 10% para obtener un volumen final de 5 ml y se leyeron en un espectrofotómetro UV-VIS a $\lambda = 540 \text{ nm}$ (2800 UV / VIS ColeParmer

Análisis estadístico.

Todos los datos se analizaron mediante un análisis de varianza de una vía y el análisis post-hoc de Student-Newman-Keuls. $P < 0.05$ indicó significancia estadística.

10. Resultados

Tiempo de oclusión VS Concentración de NO en VI

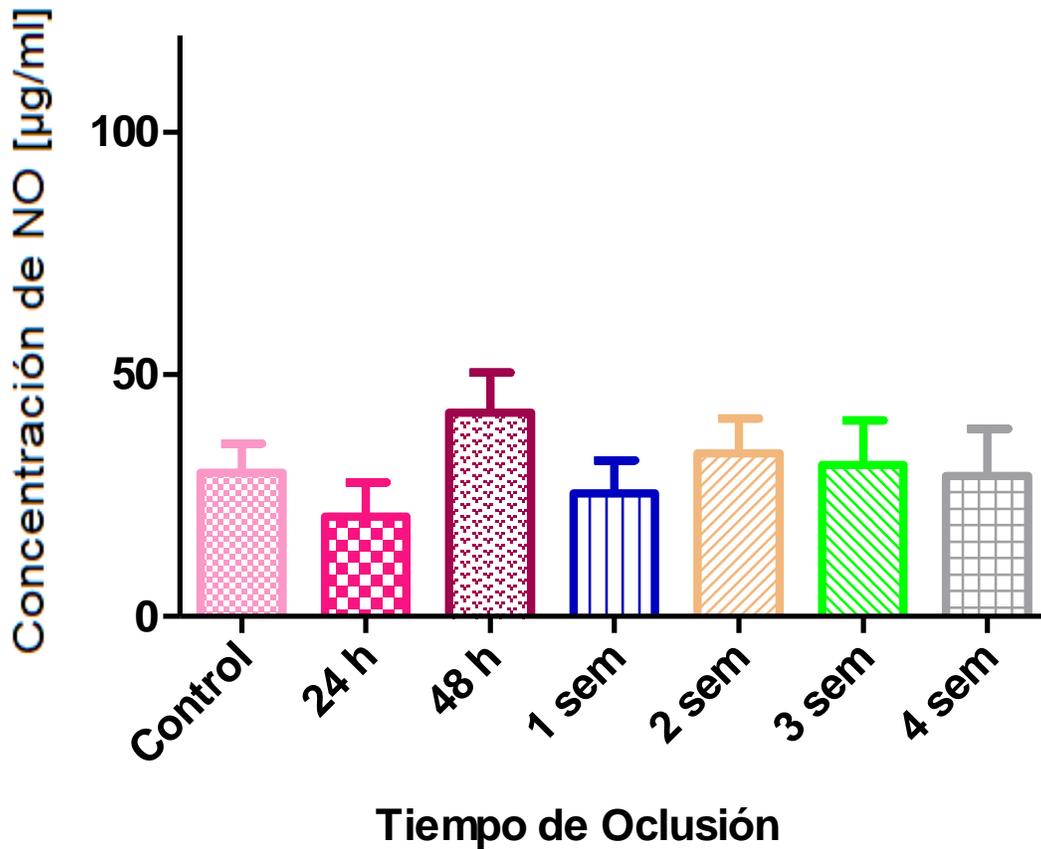


Figura 1 Cuantificación de NO en Ventriculo Izquierdo en rata Wistar hembra mediante el método de Griess
 $n=5$ * $p < 0.05$ VS SHAM

La concentración de óxido nítrico en el ventrículo izquierdo en ratas a los diferentes tiempos muestra un descenso entre la rata control y las 24 horas después del infarto. Sin embargo, no existe diferencia significativa entre las concentraciones.

Tiempo de oclusión VS Concentración de NO en VD

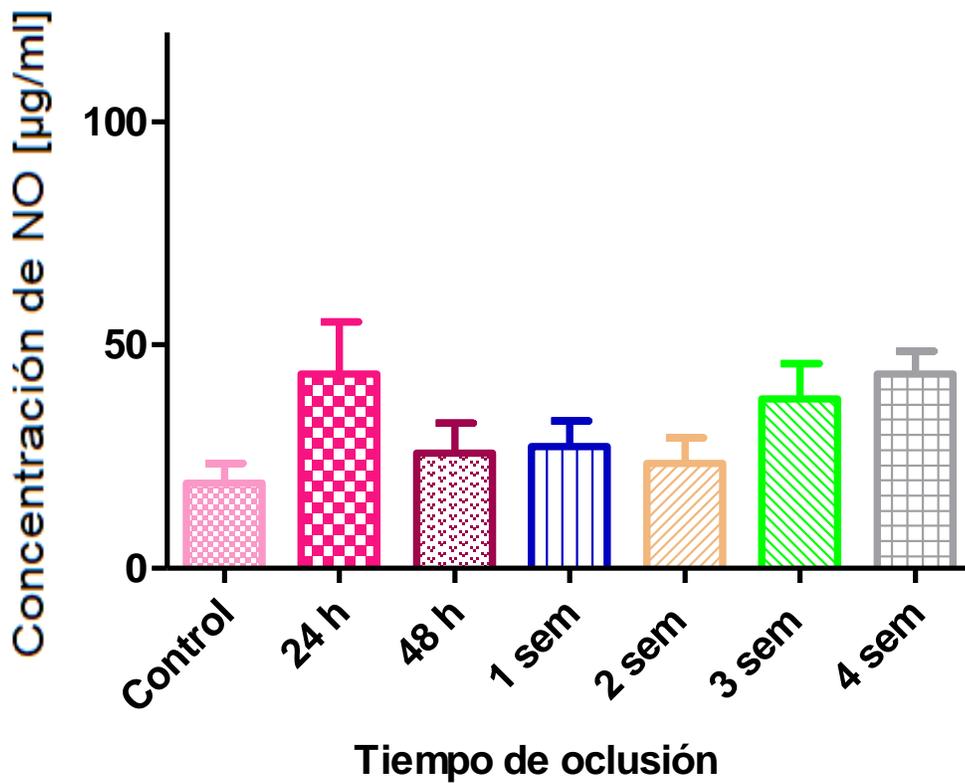


Figura 2 Cuantificación de NO en Ventrículo Derecho en rata Wistar hembra mediante el método de Griess $n=5$ $*p < 0.05$ VS SHAM

El ventrículo derecho no muestra diferencia significativa en las concentraciones de NO obtenidas a los diferentes tiempos, sin embargo, se observa que el grupo control es el que presenta la menor cantidad de óxido nítrico y a las 24 horas hay un incremento en la concentración, posteriormente hay un descenso a las 48 horas, 1 y 2 semanas se mantiene constante y a las 3 semanas y 4 semanas incrementa.

