



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**Diferencias electrofisiológicas en ratas Wistar machos y hembras en el
Infarto Agudo al Miocardio**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

PRESENTA:

Cecilia Lizbeth Gutiérrez Morales



**UNAM
CUAUTITLÁN**

ASESORA

Dra. Jazmín Flores Monroy

CO-ASESORA

Dra. Luisa Martínez

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2021



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.

AGRADECIMIENTOS

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

A mi asesora Dra. Jazmín Flores Monroy por la paciencia y el conocimiento brindado, por confiar y creer en mi e inspirarme a ser una mejor estudiante y profesional.

A mi co-asesora Dra. Luisa Martínez por la oportunidad de formar parte de equipo, por los consejos y lecciones.

A la maestra Diana Ramírez Hernández por su apoyo durante mi estancia en el laboratorio y por todo el conocimiento proporcionado.

A la UNAM por darme la maravillosa experiencia de formar parte de ella y de decir orgullosamente de donde provengo.

A mi tía Teresa Morales por ser mi ángel de la guarda, por creer en mí, por su esfuerzo, por su paciencia, su amor y educación que me ha brindado, por darme la oportunidad de estudiar.

DEDICATORIA

Existen muchas personas a quienes va dedicado este trabajo, pero principalmente quiero dedicársela a mi abuela Dulce María Núñez Velazco quien acompañó todo mi camino de estudiante, me educó, me regañó, me consintió y me brindo una parte de ella que vive en mi corazón, gracias por todo.

También quiero dedicársela a mi tía Teresa Morales porque sin ella esto no hubiera sido posible, a mis hermanos Vanessa Castillo, Ángel Gutiérrez y Yetzabelli Guillen que me motivan a nunca rendirme, a mis padres Verónica Morales y Javier Gutiérrez por enseñarme parte de la vida, a mis tíos y primos.

A la familia que encontré, Elizabeth Casillas gracias por la inspiración, por las enseñanzas, por la esperanza de que todo se puede lograr, por el amor y por tu esfuerzo.

A mis amigos de la FESC, los cuatro fantásticos y mi equipo de futbol femenino porque sin ellos la experiencia no hubiera sido tan increíble.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	7
GLOSARIO.....	8
ABREVIATURAS.....	12
RESUMEN.....	14
INTRODUCCIÓN.....	15
MARCO TEÓRICO.....	16
CAPÍTULO 1. Incidencia a nivel nacional y mundial de infarto agudo al miocardio en función del género.....	16
1.1. Antecedentes históricos a nivel mundial.....	16
1.2. Antecedentes históricos en México.....	19
1.3. Incidencia actual en México.....	22
CAPÍTULO 2. Anatomía y Fisiología del Aparato Cardiovascular.....	22
2.1. Generalidades.....	22
2.2. Anatomía del corazón.....	23
2.3. Fisiología del corazón.....	27
2.4 ELECTROFISIOLOGÍA.....	28
2.5. Regulación del Sistema Nervioso Autónomo en la Frecuencia Cardíaca.....	32
CAPÍTULO 3. Electrocardiograma.....	37
3.1 Generalidades.....	37
3.2. Diferencias electrocardiográficas entre hombres y mujeres.....	39
CAPÍTULO 4. Infarto Agudo al Miocardio.....	40
4.1. Definición.....	40
4.2. Clasificación.....	40
4.3. Fisiopatología.....	41
4.4. Arritmias post infarto.....	42
4.5. El electrocardiograma para el diagnóstico de infarto agudo al miocardio.....	42
CAPÍTULO 5. Modelos experimentales.....	43
OBJETIVO GENERAL:.....	46
OBJETIVOS PARTICULARES.....	46
HIPÓTESIS:.....	46
MATERIALES.....	47
METODOLOGÍA.....	47
RESULTADOS.....	49
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	57

CONCLUSIONES..... 62
PERSPECTIVAS..... 62
REFERENCIAS..... 63

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTIMACIÓN GLOBAL DE ENFERMEDADES 2016	16
FIGURA 2. CAUSAS DE MUERTE POR GÉNERO EN PAÍSES EUROPEOS	17
FIGURA 3. TENDENCIAS DE MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV) PARA HOMBRES Y MUJERES DE EE. UU., 1980 A 2018	18
FIGURA 4. INCIDENCIA DE ISQUEMIA CORONARIA EN MÉXICO (2003-2018)	20
FIGURA 5. TASA DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA POR RANGOS DE EDAD Y SEXO, 2015	21
FIGURA 6. REPRESENTACIÓN DE LA DOBLE CIRCULACIÓN SANGUÍNEA	23
FIGURA 7. ESTRUCTURA INTERNA CARDIACA	25
FIGURA 8. ANATOMÍA DE LAS ARTERIAS CORONARIA	26
FIGURA 9. ANATOMÍA INTERNA DEL CORAZÓN	27
FIGURA 10. CICLO CARDÍACO.....	28
FIGURA 11. SISTEMA DE CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN	29
FIGURA 12. GENERACIÓN POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACA DE CÈLULAS NO MARCAPASOS POR CORRIENTES IÓNICAS (I)	30
FIGURA 13. POTENCIAL DE ACCIÓN DE UNA CÈLULA DEL MARCAPASOS	31
FIGURA 14. DESPLAZAMIENTO DE LOS IONES DE CALCIO DURANTE LA EXCITACIÓN Y LA CONTRACCIÓN EN LOS MIOCARDIOCITOS	32
FIGURA 15. CONTROL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL SOBRE LA ACTIVIDAD CARDIACA	33
FIGURA 16. DETERMINANTES DE LA FRECUENCIA DE DISPARO EN LA CÈLULA.....	34
FIGURA 17. EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN BETAADRENÈRGICA Y COLINÈRGICA SOBRE LA SEÑALIZACIÓN CELULAR CARDIACA Y EL MOVIMIENTO DE IONES DE CALCIO	35
FIGURA 18. MECANISMO DELIMITADO A LA MEMBRANA	36
FIGURA 19. MODULACIÓN DE CANALES FUNNY POR AMPc.....	37
FIGURA 20. DERIVACIONES.....	38
FIGURA 21. RELACIÓN DE EVENTOS ELÈCTRICOS Y MECÁNICOS EN EL CICLO CARDÍACO	39
FIGURA 22. SEGMENTO ST.....	41
FIGURA 23. ELECTROCARDIOGRAMA EN HUMANOS (a) y RATA WISTAR (b) CON DERIVACIÓN II	45
FIGURA 24. EFECTOS DE LA ISQUEMIA EN LOS POTENCIALES DE ACCIÓN VENTRICULAR. POTENCIAL DE ACCIÓN ISQUÈMICO (TRAZADO DISCONTINUO)	59

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. RITMO CARDÍACO	49
GRÁFICA 2. FRECUENCIA CARDÍACA	50
GRÁFICA 3. AMPLITUD Q	50
GRÁFICA 4. AMPLITUD R	51
GRÁFICA 5. AMPLITUD S	51
GRÁFICA 6. AMPLITUD T	52
GRÁFICA 7. COMPLEJO QRS	52
GRÁFICA 8. PUNTO J	53
GRÁFICA 9. SEGMENTO PR	53
GRÁFICA 10. SEGMENTO ST	54
GRÁFICA 11. SEGMENTO TP	54
GRÁFICA 12. INTERVALO PR	55
GRÁFICA 13. INTERVALO QT	55
GRÁFICA 14. INCIDENCIA DE ARRITMIAS	56

GLOSARIO

Actividad desencadenada: Se define como la iniciación del impulso causado por pospotenciales.

Amplitud: Es la distancia entre el punto más alejado de una onda y el punto de equilibrio o medio.

Angina de pecho estable: tipo de dolor de pecho causado por la reducción del flujo de sangre al corazón, tiene una duración aproximada de 2 a 15 minutos, cede con el reposo o con la administración de nitratos.

Angina de pecho inestable: tipo de dolor de pecho causado por la reducción del flujo de sangre al corazón, dura menos de 20 minutos, es de inicio reciente o existe un aumento en la intensidad, duración o frecuencia de los síntomas anteriores, o se presenta en reposo.

Angiografía: procedimiento que utiliza imágenes por rayos X para ver los vasos sanguíneos del corazón.

Angioplastia: cirugía para restaurar el flujo de sangre en arterias bloqueadas o estrechas.

Arritmia: cualquier trastorno en los latidos del corazón o el ritmo cardiaco.

Ateroma: lesión que se produce por la aparición de una placa en la pared interna de una arteria.