Tiempo de oclusión VS Concentración de NO en A

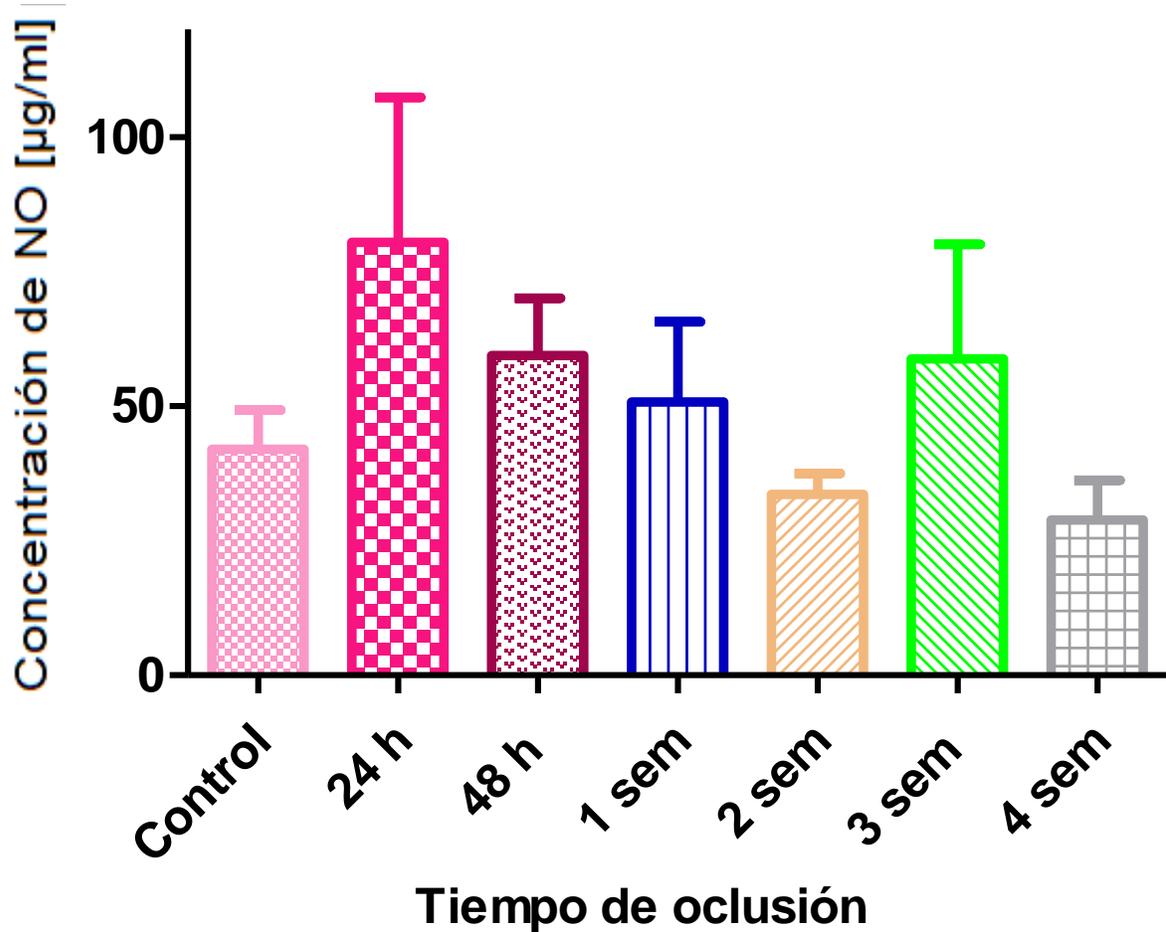


Figura 3 Cuantificación de NO en Aurículas en rata Wistar hembra mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS SHAM

En las aurículas se observan los niveles más altos de NO de las cuatro cavidades del corazón analizadas y a las 24 horas post-infarto y también se observa que a las dos y cuatro semanas se obtuvieron los valores más bajos de NO, aunque estadísticamente no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Tiempo de oclusión VS Concentración de NO en S

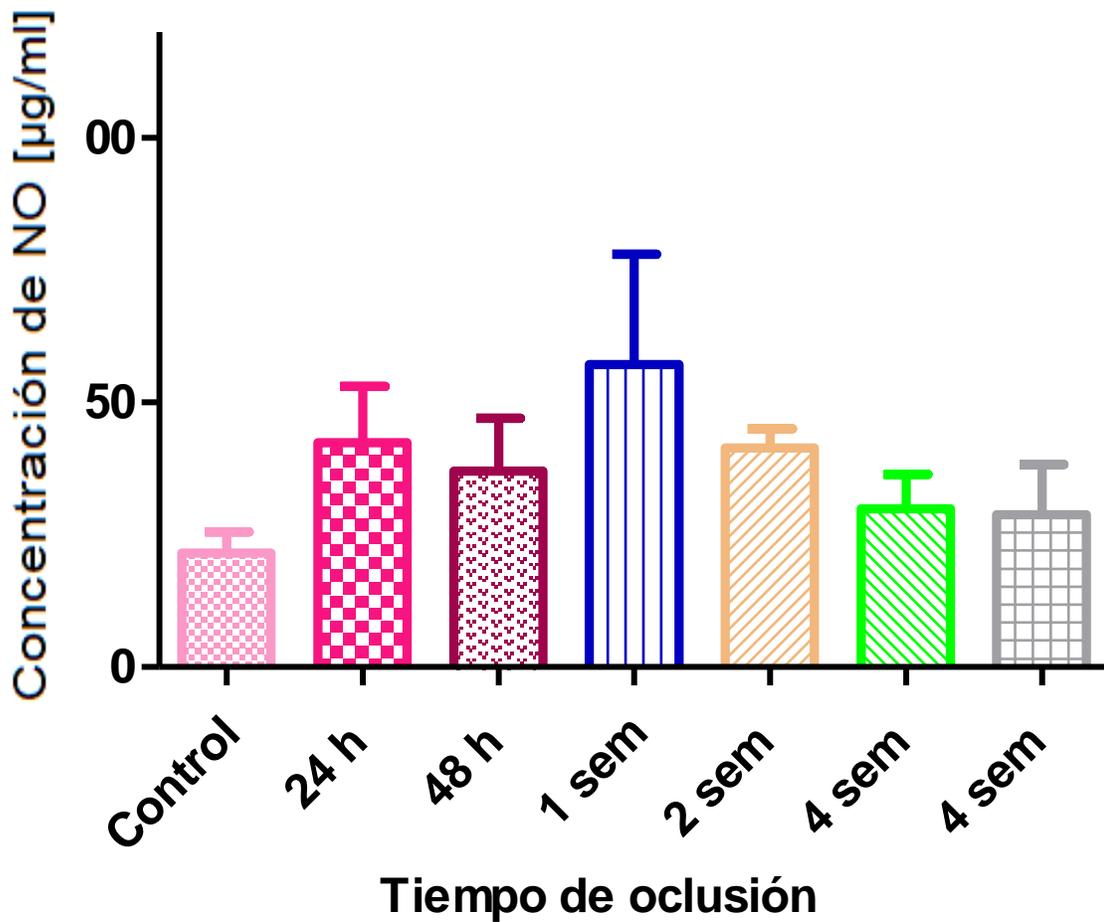


Figura 4 Cuantificación de NO en Septum de rata Wistar hembra mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS SHAM

No existe diferencia significativa en las concentraciones de óxido nítrico obtenido a los diferentes tiempos en septum, sin embargo, en el grupo control, se halla la menor concentración y a la semana se cuantificó la mayor concentración de óxido nítrico.

Cavidades ocluidas VS Concentración de NO en ratas control

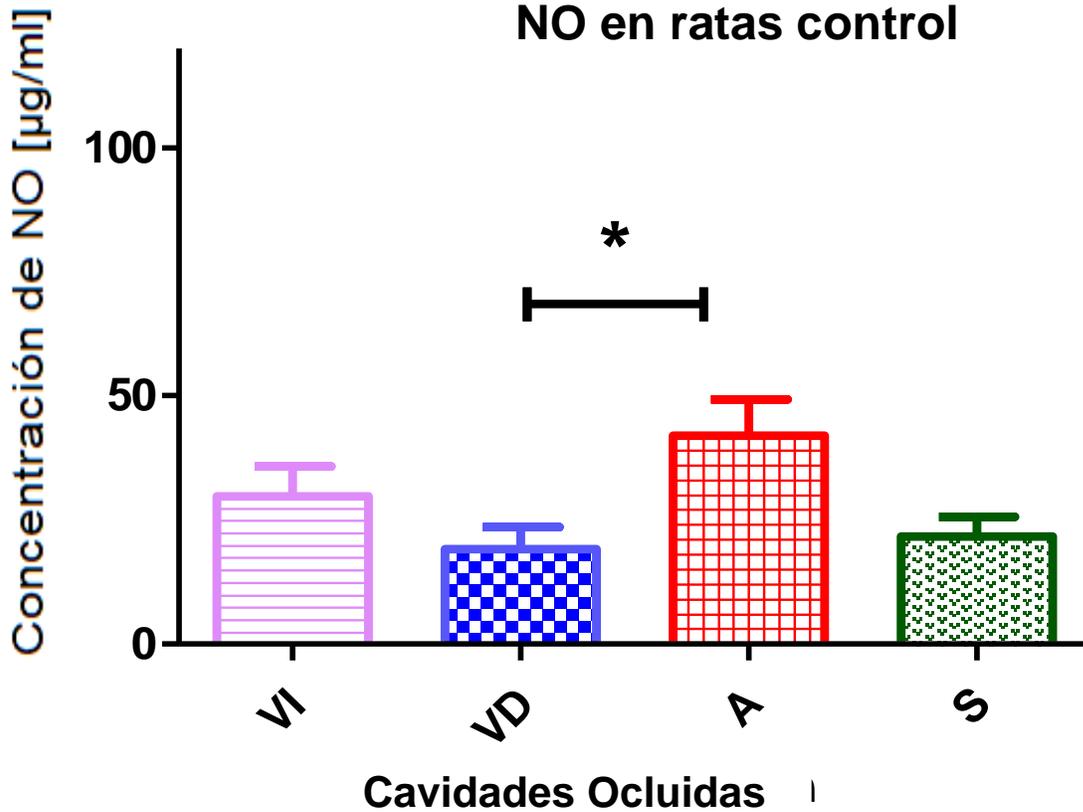


Figura 5 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra control mediante el método de Griess n=5
* $p < 0.05$ VS VD.