Aterosclerosis: se refiere a la acumulación de grasas, colesterol y otras sustancias dentro y sobre las paredes de las arterias (placa), lo cual puede restringir el flujo sanguíneo.

Automatismo: Desarrollo de un proceso o funcionamiento de un mecanismo por sí solo

Bradycardia: Descenso de la frecuencia cardíaca normal

Canal iónico: Proteínas estructurales de la membrana celular que permiten el paso de iones a su través.

Catecolaminas: Son un grupo de sustancias químicas que incluyen la adrenalina, noradrenalina y dopamina y contienen un grupo catecol y un grupo amino.

Ciclo cardiaco: Secuencia de acontecimientos mecánicos y eléctricos que se repiten en cada latido cardiaco.

Ciclo estral: Conjunto de acontecimientos fisiológicos recurrentes que son inducidos por las hormonas reproductivas en la mayoría de las hembras mamíferas.

Comorbilidad: Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.

Conexones: Subunidad estructural de una unión gap, que forma un puente entre células adyacentes en algunos tejidos de los vertebrados.

Contracción isovolumétrica: Fase de la sístole ventricular caracterizada por el aumento de presión en el ventrículo, sin cambios en el volumen.

Corriente funny: Corriente del marcapasos en gran medida responsable de la despolarización espontánea de la fase 4 de las células marcapasos.

Cronotropismo: El cronotropismo es la capacidad que tienen las células cardíacas de contraerse con menor o mayor frecuencia.

Derivación: Las derivaciones cardíacas son el registro de la diferencia de potenciales eléctricos entre dos puntos, ya sea entre dos electrodos (derivación bipolar) o entre un punto virtual y un electrodo (derivaciones monopolares).

Desmosoma: Estructura subcelular de unión entre las células, que se caracteriza por el engrosamiento de las membranas celulares con anclaje de fibras del citoplasma y una matriz filamentosa densa entre las membranas.

Despolarización: La despolarización es un proceso químico mediante el cual una célula cambia su potencial eléctrico, normalmente negativo, a positivo mediante el intercambio de iones a través de canales iónicos.

Diaforesis: Término médico utilizado para referirse a una excesiva sudoración.

Diástole: Movimiento de relajación y expansión del corazón y las arterias que se produce cuando la sangre purificada entra en ellas.

Disfunción endotelial: Pérdida del balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del endotelio.

Ecuación de Nernst: La ecuación de Nernst se utiliza para calcular el potencial de reducción de un electrodo cuando las condiciones no son las estándar.

Electrocardiograma: Examen que registra la actividad eléctrica del corazón.

Enfermedad microvascular: Afección en la cual se dañan las paredes de las arterias pequeñas del corazón.

Espasmo coronario: Contracción temporal de los músculos de la pared de una de las arterias que envía sangre al corazón.

Estudio de Framingham: Estudio de cohortes de larga duración sobre el riesgo cardiovascular, que todavía se encuentra en marcha, realizado entre los residentes de Framingham, una ciudad del estado de Massachusetts en los Estados Unidos de América.

Extrasístole: Es un trastorno del ritmo cardíaco y consiste en un latido adelantado respecto a la frecuencia cardíaca normal del individuo.

Fibrilación: Contracción o temblor incontrolable de fibras musculares.

Foco ectópico: Impulso cardíaco que se inicia en un punto diferente al nódulo sinusal.

Fosfoinosítidos: Es un fosfolípido que contiene en su estructura uno o más inositoles modificados por adición de uno o más grupos fosfato y actúan como segundos mensajeros.

Fosforilación: Es la adición de un grupo fosfato a cualquier otra molécula.

Frecuencia cardíaca: Número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo.

Gasto cardíaco: Volumen de sangre expulsado por un ventrículo en un minuto.

Glucólisis: Ruta metabólica encargada de oxidar la glucosa con la finalidad de obtener energía para la célula.

Gradiente de concentración: Magnitud fisicoquímica que describe en qué sentido y en qué proporción se produce el mayor cambio en la concentración de un soluto disuelto en una solución no homogénea en torno a un punto en particular.

Hipercolesterolemia: Se produce cuando la presencia de colesterol en sangre está por encima de los niveles considerados normales.

Hiperpolarización: Se conoce como hiperpolarización cuando el potencial de membrana se vuelve más negativo en un punto particular en la membrana de la célula.

Hipertensión: Término que se utiliza para describir la presión arterial alta.

Hipertrofia: Aumento en el volumen de un tejido biológico debido a la ampliación de su componente células o al aumento de su número.

Infarto agudo de miocardio: Necrosis miocárdica que se produce como resultado del desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxigenación sanguínea en el corazón.

Infarto subendocárdico: Necrosis que afecta las capas más internas de la pared del corazón, el endocardio, preservándose la viabilidad y la funcionalidad de las capas más externas.

Infarto transmural: necrosis que afecta al grosor completo de la pared del corazón.

Infarto: muerte celular que se produce en el tejido de un órgano o músculo concreto a causa de la falta de sangre y, como consecuencia de oxígeno.

Insuficiencia cardiaca: Afección donde existe un desequilibrio entre la capacidad del corazón para bombear sangre y las necesidades del organismo.

Isquemia: déficit de riego sanguíneo, generalmente localizado, de un tejido u órgano del cuerpo.

Isquemia silente: presencia de isquemia miocárdica objetivable en ausencia de síntomas.

Línea isoelectrica: Línea base de voltaje de un registro electrofisiológico.

Marcapasos: Lleva el ritmo de los latidos del corazón mediante impulsos eléctricos.

Mecanismo de reentrada: Se refiere al mecanismo en el cual un impulso no se extingue después de haber activado al corazón, sino que vuelve a excitar fibras previamente despolarizadas.

Modelo transgénico: organismo portador de un material genético heterólogo, un fragmento de ADN que no es propio de su genoma.

Muerte súbita: fallecimiento que se produce en la primera hora desde el inicio de los síntomas o el fallecimiento inesperado de una persona aparentemente sana.

Necrosis: muerte patológica de un conjunto de células o de cualquier tejido en un organismo vivo.

Oclusión coronaria: Bloqueo completo del flujo sanguíneo a través de una de las arterias coronarias.

Onda: disturbio que se propaga rítmicamente de un punto a otro.

Perfusión coronaria: flujo de sangre que llega a través de las coronarias.

Periodo de eyección: volumen sistólico dividido por el volumen del ventrículo al final de la diástole.

Periodo refractario: Tiempo en el que la membrana celular permanece despolarizada, es decir, no reacciona a un segundo estímulo.

Potencial de acción: cambios del potencial de membrana que se propagan a lo largo de la superficie de células excitables.

Potencial de equilibrio: Diferencia de potencial eléctrico en la membrana celular que equilibra el gradiente de concentración de un ión.

Potencial de membrana: diferencia de potencial a ambos lados de una membrana que separa dos soluciones de diferente concentración de iones, como la membrana celular que separa el interior y el exterior de una célula.

Potencial diastólico máximo negativo: grado mayor de potencial negativo transmembrana que alcanza una célula durante la diástole.

Potencial umbral: estímulo con magnitud suficiente para que se excite la célula, por lo que desencadena un potencial de acción.

Proteína Gi: moléculas intracelulares transductoras de señales que frenan la acción catalítica del efector.

Proteína Gs: moléculas intracelulares transductoras de señales que ejercen un efecto fisiológico.

Receptor adrenérgico: son una clase de receptores asociados a la proteína G, los cuales son activados por las catecolaminas adrenalina y noradrenalina.

Receptor colinérgico: proteína integral de membrana que responde a la unión del neurotransmisor acetilcolina.

Receptor de ryanodina: son canales de cationes de alta conductancia que liberan Ca^{2+} de las reservas intracelulares.

Receptor muscarínico: Son receptores con afinidad con la muscarina, forman parte de la familia de receptores acoplados a proteínas G y actúan por medio de segundos mensajeros.

Repolarización: es un proceso químico mediante el cual una célula cambia su potencial eléctrico, normalmente se da la recuperación de la carga iónica natural por parte de una célula, mediante el intercambio de iones a través de canales iónicos.

Revascularización: restauración de la perfusión a una parte del cuerpo u órgano que ha sufrido isquemia.

Ritmo cardíaco: es el número de veces que el corazón late por minuto.

Segmento: fragmento de la recta que está comprendido entre dos puntos, llamados puntos extremos o finales.

Seno coronario: Conducto venoso situado en el surco auriculoventricular posterior, encargado de recoger la sangre venosa del corazón y verterla en la aurícula derecha.