Existe una diferencia significativa en los grupos control de las ratas ocluidas en ventrículo derecho y aurículas, mostrando el ventrículo derecho la menor cantidad de óxido nítrico.

Cavidades ocluidas VS Concentración de NO a las 24 h

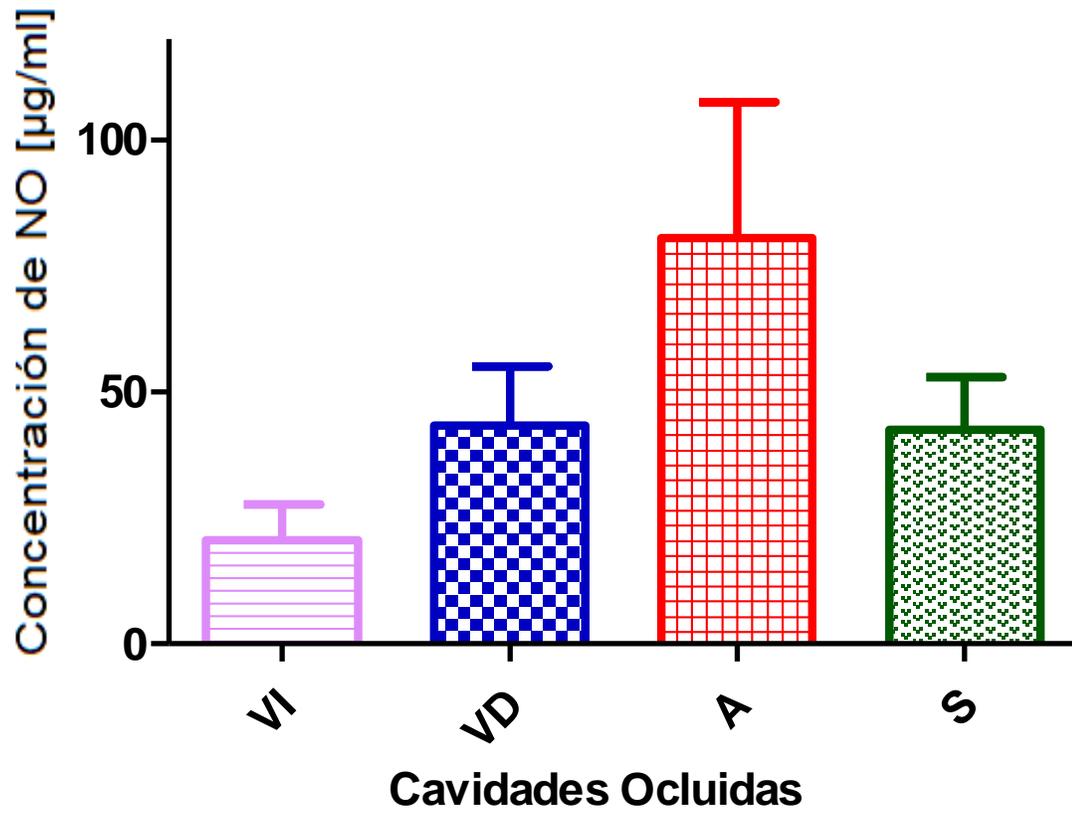


Figura 6 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 24 h mediante el método de Griess n=5
*p< 0.05 VS VD

Como se observa, en las aurículas se obtuvieron las mayores concentraciones de óxido nítrico, seguido de ventrículo derecho, septum y por último ventrículo izquierdo.

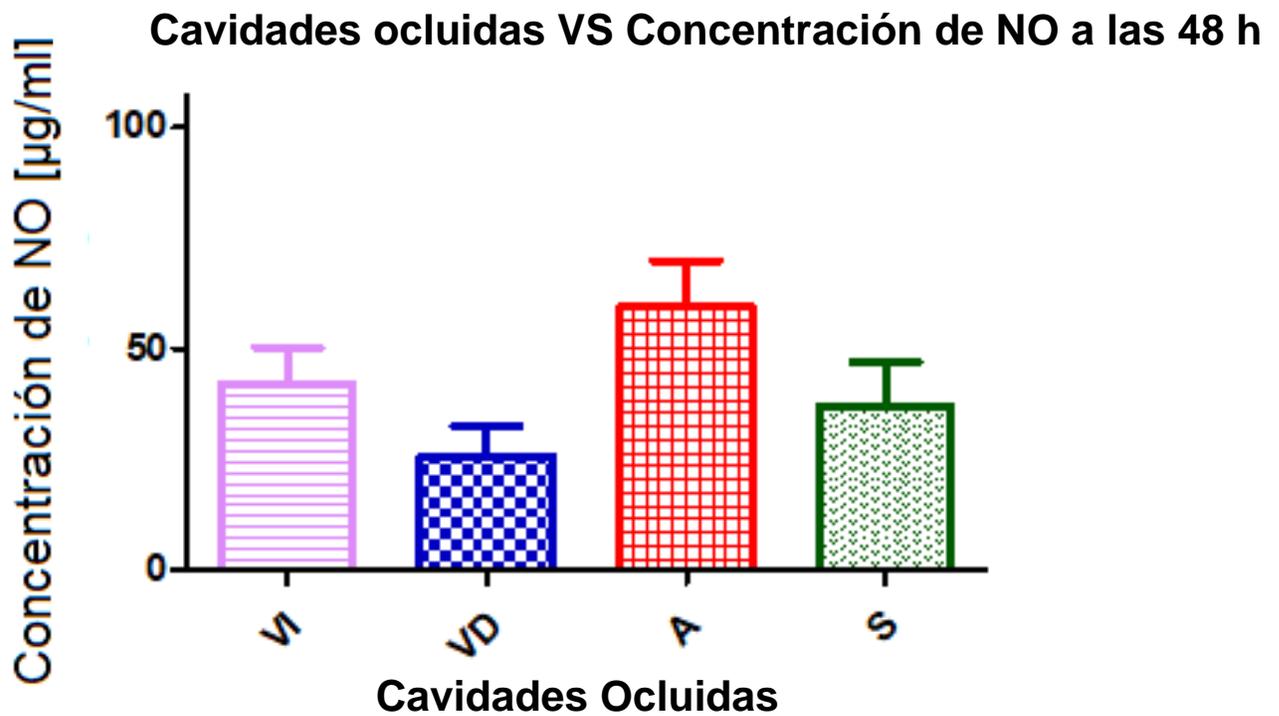


Figura 7 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 48 h mediante el método de Griess n=5
*p< 0.05 VS VD.

A las 48 horas después del infarto el grupo de aurículas mantiene la mayor concentración de NO en comparación con los demás grupos, se observa un aumento en la concentración de ventrículo izquierdo a este tiempo de oclusión coronaria.

Cavidades ocluidas VS Concentración de NO a 1 semana

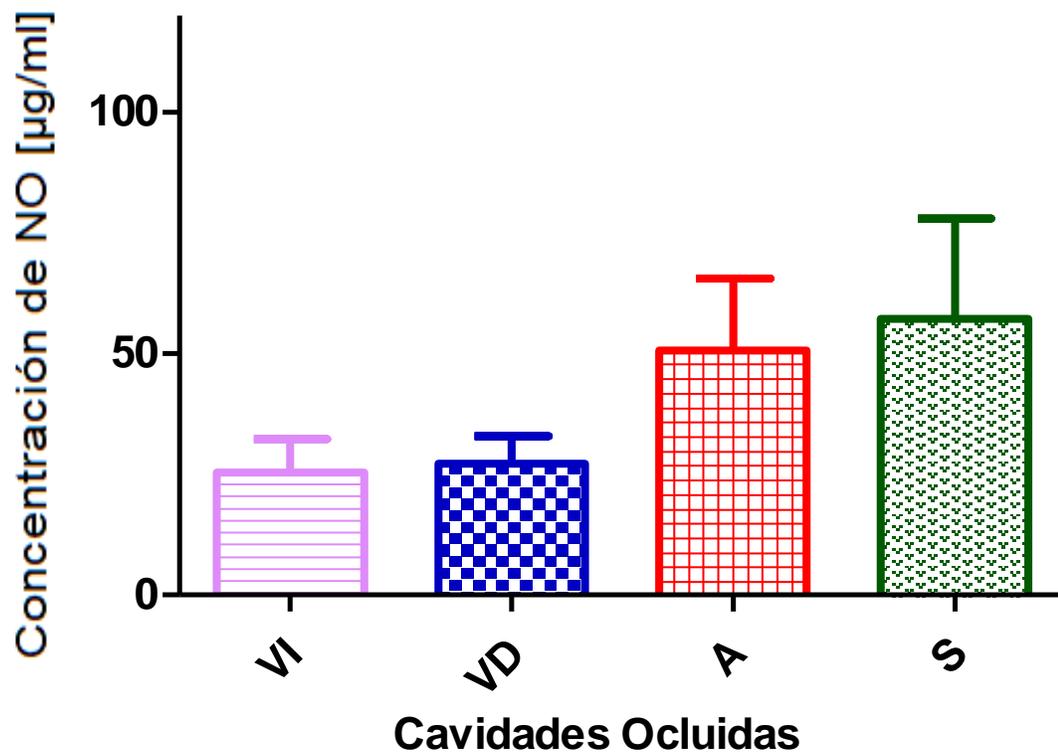


Figura 8 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a la 1 semana mediante el método de Griess
 $n=5$ * $p < 0.05$ VS VD.

Al realizar la comparación de la cuantificación de NO a la semana entre las diferentes cavidades, el grupo de septum presentó la mayor concentración de NO y se observa que el grupo de aurículas a partir de la semana de oclusión coronaria presenta menores concentraciones de NO.

Cavidades ocluidas VS Concentración de NO a 2 semanas

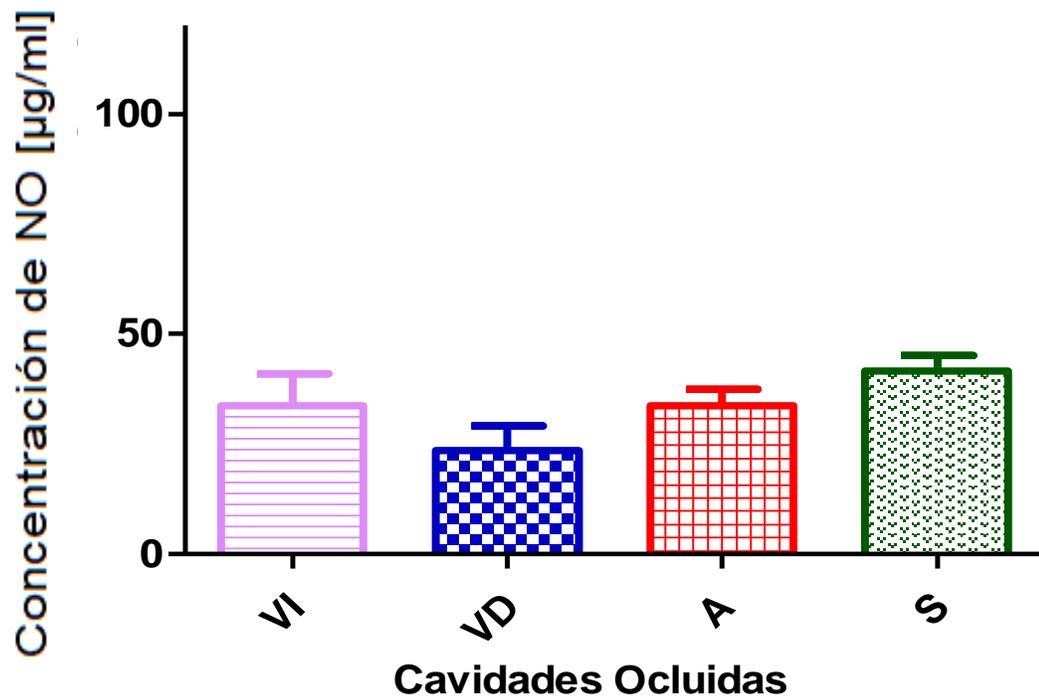


Figura 9 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 2 semanas mediante el método de Griess n=5 * $p < 0.05$ VS VD.

En la segunda semana, las cuatro cavidades analizadas mostraron niveles similares de NO y por tanto no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Cavidades ocluidas VS Concentración de NO a 3 semanas

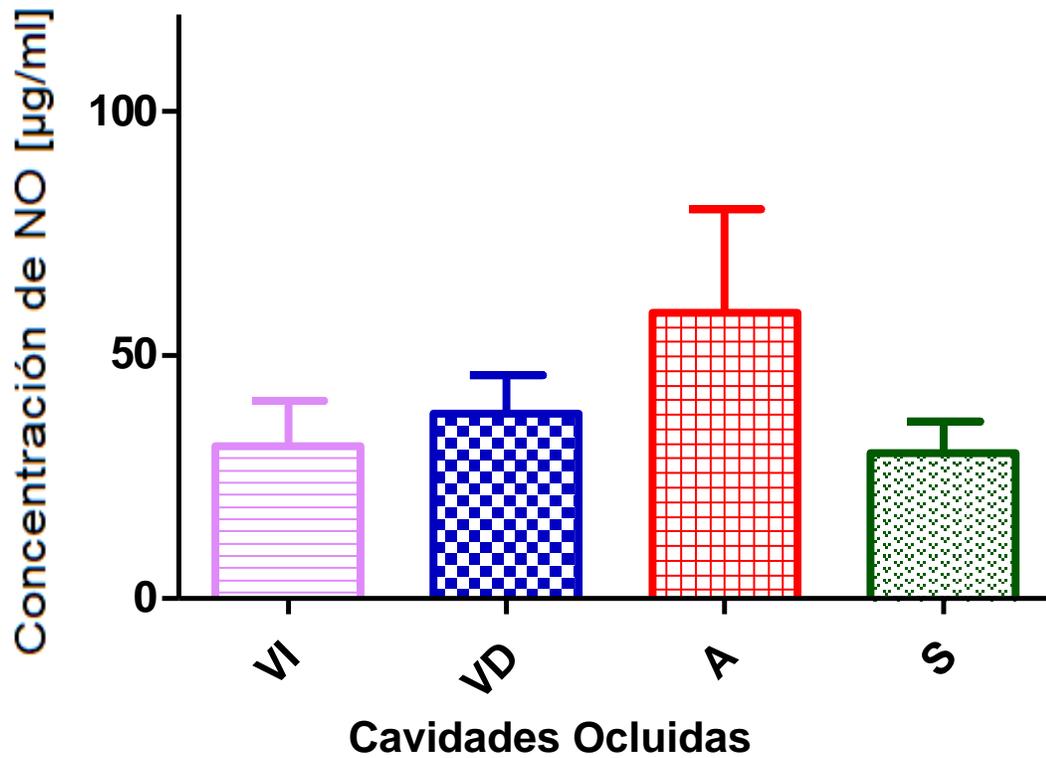


Figura 10 . Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 3 semanas mediante el método de Griess n=5 * $p < 0.05$ VS VD.

En la tercera semana no existen diferencias significativas en las concentraciones de NO de las diferentes cavidades, sin embargo, se observa la mayor concentración en aurículas y la menor concentración de NO en septum.