Sincitio: Célula multinucleada debido a la fusión de varias células.

Síndrome coronario agudo: Es un término que se usa para un grupo de afecciones que repentinamente detienen o reducen de manera considerable el flujo de sangre al músculo cardíaco.

Sístole: proceso que consiste en la contracción del tejido muscular cardíaco.

Taquicardia: término médico para una frecuencia cardíaca de más de 100 latidos por minuto.

Tasa de letalidad: Proporción de personas que mueren por una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados.

Tasa de mortalidad: Proporción de defunciones registradas, con respecto a la cantidad de individuos total que habita en una población, ciudad o país; en un año.

Trombosis: Formación de un coágulo en un vaso sanguíneo (arteria o vena), que impide el flujo de la sangre hacia los tejidos.

Volumen sistólico: Volumen de sangre mínimo en los ventrículos que queda al final de la contracción ventricular.

ABREVIATURAS

ACh: Acetilcolina

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

ATP: Adenosín trifosfato

AV: Auriculoventricular

AVISA: Años de vida saludable perdidos

DAG: Diacilglicerol

DM: Diabetes mellitus

DL: Dislipidemia

EC: Enfermedad coronaria

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedades cardiovasculares

FC: Frecuencia cardiaca

Fl: Fosfolambàn

Gi: Proteína G inhibitoria

Gs: Proteína G estimulante

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMcEST: Infarto al Miocardio Agudo con Elevación del Segmento ST

IAMsEST: Infarto al Miocardio Agudo sin Elevación del Segmento ST

$I_{Ca,L}$: Corriente lenta prolongada de Ca^{2+}

I_f : corriente funny o del marcapasos

I_{K1} : corriente del canal de entrada rectificador de potasio

I_{KATP} : corriente de potasio sensible a ATP

I_{kr} : Corrientes de rectificación tardía de potasio rápido

I_{kto} : Corriente transitoria de salida de potasio

I_{Na} : Corriente de Sodio

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IP₃: Inositol 1,4,5-trifosfato

K_{ATP} : Canales de potasio sensibles a ATP

NA: Noradrenalina

NO: Óxido Nítrico

OCDE: *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos*

OMENT: *Observatorio Mexicano de Enfermedades No Transmisibles*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: Potencial de Acción

PDM: Potencial diastólico máximo negativo

PKA: Proteína Cinasa A

PKC: Proteína Cinasa C

PLC: Fosfolipasa C

PU: Potencial umbral

RS: Retículo sarcoplásmico

SA: Sinoauricular

SCA: Síndrome Coronaria Agudo

SERCA: ATPasa de Ca²⁺ del Retículo Sarcoendoplásmico

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

TnC: Troponina C

RESUMEN

El infarto agudo de miocardio (IAM) se acompaña en la mayoría de las ocasiones por arritmias cardíacas letales, a pesar de que la incidencia de arritmias postinfarto es mayor en el sexo masculino, la mortalidad por dicha enfermedad es mayor en las mujeres a nivel mundial. Este estudio se enfocó en la relación que tiene la mayor mortalidad por IAM en el sexo femenino con un diagnóstico erróneo derivado del electrocardiograma por las discrepancias electrofisiológicas existentes entre ambos sexos.

Por lo que el objetivo fue comparar electrocardiogramas realizados durante diez minutos en ratas Wistar hembras y machos, antes y después de un infarto con un sistema de 3 electrodos y el equipo BIOPAC System. Se analizaron los parámetros electrocardiográficos en 13 machos y 10 hembras, el infarto fue provocado efectuando una oclusión en la arteria coronaria anterior izquierda y los parámetros analizados fueron las amplitudes de las ondas Q, R, S, T, segmentos PR, ST, TP, intervalo PR, QT, punto J, complejo QRS, ritmo cardíaco, frecuencia cardíaca e incidencia de arritmias.

Se encontraron diferencias electrocardiográficas entre hembras y machos en condiciones fisiopatológicas en los parámetros de ritmo cardíaco, frecuencia cardíaca, amplitud R, amplitud T y punto J, mientras que en condiciones normales no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados entre ambos sexos.

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo al miocardio (IAM) es una enfermedad isquémica del corazón que consiste en la muerte del tejido cardíaco por la inexistente llegada de oxígeno y nutrientes a una zona específica del corazón debido a la obstrucción de una arteria coronaria originada por diversas causas.

Los síndromes coronarios agudos pueden provocar arritmias durante la oclusión coronaria, la reperfusión, la evolución de infarto de miocardio, o de la recuperación después del infarto (Betts & Kadish , 2005). La arritmia se define como cualquier anomalía en el ritmo cardíaco normal (Crispi & Martínez, 2017), y es consecuencia de la alteración en la electrofisiología del corazón.

En la etapa temprana del IAM son comunes las arritmias ventriculares, su incidencia varía entre el 2% y el 20% y son la principal causa de muerte en esta patología (Rautaharju, 2015). En un estudio realizado en México, la tercera causa de muerte en la fase aguda fueron los trastornos del ritmo (arritmias ventriculares y el bloqueo AV) que causaron 15 a 20% del total de las muertes (Gutiérrez et al., 2017).

A pesar de que existen estudios que revelan que existe un mayor riesgo de arritmias postinfarto en hombres que en mujeres (Regitz-Zagrosek & Kararigas, 2017), otros estudios en México con información recopilada de la base de datos de egresos hospitalarios de la Secretaría de Salud muestran un mayor porcentaje de fallecimientos hospitalarios en mujeres que en hombres, siendo consistentemente mayor en todos los rangos de edad (Secretaría de Salud, 2017).

En el año 2015, la tasa de mortalidad hospitalaria por IAM en mujeres fue de 34.5% en contraste con la de los hombres que fue de 20.1% (Secretaría de Salud, 2017). Los datos proporcionados por la Secretaría de Salud manifiestan una mayor tasa de mortalidad en hombres que en mujeres, pero esto es revertido en cuanto a la tasa de letalidad, esto significa un mayor riesgo de muerte por IAM en mujeres, lo que destaca importancia de considerar la estructura de casos y muertes por sexo. Existe poca información a nivel nacional y mundial sobre esta discrepancia, diferentes artículos atribuyen este hecho a diversas causas como la escasa investigación de IAM en mujeres por desigualdad de géneros, la sintomatología atípica presentada en las mismas, diferencias fisiológicas entre sexos, entre otras causas, por lo que en el presente trabajo se pretende hallar las diferencias que pueden existir en un electrocardiograma después de la inducción de un IAM por medio de la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda en ratas Wistar de ambos sexos.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. Incidencia a nivel nacional y mundial de infarto agudo al miocardio en función del género

1.1. Antecedentes históricos a nivel mundial

Se ha relatado en diversos artículos y publicaciones la relevancia que tienen las enfermedades cardiovasculares (ECV). De los 56.9 millones de muertes en todo el mundo, las enfermedades cardíacas isquémicas y los accidentes cerebrovasculares son los principales asesinos y representaron 15.2 millones de muertes combinadas en 2016 (FIGURA 1). Estas enfermedades han seguido siendo las principales causas de muerte a nivel mundial en los últimos 15 años (World Health Organization, 2018).

TOP 10 GLOBAL DE CAUSAS DE MUERTE, 2016.

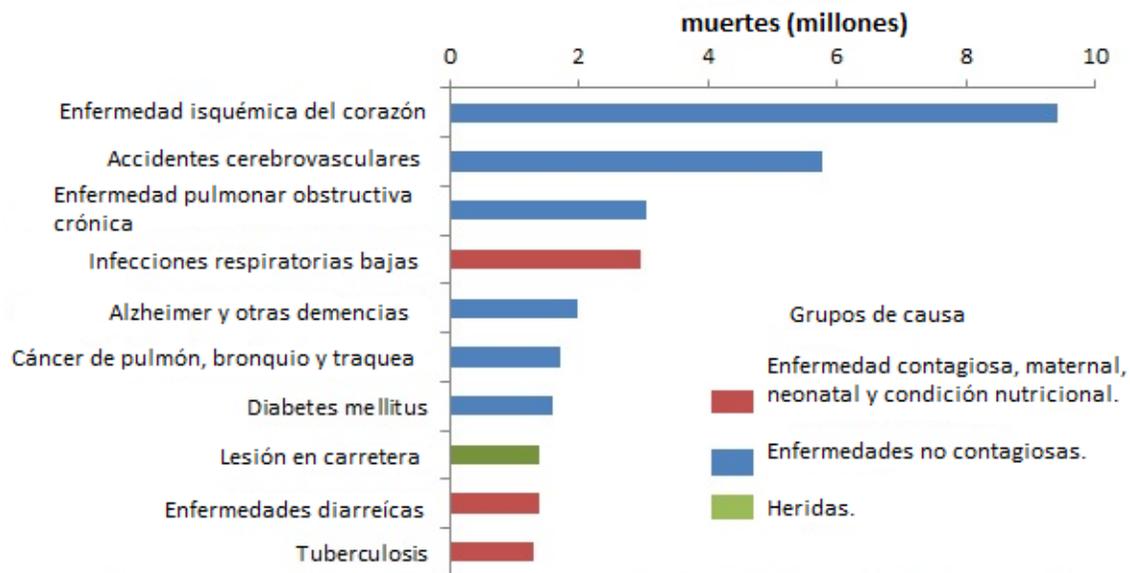


FIGURA 1. ESTIMACIÓN GLOBAL DE ENFERMEDADES 2016

World Health Organization. (2018). Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. [Imagen]. Recuperado el 02 de diciembre del 2019 de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Gráfica del número de muertes a nivel mundial en relación con las 10 principales enfermedades, donde las enfermedades isquémicas del corazón ocupan el primer lugar.

Se destaca que, en Europa, las ECV representan el 43% de las muertes en hombres y el 55% en mujeres. Cuando se consideran los diferentes componentes de las ECV (FIGURA 2), la enfermedad coronaria (EC) representa el 21% de las muertes en hombres y el 23% en mujeres (Stramba et al., 2006). En los Estados Unidos de América se producen cada año 1.5 millones de IAM, lo que representa alrededor del 30% aproximadamente de la mortalidad. En Alemania mueren cada año 113 mil personas por IAM y en España las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte para los dos sexos y para todas las edades. En Cuba esta constituye la primera causa de muerte, siendo responsable de casi el 25% de la tasa de mortalidad del país, o lo que es lo mismo, uno de cada cuatro fallecidos muere por IAM (González, 2008).

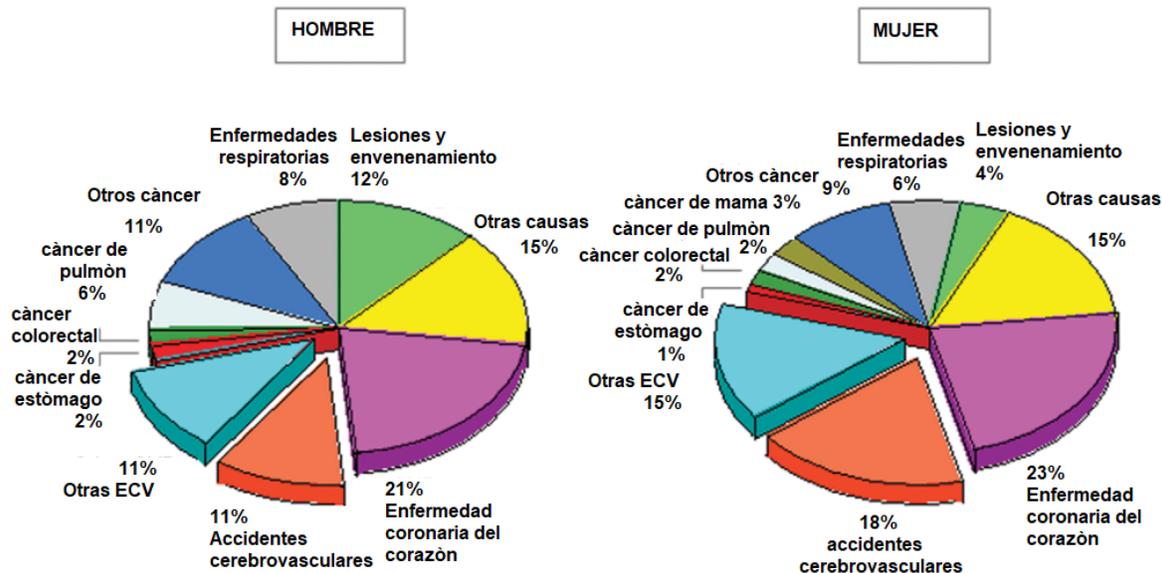


FIGURA 2. CAUSAS DE MUERTE POR GÉNERO EN PAÍSES EUROPEOS

Stramba, M. et al.. (2006). [Imagen]. Causes of Death by Gender in the European Countries. Recuperado el 02 de diciembre del 2019 de: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/27/8/994/438962>

Ambas gráficas representan el porcentaje de muertes en Europa derivadas de cada enfermedad, de lado izquierdo se encuentra el sexo masculino y el lado derecho el sexo femenino. La enfermedad coronaria se ilustra de color morado y tiene un mayor porcentaje en mujeres que en hombres.

El origen de la actual epidemia de enfermedades cardiovasculares se remonta al momento de la industrialización en el siglo XVIII. Los tres factores responsables en gran medida de este hecho fueron un aumento en el consumo de los productos derivados del tabaco, una disminución de la actividad física, y la adopción de una alimentación rica en grasa, calorías y colesterol. Esta corriente creciente de la enfermedad cardiovascular continuó hasta bien entrado el siglo XX, pero comenzó a retroceder cuando los datos del estudio de Framingham identificaron numerosos factores de riesgo modificables en la enfermedad cardiovascular, como son el tabaquismo, la hipertensión y la hipercolesterolemia (Topol, 2008).

El número de fallecimientos por 100 000 habitantes atribuibles a la enfermedad cardiovascular alcanzó un máximo en el mundo occidental de 1964 a 1965 y desde entonces se ha producido una disminución gradual de las tasas de mortalidad, sin embargo, no se ha ganado la guerra y la disminución en la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular se enlenteció en la década de 1990. Las tasas de mortalidad en mujeres por enfermedad cardiovascular sobrepasan las tasas de mortalidad en hombres en 1984 y han mostrado un menor declive hasta el año 2010 pero un aumento en los últimos años. (FIGURA 3) (Virani, et al., 2021).

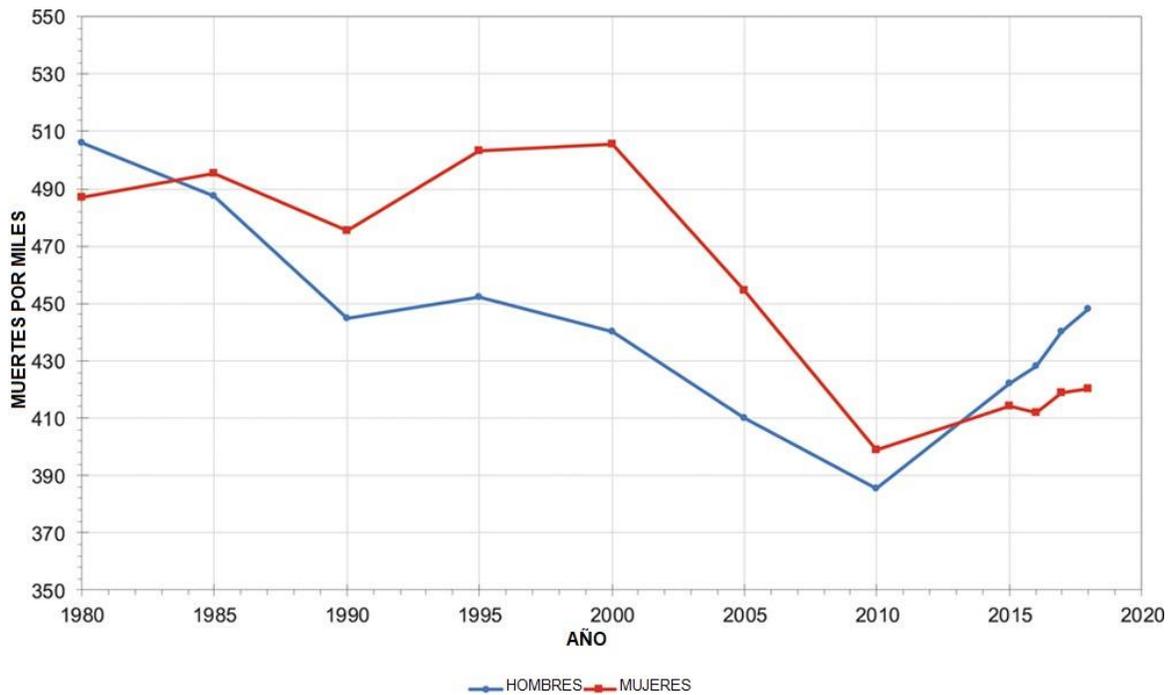


FIGURA 3. TENDENCIAS DE MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV) PARA HOMBRES Y MUJERES DE EE. UU., 1980 A 20

Virani, S. et al.. (2021). Tendencias de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) para hombres y mujeres de EE. UU., 1980 a 2018. [Imagen]. Recuperado el 01 de julio del 2021 de: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>

En la gráfica el eje de las ordenadas representa las muertes por miles por ECV y el eje de las abscisas el tiempo en años, el trazo rojo refiere al sexo femenino y el trazo azul al sexo masculino. A través de los años a disminuido la cantidad de muerte en ambos sexos, sin embargo, ha sido mayor la cantidad en el sexo femenino a través de los años.