Cavidades ocluidas VS Concentración de NO a 4 semanas

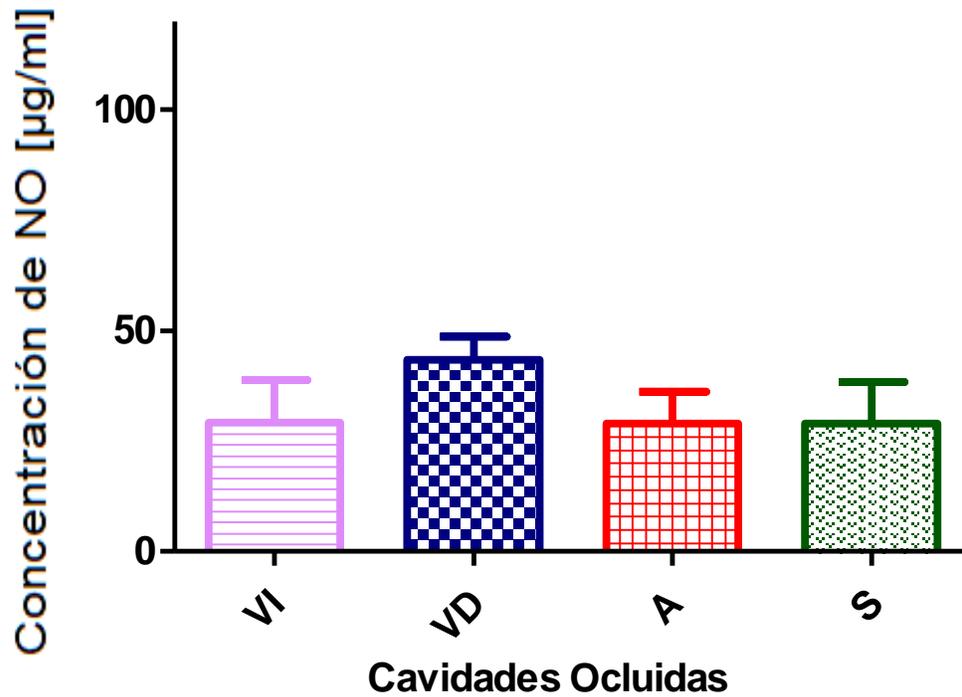


Figura 11 Cuantificación de NO en cavidades ocluidas en rata Wistar hembra a las 4 semanas mediante el método de Griess n=5 *p< 0.05 VS VD.

Finalmente, a la cuarta semana se observan concentraciones similares entre las diferentes cavidades y no existe diferencias significativas entre grupos experimentales.

11. Discusión

En este trabajo se cuantificó óxido nítrico en diferentes cavidades del corazón en ratas Wistar hembras a 24, 48 horas, 1, 2 3 y 4 semanas de infarto miocárdico por medio de la técnica de Griess, obteniendo una diferencia significativa menor en ventrículo derecho que en aurículas de ratas sham, además se observa que los ventrículos son las cavidades que presentan menores cambios en las concentraciones de NO durante el infarto agudo y crónico. Por otro lado, las aurículas presentaron los niveles más altos de NO, mientras que séptum disminuye gradualmente su concentración durante la evolución de infarto.

Los niveles de NO en corazón son importantes para su función; de acuerdo con Macdonald y colaboradores se sabe que el mecanismo por el que actúa el NO, es activando la Guanilil ciclase del sistema vascular en el músculo liso, lo que lleva a una mayor producción de GMPc. (Macdonald, Thomas. 2008). Esto activa una proteína cinasa dependiente de GMPc y conduce a fosforilación de proteínas que intervienen en la regulación de los niveles de calcio intracelular, provocando una reducción resultante en los niveles de calcio citosólico, y esto conduce a la relajación de músculo liso vascular y por tanto vasodilatación. Adicionalmente a sus efectos vasculares, el NO también tiene efectos inhibitorios sobre agregación plaquetaria y efectos sobre la inflamación, y percepción del dolor. (Macdonald, Thomas. 2008).

Sin embargo, existe otra vía que comprende la S-nitrosilación de grupos tioles proteínicos, que están moduladas, respectivamente, por la fosfodiesterasa 5 (PDE5) en las caveolas de los cardiomiocitos. (Tamargo J). La manera en que lo hace es por la capacidad que posee el NO de unirse a la hemoglobina y el NO que reacciona con el grupo hemo forma nitrato o nitrosil hierro, estos S-nitrosotioles (SNOs) son derivados estables del NO que mantienen sus propiedades vasodilatadoras actuando como vasodilatador periférico aumentando el flujo microvascular y, oxígeno a la zona dañada. (Benavides, T. 2008).

Se ha demostrado que a bajas concentraciones de NO (20 nM), el GMPc inhibe la PDE3, con el consiguiente aumento en los valores de AMPc, que activan la PKA y

la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales L de la membrana, esto en cardiomiocitos aislados auriculares. (Campbell, DL. 1996). La S-nitrosilación está asociada también con la capacidad del NO para reaccionar con grupos tiol del aminoácido cisteína presentes en diversas proteínas implicadas en el acoplamiento excitación-contracción. (Cell. 2001). La S-nitrosilación de los canales de Ca^{2+} tipo L y RyR2 modula su actividad dependiendo del estado redox celular. En cardiomiocitos aislados de aurículas, el S-nitrosoglutatión aumenta la amplitud de la ICa^{2+} y puede incrementar o inhibir la probabilidad de apertura del canal RyR2. (Cell Calcium, 1997). Es decir, el NO controla la actividad de los canales de Ca^{2+} tipo-L y RyR2 a través de ambas vías de señalización.

El sustrato básico de la NOs es la arginina, el metabolismo de la arginina toma dos principales caminos, dependiendo de las concentraciones que se encuentren; esto es muy importante cuando la arginina se convierte en un aminoácido condicionalmente esencial. (Duarte, M. 2008). A pesar de ello, las concentraciones de arginina y los requerimientos tienen una función bimodal. Con concentraciones de arginina adecuados para las necesidades de la NOS se produce sin problema óxido nítrico con todos los efectos mencionados.

Sin embargo, si las concentraciones son menores o bien, la necesidad de sustrato se incrementa de tal manera que no puede hacerse frente a esta situación, entonces el metabolismo de la arginina no termina produciendo óxido nítrico sino peroxinitrilo, explicando esto último por el incremento importante en la generación de radicales libres en prácticamente todas las enfermedades que cursan con disfunción endotelial, como la sepsis. (Duarte, Mote 2008).

Como se ha mencionado, existen 3 isoformas de NOs; la NOs endotelial que se expresa en los cardiomiocitos, localizándose en las caveolas, invaginaciones del sarcolema ricas de esfingolípidos y colesterol; la NOs neuronal se encuentra principalmente en el retículo sarcoplasmático de los cardiomiocitos (Xu y cols., 1999), esta localización espacial de la enzima sugiere que la actividad está

asociada a la modulación/regulación de algunas de las etapas del manejo del calcio: liberación o recaptura y NOs inducible es inducida por citocina.

Como lo menciona Strijdom en 2009 no existen datos disponibles para sugerir que el aumento de la producción de NO observado durante la hipoxia y la isquemia se deba al aumento de la actividad cualquiera de las NOs en específico y dado que las tres isoformas se expresan en el tejido cardíaco podrían solo en combinación, contribuir al aumento de los niveles de NO, lo que concuerda con nuestros resultados debido a que no hubo cambios significativos en los grupos sham vs oclusión.

La función contráctil también está influenciada por la cantidad de NO; a dosis bajas, sub micromolares, se ha demostrado que hay un pequeño efecto inotrópico positivo, mientras que dosis más altas, micromolares, hay efectos inotrópicos negativos. Por lo tanto, los efectos biológicos de NO en el corazón pueden variar mucho dependiendo de qué isoforma NOs se activa y al mismo tiempo el aumento en las concentraciones de péptidos natriuréticos auriculares que activan el GMPc dependiente de la cantidad de NO liberado. (De la Serna, Fernando. 2011).

De manera específica Carnicier en 2013 ha demostrado que el NO liberado por NOs1 acelera la relajación de los cardiomiocitos y el ventrículo izquierdo al aumentar la fosforilación de PLB a través de una inhibición independiente de cGMP de las fosfatasas de proteínas serina / treonina debido a que es la isoforma que se ha podido estudiar más.