Por razones desconocidas, la mortalidad aguda en los primeros días después del infarto de miocardio es mayor en mujeres más jóvenes que en hombres de la misma edad. La ruptura cardíaca en el infarto agudo de miocardio se ha informado con mayor frecuencia en mujeres que en hombres en estudios de los Estados Unidos, Europa y Japón. Estos estudios han sugerido que las mujeres tienen una tasa de mortalidad más alta que los hombres, incluso cuando están controladas por edad, y mueren con menos frecuencia por arritmia, pero más a menudo por ruptura cardíaca, independientemente de si se usa o no una terapia trombolítica. En contraste, la muerte súbita isquémica por arritmia ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. De hecho, se ha demostrado que el estrógeno atenúa la aparición de arritmias inducidas por isquemia / reperfusión a través de la modulación de los canales de potasio activados por NO y Ca^{2+} . Las mujeres también tienen más rehospitalización por síndrome coronario agudo después del infarto de miocardio que los hombres. En algunos, pero no en todos los estudios, una tasa de mortalidad intrahospitalaria total más alta después de un infarto de miocardio en mujeres que en hombres se consideró en función de las diferencias de edad y comorbilidades (Regitz & Kararigas, 2017).

Aunque la enfermedad aterosclerótica obstructiva de las arterias coronarias epicárdicas sigue siendo la causa básica de infarto agudo de miocardio (IAM) en ambos sexos, las características de la placa difieren para las mujeres y los datos recientes han sugerido un papel más importante de la enfermedad microvascular en la fisiopatología de los eventos coronarios entre las mujeres. A pesar de ser mayores y tener una mayor carga de factores de riesgo y una mayor carga de síntomas de angina y la consecuente morbilidad y mortalidad, las mujeres tienen, paradójicamente, una enfermedad

obstructiva menos grave de sus arterias coronarias epicárdicas en la angiografía electiva que los hombres. Múltiples estudios han demostrado que las mujeres con los síndromes coronarios agudos (SCA) tienen menos probabilidades de ser tratados con terapias médicas dirigidas por las guías, menos probabilidades de someterse a cateterismo cardíaco y menos probabilidades de recibir reperfusión oportuna (Mehta et al., 2017).

Los posibles retrasos en la recepción de la terapia aguda pueden ser un factor que contribuye a resultados más pobres para las mujeres jóvenes. Las posibles explicaciones de la demora en el tratamiento y el uso de procedimientos de reperfusión temprana para las mujeres han incluido factores del paciente como la edad avanzada, la raza no blanca, la comorbilidad, la presencia de síntomas atípicos, la demora en la presentación y factores organizativos, como el momento de la presentación y el traslado desde otro hospital. La evidencia reciente sugiere que las mujeres jóvenes tienen más probabilidades de presentarse sin dolor en el pecho y es posible que su presentación atípica pueda conducir a un retraso en la búsqueda de tratamiento, lo que puede agravarse aún más por un retraso en el reconocimiento y diagnóstico del IAM por parte del personal prehospitalario y los médicos de urgencias. Esta cascada de demoras prehospitalarias y de urgencias puede provocar estrategias de reperfusión retrasadas, tiempo isquémico prolongado y malos resultados (D'Onofrio et al., 2015).

Muchas veces el retraso en el reconocimiento y diagnóstico del IAM se debe a una inadecuada interpretación del electrocardiograma (ECG) en las mujeres ya que en diversas ocasiones se presentan diferencias en el ECG y sumado con los síntomas atípicos provoca confusión y da como resultado falsos positivos o falsos negativos. Las diferencias relacionadas con el género en las características de repolarización ventricular electrocardiográfica, especialmente a edades jóvenes, podrían justificar una interpretación diferente del ECG de presentación en pacientes con IAM y podrían informar diferentes estrategias de manejo por género. Sin embargo, existen datos limitados con respecto a las diferencias relacionadas con el género en la presentación electrocardiográfica de IAM entre pacientes jóvenes. Un mejor conocimiento de estas diferencias, en su caso, podría ayudar a explicar los retrasos o las diferencias relacionadas con el género en el diagnóstico y finalmente, el peor pronóstico de las mujeres jóvenes y proporcionar información útil para mejorar su gestión (Barrabés et al., 2017).

1.2. Antecedentes históricos en México

En México se observó en la segunda mitad del siglo pasado un crecimiento en la mortalidad por cardiopatía isquémica. Si bien la mortalidad por cardiopatía isquémica en México en la década de 1970 era de las más bajas de la región, treinta años más tarde prácticamente se duplicó, sobrepasando la tasa observada en países como Argentina o Chile, cuyas tasas eran tres a cuatro veces mayores a la observada en México en 1970. En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la mayor institución de seguridad social en el país y que cubre a casi la mitad de la población mexicana, la cardiopatía isquémica es la segunda causa más importante de años de vida saludable perdidos (AVISA), tanto por la mortalidad prematura que genera, como por su contribución en años vividos con discapacidad (Escobedo et al., 2010).

Según el anuario de morbilidad en México presentado por la Dirección General de Epidemiología, del año 2003 al 2018 la incidencia de Isquemia Coronaria siempre ha sido superior en hombres que en mujeres. La tasa de morbilidad para los hombres ha ido en aumento a través del tiempo y ha tenido una lenta disminución en los últimos años, teniendo el menor número de casos en el año 2007 con una incidencia de 54.3 y un mayor número de casos en el 2009 donde la incidencia fue de 88.98, a partir de ahí se ha mantenido en un rango de 77 a 85 por 100 000 habitantes. En lo que se refiere a las mujeres la incidencia se mantiene de 47 a 73, su mayor número de casos también fue en el año 2007 con una tasa de morbilidad de 72.56 y fue disminuyendo gradualmente llegando a 52.62 en el 2017, sin embargo hubo un ligero aumento a 54.27 por 100 000 habitantes en el último año registrado que fue el 2018 FIGURA 4).

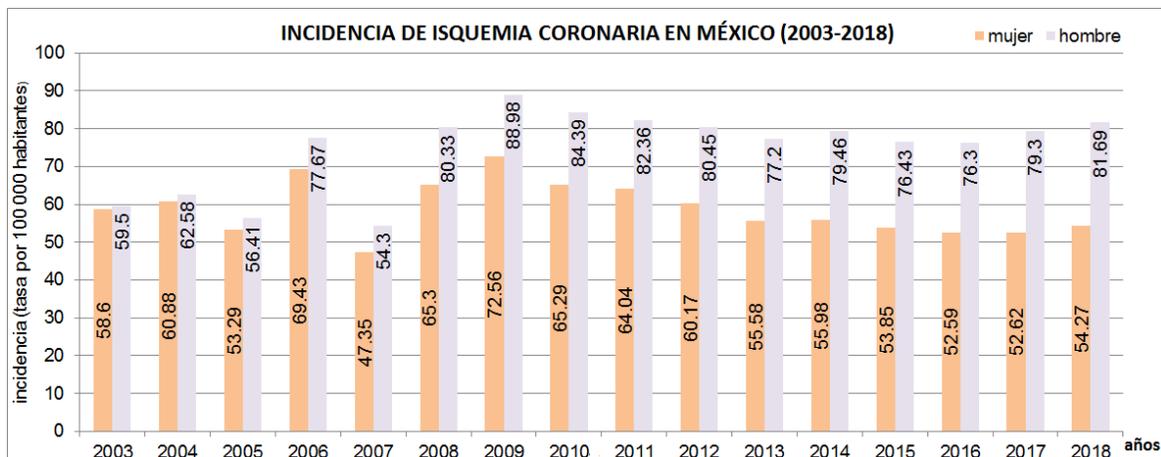


FIGURA 4. INCIDENCIA DE ISQUEMIA CORONARIA EN MÉXICO (2003-2018)

Secretaría de Salud, (2018).

En la gráfica el eje de las ordenadas indica la incidencia de isquemia coronaria en México por cada 100 000 habitantes y el eje de las abscisas el tiempo en años, las mujeres se encuentran de color naranja mientras que los hombres se encuentran de color azul.

Se ha reportado también que a partir de los 25 hasta los 44 años de edad, la incidencia de isquemia aumenta considerablemente en hombres y mujeres y luego disminuyen de los 45 a 49 años, volviendo a aumentar a partir de los 50 años, el grupo de edad con mayor número de casos es el de 65 años en adelante para ambos sexos en el periodo 2003-2018. La principal razón de este acontecimiento es que la edad es un reflejo de la acumulación progresiva de la aterosclerosis coronaria, que a su vez evidencia la exposición acumulativa a factores de riesgo aterogénicos tanto conocidos como desconocidos. En promedio, las personas de mayor edad tienen más aterosclerosis coronaria que los más jóvenes y una vez que la aterosclerosis se desarrolla, la placa coronaria se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de ECV clínica (Ruiz, 2018).

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) colocó en 2016 las ECV en primer lugar de mortalidad, con más de 175 mil muertes, es decir, una cada tres minutos, y las enfermedades isquémicas se refirieron como el principal motivo. Lo más preocupante es que la mortalidad por IAM en mayores de 45 años en nuestro país sigue siendo la más alta comparada con los demás países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE); su prevalencia en 2013 fue de 27.2% y tuvo un ligero incremento en 2015 a 28% en comparación con 7.9% y 7.5% del promedio, respectivamente. Además, se considera un indicador de la calidad de la atención en los países miembros de

esta organización y se relaciona con una alta prevalencia de los principales factores de riesgo asociados con los malos hábitos de vida, como sobrepeso, obesidad, inactividad física, abuso de alcohol y drogas, así como de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, entre los que destacan la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM) y la dislipidemia (DL). También se ha observado que en la población mexicana estas enfermedades crónicas se subdiagnostican y que existe poco apego a las metas de tratamiento por parte de los pacientes (Borrayo, 2018).

La OCDE reporta en su base de datos que en México existe un mayor número de muertes en hombres que en mujeres, en el año 2010 hubo 106.3 muertes por cada 100 000 mujeres y 152.8 muertes por cada 100 000 hombres. A partir de este año hasta el 2016 la cifra de muertes en ambos sexos ha aumentado gradualmente, teniendo 125.7 muertes por 100 000 mujeres y 180.7 muertes por 100 000 hombres en el 2016 que es el último año referido en esta base de datos.

La mortalidad por cardiopatía isquémica tiene un claro efecto de edad. Los hombres de 45 a 64 años tienen una mortalidad diez veces mayor en comparación con el grupo de 20 a 44 años. En las mujeres es quince veces mayor la diferencia entre ambos grupos. A su vez los hombres de 65 años y más tienen una mortalidad cinco veces mayor que aquellos de 45 a 64 años, diferencia que en las mujeres es de nueve a diez veces mayor. La mortalidad es mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, el comportamiento es diferencial por grupo de edad (Escobedo et al., 2010).

En 2015, se registraron 3 897 egresos hospitalarios por IAM de hombres contra 1 986 de mujeres, mientras que 784 hombres y 685 mujeres fallecieron (Secretaria de Salud, 2017), lo cual puede interpretarse como una mayor tasa de mortalidad hospitalaria en mujeres que en hombres por IAM (FIGURA 5).

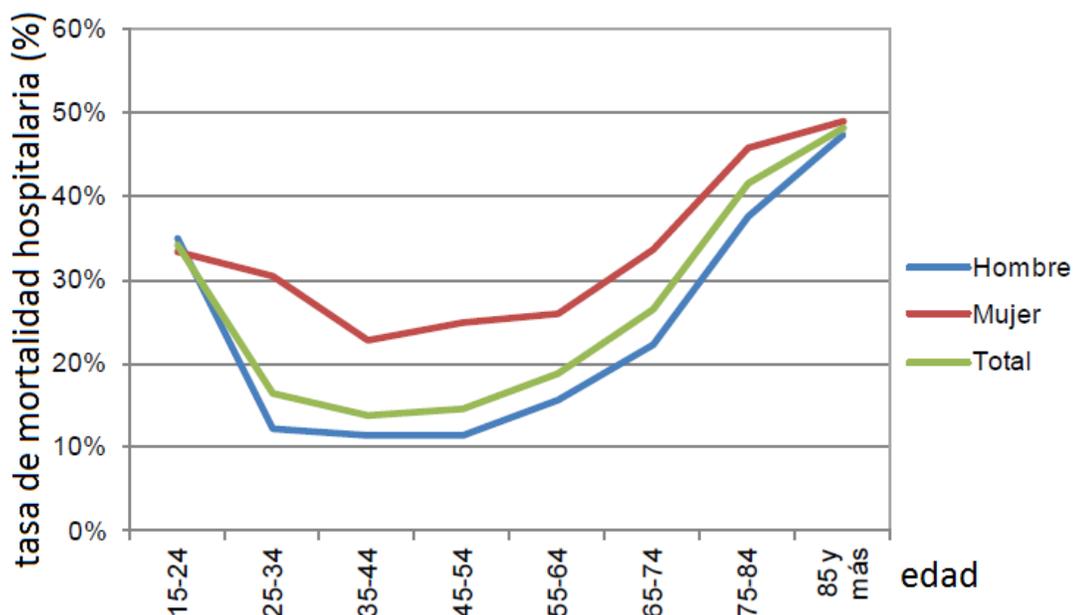


FIGURA 5. TASA DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA POR RANGOS DE EDAD Y SEXO, 2015

La atención del infarto agudo al miocardio en México, (2017). Tasa de la mortalidad hospitalaria por rangos de edad y sexo. [Imagen]. Recuperado el 10 de Septiembre de 2019, de http://calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/atencion_infarto_agudo_miocardio_enMexico.pdf

En la gráfica el eje de las ordenadas indica el porcentaje de mortalidad hospitalaria por infarto al miocardio en México en el año 2017 y el eje de las abscisas los rangos de edad, los hombres se representan en color azul, las mujeres en rojo y el total en verde.

1.3. Incidencia actual en México

En el Panorama Epidemiológico, el Observatorio mexicano de enfermedades no transmisibles (OMENT) reporta que en nuestro país las enfermedades cardiovasculares constituyeron la principal causa de muerte, con un total de 141,619 (20.1%) defunciones. Igualmente, por sexo, tanto para hombres como para mujeres constituyeron la principal causa de muerte con un total de 75,256 y 66,337, respectivamente.

De acuerdo con la OMS, la enfermedad isquémica del corazón constituye la principal causa de muerte prematura por enfermedades cardiovasculares para ambos sexos en nuestro país, con el 58% para hombres y 42% para mujeres (OMENT, 2018). Las formas de presentación de la cardiopatía isquémica incluyen: isquemia silente, angina de pecho estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita (Gutiérrez et al., 2017).

Durante los últimos años, la enfermedad isquémica del corazón se ha incrementado; pasando de los 58,062 casos reportados en 2010, a los 61,966 casos en 2018, cifra que representó un incremento del 6.72% (OMENT, 2018).

Aunque las ECV son más frecuentes en hombres que en mujeres y la presentación de estos eventos se retrasa en estas últimas entre 7 y 10 años, recientemente estas diferencias tienden a igualarse: la anterior relación entre hombres y mujeres de 1:4 ahora es de 1:3 y la aparición de la enfermedad cardiovascular ya ocurre entre 5 y 7 años, en lugar de 10, lo cual está influido por el desarrollo económico y social de los países. La prevalencia de factores de riesgo como hipertensión, DM y obesidad es más alta en mujeres que en hombres conforme se incrementa la edad, lo que impacta en la disfunción endotelial y la predisposición a trombosis (Borrayo, 2018).

CAPÍTULO 2. Anatomía y Fisiología del Aparato Cardiovascular

2.1. Generalidades

Para que el organismo humano funcione de manera adecuada y se mantenga en homeostasis es indispensable la existencia de un aparato que interfiera en el aporte de nutrientes, oxígeno y los requerimientos necesarios para cada órgano, de lo cual se encarga el aparato cardiovascular.