Si bien, hay pocos estudios que caracterizan y/o miden directamente las isoformas NOs involucradas en la hipoxia cardíaca y la isquemia. Varios estudios han sugerido la participación de iNOS. La "hipótesis" de NO del preconditionamiento isquémico retardado (IP) propone un papel cardioprotector para la expresión de iNOs inducida por isquemia. La IP retrasada es un fenómeno por el cual un estímulo inicial que consiste en episodios breves de isquemia puede producir protección contra una subsiguiente reacción. Un período de isquemia sostenida inducida (tres o cuatro

días después) (Strijdom, 2009). Sin embargo, el tipo de oclusión que se realizó en este trabajo fue total sin preacondicionamiento isquémico.

El óxido nítrico también participa en la cardioprotección durante eventos graves, al favorecer la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), participa en esa expresión la acción del factor nuclear (FNkb). La enzima participante en este aspecto es la iNOs, esperable al encontrarse en dichos procesos una liberación importante de citocinas. Esta misma situación explica la disfunción miocárdica observada en pacientes críticamente enfermos, sobre todo los que cursan con sepsis grave o choque séptico. (Duarte M. 2008).

Es importante destacar que los efectos del NO varían según la NOs que lo sintetiza la célula que lo sintetiza y la vía de señalización activada, por lo que hay marcadas diferencias no sólo entre especies, sino entre los distintos tejidos cardíacos (aurícula, ventrículo, tejido de conducción) de una misma especie animal, (Tamargo, J. 2006). lo que dificulta la extrapolación de resultados.

De manera general se ha demostrado que la NOs1 y NOs3 se activan en los primeros 30-60 min, y posteriormente los valores NOs3 vuelven a su normalidad al cabo de 3 días, mientras NOs1 aumenta sus valores durante la primera semana en las zonas infartadas y no infartada, mientras que NOs2 solo tiene lugar tras la oclusión coronaria y alcanza su máximo a los 3 días de infarto, esto demostrado a través de estudios clínicos y en ratones. Sin embargo, la sobreexpresión de NOS se compensa con otro tipo de mecanismos como la liberación de péptidos natriuréticos o prostaglandinas (Tamargo, J. 2006).

Por su parte Strijdom, Hans y colaboradores explicaron que existen reacciones celulares independientes de NOs que pueden generar NO, puede reducirse fácilmente con xantina oxidasa (XO) para formar nuevamente el NO, lo que sirve como una fuente importante de NO biológicamente activo. Por lo tanto, es bastante posible que se genere NO y se observen efectos a pesar de que las NOs regulada se encuentren a la baja o inactivada.

Es importante mencionar que el papel del NO varía marcadamente según las condiciones experimentales: dosis, tono autonómico cardíaco, temperatura (determina la actividad enzimática de las NOS), edad de los animales (determina la presencia e intensidad de la hipertrofia cardíaca) sexo de los animales, estado redox, tensión de O₂ y enfermedad asociada. (Tamargo, Juan 2006).

De acuerdo con Benavides et al. los cambios en la viscosidad sanguínea también influyen la producción de NO, generando estímulos sobre la pared vascular que inducen la producción de NO gracias a la acción de la eNOs, por activación de canales iónicos que permiten un aumento de las concentraciones de calcio intracelular (Benavides, 2008).

El NO impide que las células vecinas se relajen y se ensanchen para poder controlar la presión sanguínea por lo que a mayores concentraciones presentes se evidencia mejor el efecto. De modo que, en este trabajo se encontró que las aurículas presentan mayores niveles de NO en el momento inicial del infarto agudo, esto puede deberse a que son las encargadas de recibir toda la sangre ya sea rica o pobre en oxígeno para continuar con el ciclo cardíaco. Mientras que el septum necesita más tiempo para poder reestablecer los niveles de NO posiblemente porque esa área no requiera concentraciones elevadas de NO tan severa debido a su función tan limitada.

Finalmente, los ventrículos por su parte son las áreas con mayor daño posiblemente por ser las primeras en tratar de compensar todo el daño generado inmediatamente, pues son los encargados de bombear la sangre para mandarla a todo el organismo.

Por lo anterior, está claro que hay muchos factores fisiológicos que influyen en las acciones biológicas de NO. La complejidad y variabilidad resultantes de los efectos y las dificultades que a menudo crean en la interpretación de los hallazgos hacen que la investigación adicional sobre los mecanismos celulares de esta molécula de señalización cardiovascular vital sea imperativa. Sin embargo, esta investigación contribuye a dilucidar que sí existen diferencias las concentraciones de NO en las cavidades del corazón durante un estudio temporal de infarto.

12. Conclusiones

De las cuatro cavidades en las que se cuantificó óxido nítrico no hubo diferencia significativa entre ninguna de ellas a lo largo de la evolución, sin embargo, se encontró una mayor concentración de este gas en aurículas; por otro lado, el septum es el único tejido cardíaco en donde varían los niveles de NO durante el infarto crónico. Además, a las 48 horas de infarto miocárdico es en donde se encontraron mayores cambios en las concentraciones de NO en todas las cavidades del corazón.

13. Perspectivas

Este estudio es un primer acercamiento que permite conocer de manera general los cambios en los niveles del óxido nítrico tras una oclusión coronaria en ratas Wistar hembra, lo cual es una primera impresión sobre cómo este biomarcador se comporta en una situación de estrés como es el infarto crónico.

Es necesario realizar el estudio en ratas macho y hacer un estudio comparativo entre sexos para poder dilucidar si las concentraciones de NO dependen de otros factores como es el género y empezar a conocer si están involucradas de manera directa rutas de señalización específicas.

Se sugiere cuantificar NO en diferentes órganos involucrados con sistema cardiovascular como riñón, y suero para conocer las rutas que toma el NO y saber si realmente es un biomarcador protector en corazón.

14. Referencias

1. Antoniades, C., Shirodaria, C., Leeson, P., Crabtree, M., Pillai, R., Ratnatunga, C., ... & Channon, K. M. (2007). Altered plasma vs. Vascular biopterins in human endothelial dysfunction reveal relationships between endothelial nitric oxide synthase coupling, endothelial function and inflammation
2. Baker CS1, Kumar S, Rimoldi OE. (2003). Baker CS1, Kumar S, Rimoldi OE. *Heart Fail Rev.*:127-141.
3. Barouch, L. A., Harrison, R. W., Skaf, M. W., Rosas, G. O., Cappola, T. P., Kobeissi, Z. A., ... & Rodriguez, E. R. (2002). Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature*, 416(6878), 337-339.
4. Brady, A. J. (2001). Differential expression of 3 types of NOS in rat myocardial infarction. *International journal of cardiology*, 79(2), 307.
5. Brahmajothi, M. V., & Campbell, D. L. (1999). Heterogeneous basal expression of nitric oxide synthase and superoxide dismutase isoforms in mammalian heart: implications for mechanisms governing indirect and direct nitric oxide-related effects. *Circulation research*, 85(7), 575-587.
6. Braunwald, E., & Kloner, R. A. (1982). The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 66(6), 1146-1149.
7. Budoff, M. J., Lu, B., Mao, S., Bakhsheshi, H., Zhuang, N., Liu, S. C., & French, W. J. (2000). Evaluation of fluid collection in the pericardial sinuses and recesses: noncontrast-enhanced electron beam tomography. *Investigative radiology*, 35(6), 359-365.
8. Cajal, Alberto. (2017). ¿Cuáles son las capas del corazón? Lifeder. España. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/capas-del-corazon/>
9. Campbell, D. L., Stamler, J. S., & Strauss, H. C. (1996). Redox modulation of L-type calcium channels in ferret ventricular myocytes. Dual mechanism regulation by nitric oxide and S-nitrosothiols. *The Journal of general physiology*, 108(4), 277-293.

10. Casas, J. P., Bautista, L. E., Humphries, S. E., & Hingorani, A. D. (2004). Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*, 109(11), 1359-1365.
11. Centelles, J. Esteban, C. (2004). Óxido nítrico. Un gas tóxico que actúa como regulador de la presión sanguínea. *Offarm*. Vol. 23 Num. 11. Barcelona: Recuperado de: file:///C:/Users/Notebook/Downloads/13069634_S300_es.pdf
12. Chung, HT. HO Pae. (2001). El óxido nítrico como un biorregulador de la apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 282 (5), 1075-1579.
13. De la Serna. Fernando. (2011). Inotrópicos en la insuficiencia cardiaca. *FAC*. Recuperado de: http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/Cap15_2011.pdf
14. Donato, M. (2007). Péptidos natriuréticos y óxido nítrico: una asociación beneficiosa. *Revista argentina de cardiología*, 75(6), 427-428.
15. Esteva, Estilita. (2011). Infarto agudo al miocardio. Clínica y tratamiento. *OFFARM*. Vol. 28. N.3 España. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13133617>
16. Fernández, Anabela. (2018). Ciclo cardíaco. Visitado el 11/02/19. Recuperado de: <http://know.net/es/ciencias-medicas/medicina-es/ciclo-cardiaco/>
17. Ferrer, D., Jorge, C., García, R. R., & Martínez, A. P. (1998). Óxido nítrico. Importancia biológica y participación en algunas funciones cardiovasculares y hematológicas. *Medisan*, 2(3), 45-53.
18. Franco, V., Chen, Y. F., Oparil, S., Feng, J. A., Wang, D., Hage, F., & Perry, G. (2004). Atrial natriuretic peptide dose-dependently inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling. *Hypertension*, 44(5), 746-750.
19. Fulton, D., Gratton, J. P., McCabe, T. J., Fontana, J., Fujio, Y., Walsh, K., ... & Sessa, W. C. (1999). Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature*, 399(6736), 597-601.

20. Groell, R., Schaffler, G. J., & Rienmueller, R. (1999). Pericardial sinuses and recesses: findings at electrocardiographically triggered electron-beam CT. *Radiology*, 212(1), 69-73.
21. Hammerer-Lercher, A., Pözl, G., Falkensammer, G., Ludwig, W., Hügel, H., Puschendorf, B., ... & Mair, J. (2006). B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are comparably useful for disease monitoring in heart failure. *International journal of cardiology*, 106(3), 415-417.
22. Hare, J. M. (2003). Nitric oxide and excitation–contraction coupling. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 35(7), 719-729.
23. Iuzzo, P. A. (Ed.). (2009). *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. Springer Science & Business Media.
24. Instituto Nacional de Cardiología. (2017). IAMMX. Roche. Recuperado de: http://www.calidad.salud.gob.mx/site/iam/docs/iam_01.pdf
25. Ira, Stuart. (2014). *Fisiología humana*. 12^a. España: McGraw-Hill
26. Iruretagoyena, Marcelo (2014). *Fisiología del corazón*. Salud dental para todos. Buenos Aires. Argentina. Recuperado de: <https://www.sdpt.net/par/fisiocorazon.htm>
27. Jacobs, J. E. (2010). Computed tomographic evaluation of the normal cardiac anatomy. *Radiologic Clinics*, 48(4), 701-710.
28. Januzzi Jr, J. L., Camargo, C. A., Anwaruddin, S., Baggish, A. L., Chen, A. A., Krauser, D. G., ... & Lloyd-Jones, D. M. (2005). The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*, 95(8), 948-954.
29. Jones, S. P., Greer, J. J., Kakkar, A. K., Ware, P. D., Turnage, R. H., Hicks, M., ... & Lefer, D. J. (2004). Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(1), H276-H282.
30. Kaye, D. M., Wiviott, S. D., & Kelly, R. A. (1999). Activation of nitric oxide synthase (NOS3) by mechanical activity alters contractile activity in a Ca²⁺-

- independent manner in cardiac myocytes: role of troponin I phosphorylation. *Biochemical and biophysical research communications*, 256(2), 398-403.
31. Kelly, R. A., Balligand, J. L., & Smith, T. W. (1996). Nitric oxide and cardiac function. *Circulation research*, 79(3), 363-380.
 32. Kolář, F., & Ošťádal, B. (2004). Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia. *Physiol Res*, 53(Suppl 1), S3-S13.
 33. Kosuge, M., Kimura, K., Ishikawa, T., Ebina, T., Hibi, K., Tsukahara, K., ... & Ozaki, H. (2006). Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation journal*, 70(3), 222-226.
 34. Lang, R. E., Thölken, H., Ganten, D., Luft, F. C., Ruskoaho, H. X. U. T., & Unger, T. H. (1985). Atrial natriuretic factor—a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*, 314(6008), 264-266.
 35. Layland, J., Li, J. M., & Shah, A. M. (2002). Role of cyclic GMP-dependent protein kinase in the contractile response to exogenous nitric oxide in rat cardiac myocytes. *The Journal of physiology*, 540(2), 457-467.
 36. Mackenzie, I. S., Rutherford, D., & MacDonald, T. M. (2008). Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*, 10(S2), S3.
 37. Mair, J., Hammerer-Lercher, A., & Puschendorf, B. (2001). The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 39(7), 571-588.
 38. Massion, P. B., Feron, O., Dessy, C., & Balligand, J. L. (2003). Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circulation research*, 93(5), 388-398.
 39. Mata, P. C., Martínez, M. O. S., Leyva, M. D. C. S., Nieto, R. M. G., & Negrete, S. A. (2010). El óxido nítrico: una molécula biológica llena de contrastes. *Acta Universitaria*, 20(3), 24-33.

40. Mirsky, I. S. R. A. E. L., & Rankin, J. S. (1979). The effects of geometry, elasticity, and external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffness-stress relations. How important is the pericardium?. *Circulation research*, 44(5), 601-611.
41. Miyamoto, A., Laufs, U., Pardo, C., & Liao, J. K. (1997). Modulation of bradykinin receptor ligand binding affinity and its coupled G-proteins by nitric oxide. *Journal of Biological Chemistry*, 272(31), 19601-19608.
42. Molina, A. S., Cortés, E. C., Campos, E. S., Rojo, C. C., Zamudio, F. J. G., & Guerrero, M. C. (2004). PAPEL PATOFISIOLÓGICO DEL ÓXIDO NÍTRICO MITOCONDRIAL. *Mensaje Bioquímico*, 28.
43. Mote, J. D., López, R. F. E., Meza, S. D., Rojas, G. S., Castro, V. E. L. E., Chávez, J. M., & Garfias, J. A. B. (2008). Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Medicina interna de México*, 24(6).
44. Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y., Ogawa, Y., Hosoda, K., Suga, S. I., ... & Imura, H. (1990). Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*, 323(11), 757-758.
45. OCDE Health a Glance 2015. OCDE indicators. OECD Publishing Paris. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-en.
46. Ogawa, T., Linz, W., Stevenson, M., Bruneau, B. G., Kuroski de Bold, M. L., Chen, J. H., ... & de Bold, A. J. (1996). Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation*, 93(11), 2059-2067.
47. Paton, J. F., Kasparov, S., & Paterson, D. J. (2002). Nitric oxide and autonomic control of heart rate: a question of specificity. *Trends in neurosciences*, 25(12), 626-631.
48. Pómes, Horacio. (2009). Infarto agudo de miocardio. Prosac. Módulo 4. Recuperado de: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/prosac-4-1.pdf>
49. Reig, J., Alberti, N., & Petit, M. (2000). Arterial vascularization of the human moderator band: an analysis of this structure's role as a collateral circulation

- route. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, 13(4), 244-250.
50. Rodelgo, Tomás. (2012). Infarto de miocardio ¿cómo se produce un infarto cardiaco). Revista médica Onmeda. España. Recuperado de; https://www.onmeda.es/enfermedades/infarto_miocardio-definicion--como-se-produce-un-infarto-cardiaco--1686-3.html
51. Ruiz, Barranco, Morilla, B. (2014). Infarto de ventrículo derecho. México. Recuperado de: <https://www.uninet.edu/tratado/c010307.html>
52. Ruskoaho H. Tholken H, Lang R. (1986). Increase in atrial pressure releases atrial natriuretic peptide from isolated perfused rat hearts. *Pfluegers Arch*; 407:170-174
53. Sastre, I. Pérez, G. 2016. Anatomía y fisiología del corazón. Recuperado de: <https://www.faeditorial.es/capitulos/infarto-miocardio.pdf>
54. Schulz, R., Rassaf, T., Massion, P. B., Kelm, M., & Balligand, J. L. (2005). Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis. *Pharmacology & therapeutics*, 108(3), 225-256.
55. Secretaría de Salud. MI 2015. Mejores hospitales de la Secretaría de Salud federal y los servicios estatales de Salud. Dirección general de evaluación del desempeño. Secretaría de Salud. Médico. 2015
56. Serra, Rafael. (2019). Propiedades del corazón. Recuperado de: <http://www.webfisio.es/fisiologia/cardiovascular/textos/cor1.htm#cv61>
57. Siu, S. C., & Silversides, C. K. (2010). Bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(25), 2789-2800.
58. Sociedad de Cardiología intervencionista de México. (2015). Salas de hemodinamia de México. Censo. <http://www.socime.net/censo2015.html>
59. Solís, C., Pujol, D., & Mauro, V. (2009). Rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo secundaria a infarto agudo de miocardio. *Revista argentina de cardiología*, 77(5), 395-404.