El aparato cardiovascular (cardio = corazón; vascular = sangre o vasos sanguíneos) consiste en tres componentes relacionados: la sangre, el corazón y los vasos sanguíneos (Tortora & Derrickson, 2018). El corazón es el órgano que expulsa con fuerza suficiente la sangre que transcurre por los vasos sanguíneos, esta sangre contiene los componentes y metabolitos que van a nutrir a cada célula del organismo, además por este medio también se eliminan productos de desecho. Cada constituyente del aparato cardiovascular se encuentra integrado por otros elementos con funciones específicas, cualquier anomalía en alguno de estos elementos conlleva a ciertas patologías.

La sangre tiene dos componentes: 1) el plasma, una matriz líquida extracelular acuosa que contiene sustancias disueltas, y 2) los elementos formes, que son células y fragmentos celulares (Tortora & Derrickson, 2018). La transferencia eficiente de sustancias entre las células y el plasma se efectúa gracias a redes densas de capilares que oponen resistencia mínima al intercambio de sustancias a través de sus paredes y también cuentan con distancias cortas para difusión, entre los

200 y 250 g. Este peso aumenta con la talla y con la capacidad torácica. El volumen depende del trabajo muscular y de los esfuerzos físicos a los que el individuo está sometido; el esfuerzo produce un aumento de su volumen debido a la hipertrofia del miocardio. El volumen del corazón aumenta durante el embarazo y disminuye después del parto (Latarjet & Ruiz, 2008).

El corazón es un órgano muscular hueco y tiene aproximadamente la forma de una bola plana, en él podemos diferenciar los siguientes elementos topográficos: una base orientada hacia la derecha, arriba y dorsal con los vasos entrantes y salientes, un vértice orientado hacia la izquierda, abajo y ventral y, tres superficies cuya designación se determina, en parte, en función de las paredes torácicas con las que colinda. La superficie anterior (cara esternocostal) tiene una orientación hacia la cara posterior del esternón y las costillas (ventral), la superficie posterior (cara posterior) tiene orientación hacia el mediastino posterior o dorsal y la superficie interior (cara diafragmática) tiene orientación hacia el diafragma o caudal (Schünke et al., 2006).

Consta de cuatro cavidades, dos posterosuperiores, las aurículas o atrios, derecha e izquierda y dos anteroinferiores, los ventrículos derecho e izquierdo (FIGURA 7). Cada aurícula comunica con el ventrículo del mismo lado a través del orificio auriculoventricular, ocupado por un sistema valvular. Las aurículas forman la base del corazón. Sus paredes son delgadas y elásticas, su interior es liso salvo en algunas zonas que presentan pequeñas columnas musculares llamadas músculos pectíneos. El tabique interauricular separa ambas aurículas, se sitúa oblicuamente, de modo que la aurícula derecha ocupa una posición más anterior que la aurícula izquierda. Los ventrículos se sitúan delante de las aurículas, tienen forma piramidal con el vértice orientado hacia la punta del corazón. Sus paredes son más gruesas que las de las aurículas y en su cara interna presentan salientes musculares denominados trabéculas carnosas. Los músculos papilares son trabéculas de forma cónica en cuyo vértice se fijan pequeñas cuerdas tendinosas de las válvulas auriculoventriculares. El tabique interventricular separa ambos ventrículos. En un corte transversal su cara izquierda es cóncava y completa la forma circular del ventrículo izquierdo, mientras su cara derecha convexa determina la forma de medialuna del ventrículo derecho. La parte superior del tabique, porción membranosa, está formada por tejido conjuntivo; la parte inferior, porción muscular, es músculo cardíaco, representa las nueve décimas partes del tabique y su espesor aumenta de arriba hacia abajo. La porción membranosa del tabique no es totalmente interventricular, su parte más alta se encuentra entre el ventrículo izquierdo y la aurícula derecha (Tresguerres et al., 2009).

Los grandes vasos se encuentran directamente relacionados con las cavidades del corazón. La arteria pulmonar recibe el nombre de arteria por su función, pues lleva sangre desde el corazón a la periferia (pulmones), pero la sangre que conduce es sangre venosa, que parte del ventrículo derecho, lugar en el que nace la arteria. La arteria aorta se origina en el ventrículo izquierdo, describiendo un arco de concavidad inferior (Netter, 2013). La vena cava superior se origina de la confluencia de las dos venas braquiocefálicas, desemboca desde craneal en la aurícula derecha. La vena cava inferior tiene un trayecto muy corto en el tórax; inmediatamente después de atravesar el diafragma, atraviesa el pericardio y entra por debajo en la aurícula derecha (Schünke et al., 2006). Y el seno coronario localizado en el surco auriculoventricular

posterior también desemboca en la aurícula derecha. Las cuatro venas pulmonares desembocan de la cara posterior de la aurícula izquierda, dos procedentes de cada pulmón (Tresguerres et al., 2009).

Las válvulas cardíacas se sitúan en los orificios auriculoventriculares y arteriales de la base de los ventrículos. Sólo permiten el flujo de sangre en una dirección. Se diferencian: Dos válvulas auriculoventriculares, la izquierda llamada bicúspide o mitral y la derecha o tricúspide y ambas constan de un anillo fibroso, valvas, cuerdas tendinosas y músculos papilares. Dos válvulas arteriales o semilunares, situadas en los orificios de salida de los ventrículos, la válvula aórtica y la válvula del tronco pulmonar y están formadas por tres pliegues membranosos con forma de bolsa, denominados valvas semilunares (Tresguerres et al., 2009).

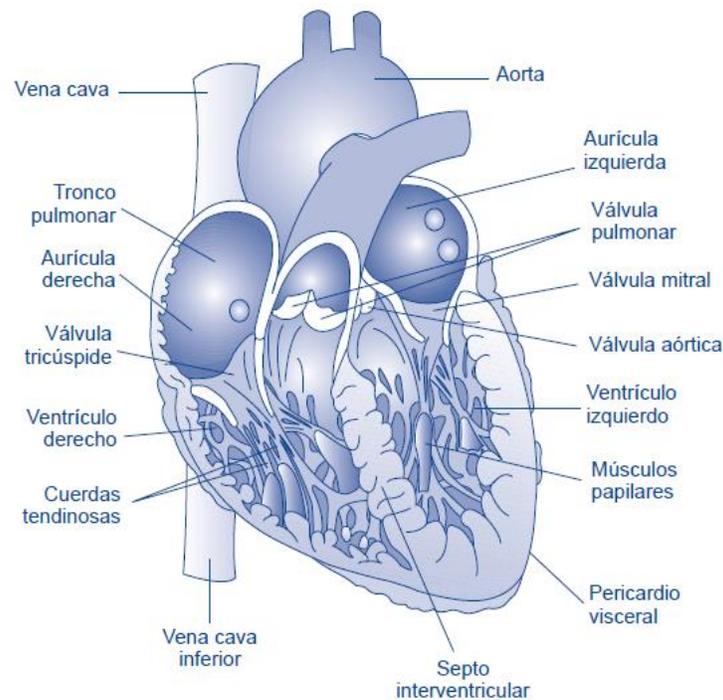


FIGURA 7. ESTRUCTURA INTERNA CARDIACA

Tresguerres, J. et al. (2009). Cavidades cardíacas. [Imagen].

Corte transversal del corazón donde se pueden apreciar sus cuatro cavidades: la aurícula izquierda y derecha en la parte superior, y los ventrículos izquierdo y derecho en la parte inferior.

Como órgano responsable del bombeo y que se encuentra permanentemente en acción, el corazón requiere un gran aporte de oxígeno. El suministro de oxígeno se realiza gracias al aporte sanguíneo que llega de los propios vasos del corazón, con un importante sistema capilar, las arterias coronarias derecha e izquierda. La arteria coronaria izquierda, normalmente un poco más grande, se divide en: rama circunfleja que discurre por el surco coronario izquierdo, rodeando el corazón para dirigirse a la pared cardíaca posterior, y rama interventricular anterior que discurre por el surco interventricular anterior hacia el vértice del corazón (FIGURA 8). Ambas ramas dan a su vez más pequeñas. La arteria coronaria derecha, normalmente más pequeña, discurre por el surco coronario derecho rodeando el corazón hacia la pared cardíaca posterior para formar allí la rama interventricular posterior, también da numerosas ramas (Schünke et al., 2006). El tabique del corazón recibe ramas de ambas coronarias (Tresguerres et al., 2009). Las venas cardíacas discurren

en su mayoría en conjunto con las arterias coronarias como venas cardíacas mayor, media y menor, donde se juntan en el seno coronario (Schünke et al., 2006).