60. Stamler, J. S., Lamas, S., & Fang, F. C. (2001). Nitrosylation: the prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell*, 106(6), 675-683.
61. Strijdom, H., Chamane, N., & Lochner, A. (2009). Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. *Cardiovascular journal of Africa*, 20(5), 303
62. Tamargo, J., Caballero, R., Gómez, R., Núñez, L., Vaquero, M., & Delpón, E. (2006). Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 6(1), 3A-20A.
63. Tan, A. C., van Loenhout, T. T., Lamfers, E. J., Hooghoudt, T. E., Kloppenborg, P. W., & Benraad, T. J. (1989). Atrial natriuretic peptide after myocardial infarction. *American heart journal*, 118(3), 490-494.
64. Tenorio, Esvierta. (2015). Características del óxido nítrico. Influencia en la hipertensión. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central de Las Villas. Recuperado de: <http://cencomed.sld.cu/hta2006/trabajoshta2002/caractoxnit.doc>
65. Tenorio, F. A., Torres, J. C., Zarco, G., Díaz, J. A., Pastelín, G., & Leonardo del Valle, M. (2008). El óxido nítrico y las enfermedades cardiovasculares: cardioprotección versus cardiotoxicidad. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 39(3), 39-48.
66. Texas Heart Institute. (2016). Heart Attack. Recuperado de: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/ataque-cardiaco/>
67. Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D., TASK FORCE MEMBERS: Chairpersons: Kristian Thygesen (Denmark), Joseph S. Alpert (USA)*, Harvey D. White (New Zealand)*, Biomarker Group: Allan S. Jaffe, Coordinator (USA), Fred S. Apple (USA), Marcello Galvani (Italy), Hugo A. Katus (Germany), L. Kristin Newby (USA), Jan Ravkilde (Denmark), ECG Group: Bernard Chaitman, Co-ordinator (USA), Peter M. Clemmensen (Denmark), Mikael Dellborg (Sweden), Hanoch Hod (Israel), Pekka Porela (Finland), ... & Implementation Group: Lars C. Wallentin Coordinator

- (Sweden), Francisco Fernández-Avilés (Spain), Kim M. Fox (UK), Alexander N. Parkhomenko (Ukraine), Silvia G. Priori (Italy), Michal Tendera (Poland), Liisa-Maria Voipio-Pulkki (Finland). (2007). Universal definition of myocardial infarction. *circulation*, 116(22), 2634-2653.
68. Tokola, H., Hautala, N., Marttila, M., Magga, J., Pikkarainen, S., Kerkelä, R., ... & Ruskoaho, H. (2001). Mechanical load-induced alterations in B-type natriuretic peptide gene expression. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 79(8), 646-653.
69. Torpy, J. M., Burke, A. E., & Glass, R. M. (2009). Coronary heart disease risk factors. *Jama*, 302(21), 2388-2388.
70. Tortora. Derrickson. (2011). Principios de Anatomía y fisiología. México. D.F: Medica Panamericana.
71. Trujillo, M. C. B., & Tovar, A. P. (2008). Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 36(1), 45-52.
72. Valensi, P., Lorgis, L., & Cottin, Y. (2011). Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Archives of cardiovascular diseases*, 104(3), 178-188.
73. Valli, N., Gobinet, A., & Bordenave, L. (1999). Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 134(5), 437-444.
74. Vasan, R. S., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Leip, E. P., Wang, T. J., Wilson, P. W., & Levy, D. (2002). Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *Jama*, 288(10), 1252-1259.
75. Widmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T., & Vander, A. J. (2008). *Vander's Human physiology: the mechanisms of body function*. Boston: McGraw-Hill Higher Education,.
76. Xuan, Y. T., Tang, X. L., Qiu, Y., Banerjee, S., Takano, H., Han, H., & Bolli, R. (2000). Biphasic response of cardiac NO synthase isoforms to ischemic preconditioning in conscious rabbits. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 279(5), H2360-H2371.

77. Yasue, H., Obata, K., Okumura, K., Kurose, M., Ogawa, H., Matsuyama, K., ... & Imura, H. (1989). Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *The Journal of clinical investigation*, 83(1), 46-51.
78. Zahradníková, A., Minarovic, I., Venema, R. C., & Meszaros, L. (1997). Inactivation of the cardiac ryanodine receptor calcium release channel by nitric oxide. *Cell calcium*, 22(6), 447-453.

Referencia de figuras.

1. S/A. (2015). Anatomía del corazón. Recuperado de: <https://goo.gl/fWZVd1>
2. Vázquez, C. (2017). El corazón. Recuperado de: <https://www.emaze.com/@ACFIIZOL/El-Coraz%C3%B3n.-copy1>
3. Hernández, C (2017). El ciclo cardiaco. Recuperado de: <https://goo.gl/LS8yNc>
4. Pinino, J. (2015). El corazón “Anatomía y fisiología”. Recuperado de: <http://slideplayer.es/slide/3142488/>
5. Wikicardio. (S/A) Recuperado de: http://www.wikicardio.org.ar/wiki/Infarto_de_miocardio
6. Lima, A. (2019). ¿Cuáles son los síntomas del infarto Recuperado de <https://goo.gl/HoZgSw>
7. OECD. (2015). Mortalidad por infarto agudo al miocardio a 30 días en pacientes de 45 años y más. Recuperado de: <https://bit.ly/2GCNL9G>
8. SSA. (2017). Tasa de egresos hospitalarios por IAM por 100 000 habitantes entre 2002 y 2013 en población mayor de 30 años. Recuperado de <https://bit.ly/2GCNL9G>
9. SSA. (2017). Tasa de incidencia por hospitalización por IAM a nivel estatal en población de 30 años en adelante por cada 100 mil habitantes y su clasificación respecto a la media nacional. Recuperado de: <https://bit.ly/2GCNL9G>
10. SSA. (2017): Tasa de egresos hospitalizados por IAM a nivel estatal en población mayor a 45 años por cada 100, 000 habitantes y su ubicación con respecto a la media nacional. Recuperado de: <https://bit.ly/2GCNL9G>
11. SSA. (2017). Tasa de egresos hospitalarios por IAM por 100,000 habitantes entre 2002 y 2013 en población mayor de 45 años. Recuperado de <https://bit.ly/2GCNL9G>
12. S/A. (2011). Recuperado de: <https://acidoclorhidrico.org/oxido-nitrico/>
13. Centelles, J. (2004). Reacción de la NO-sintasa, que produce óxido nítrico y citrulina a partir de arginina. Recuperado de: <https://bit.ly/2DsWp7o>
14. Centelles, J. (2004). Reducción de nitrato a nitrito y de nitrito a óxido nítrico. Recuperado de: <https://bit.ly/2DsWp7o>

15. Revista Española de Cardiología. (2006). Mecanismo de acción de óxido nítrico en los cardiomiocitos. Recuperado de: <https://bit.ly/2SrEQ1L>
16. Furad Merid. (2003). Vía de señalización de NOS3. Recuperado de: <https://bit.ly/2thxxe5>
17. Centelles, Josep. (2004). La producción de óxido nítrico evita la constricción de las arterias. Recuperado de: <https://bit.ly/2DsWp7o>