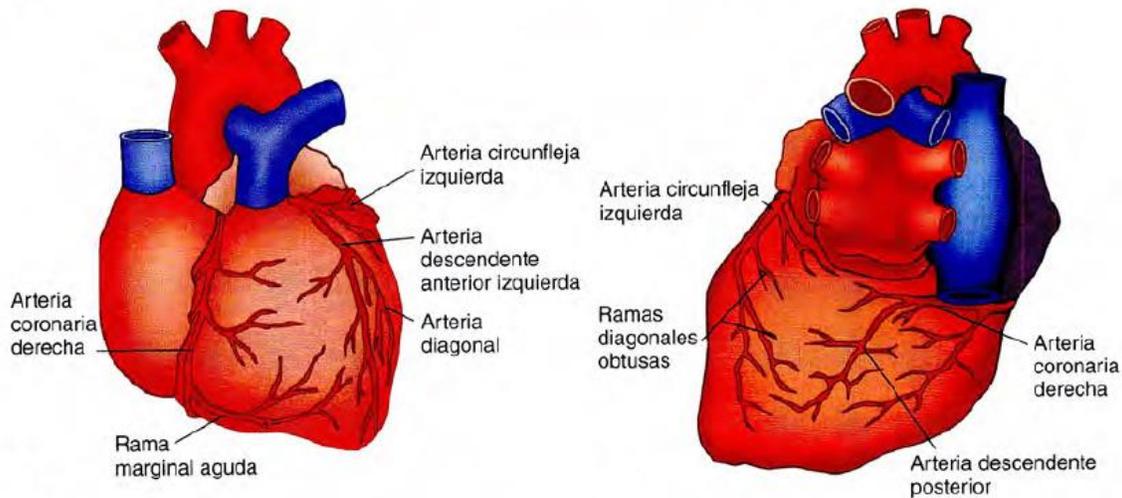


FIGURA 8. ANATOMÍA DE LAS ARTERIAS CORONARIA

Lilly, L. (2016). Anatomía de las arterias coronarias. [Imagen].

En el lado izquierdo se observa la parte anterior del corazón donde se manifiesta las arterias coronarias correspondientes a esta y sus ramas principales, mientras que la figura de lado derecho se observa la parte posterior del corazón donde pueden visualizarse las arterias pertenecientes a ese lado, se aprecian los segmentos terminales de las arterias coronaria derecha y circunfleja, así como sus ramas.

La organización estructural de la pared del corazón es continua en las aurículas y los ventrículos. La pared cardíaca está compuesta de tres capas (FIGURA 9). De afuera hacia adentro son las siguientes:

- El epicardio, que es también conocido como capa visceral de la serosa pericárdica, se adhiere a la superficie externa del corazón. Se compone de una sola capa de células mesoteliales, así como de tejido conjuntivo y adiposo subyacente. Los vasos sanguíneos y los nervios que irrigan e inervan el corazón transcurren en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo que protege el corazón en la cavidad pericárdica.
- Miocardio, que está formado por músculo cardíaco, el componente principal del corazón. El miocardio de las aurículas es sustancialmente más delgado que el de los ventrículos.
- Endocardio, que consiste de una capa interna de endotelio y tejido conjuntivo subendotelial, una capa media de tejido conjuntivo y células de músculo liso y una capa más profunda de tejido conjuntivo, que también se llama capa subendocárdica. Esta última es continua con el tejido conjuntivo del miocardio (Ross & Pawlina, 2016).

El tabique interventricular contiene músculo cardíaco excepto en su porción membranosa. Ambas superficies del tabique están tapizadas por endocardio. El tabique interauricular es mucho más delgado que el anterior. Excepto en ciertas regiones localizadas que contienen tejido fibroso, este tabique posee una capa central de músculo cardíaco y un revestimiento de endocardio frente a cada cavidad atrial (Ross & Pawlina, 2016).

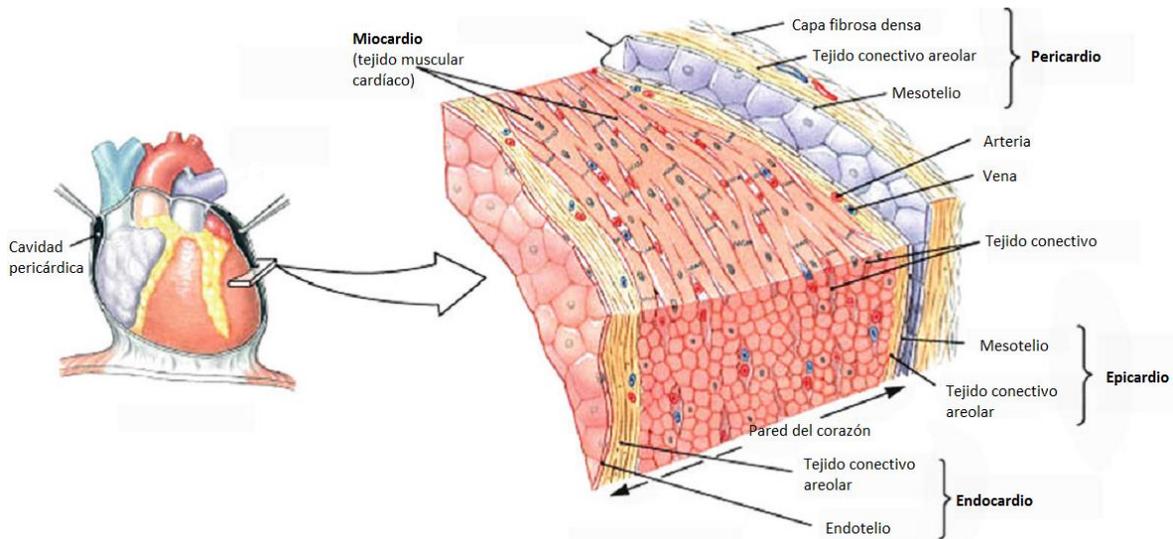


FIGURA 9. ANATOMÍA INTERNA DEL CORAZÓN

laizzo, P. (2015). Internal anatomy of the heart. [Imagen].

Ampliación del tejido cardíaco donde se pueden visualizar sus diferentes capas, desde la más interna llamada endocardio, continuando con el miocardio, seguida del epicardio que finalmente se encuentra recubierta con la capa más externa llamada pericardio.

2.3. Fisiología del corazón

El corazón cumple con su función de bombeo constante y permanente mediante un ciclo cardíaco que consiste en dos operaciones, una conocida como sístole que se refiere a la contracción muscular y otra llamada diástole que hace referencia a la relajación del músculo. Es importante mencionar que ambas aurículas se contraen al mismo tiempo, lo mismo sucede con los ventrículos (Dalley & Agur, 2019). De manera didáctica este ciclo se divide en cinco fases. Una de ellas es el “llenado ventricular” el cual comienza cuando la sangre entra por las venas hacia las aurículas y estas comienzan a distenderse, las válvulas auriculoventriculares se abren y por efecto de gravedad la sangre comienza a pasar a los ventrículos de forma pasiva hasta llenar un 70% de estos, las válvulas sigmoideas permanecen cerradas para evitar fuga de sangre fuera de los ventrículos. Inmediatamente continúa la “sístole auricular” que como su nombre lo indica en esta fase se contraen las aurículas y la sangre contenida pasa a los ventrículos llenando el 30% faltante y de esta manera se completa el llenado ventricular. A esta fase le sigue la “contracción isovolumétrica” donde las aurículas siguen contraídas, las válvulas auriculoventriculares se cierran para evitar el reflujó de sangre hacia las aurículas ya que los ventrículos comienzan a contraerse, esto no provoca la pérdida de volumen porque las válvulas sigmoideas siguen cerradas pero debido a la presión que se comienza a ejercer por la contracción ventricular, esta presión se vuelve mayor que la presión que ejercen las arterias provocando en la siguiente fase conocida como “periodo de eyección” la apertura de las válvulas sigmoideas, y al contraerse en su totalidad los ventrículos se expulsa la sangre hacia las arterias, exactamente 70 mL por latido lo que se conoce como *volumen sistólico*, dejando un 50% de sangre dentro de los ventrículos. Por último se encuentra la “relajación isovolumétrica” donde comienza a relajarse el músculo de las aurículas y los ventrículos sin ganar ni perder sangre debido a que las válvulas sigmoideas se cierran por la presión mayor ejercida por las arterias sobre la presión ventricular (Aaronson et al., 2001), después de esta fase continúa nuevamente el llenado ventricular, repitiéndose así el ciclo cardíaco (FIGURA 10).

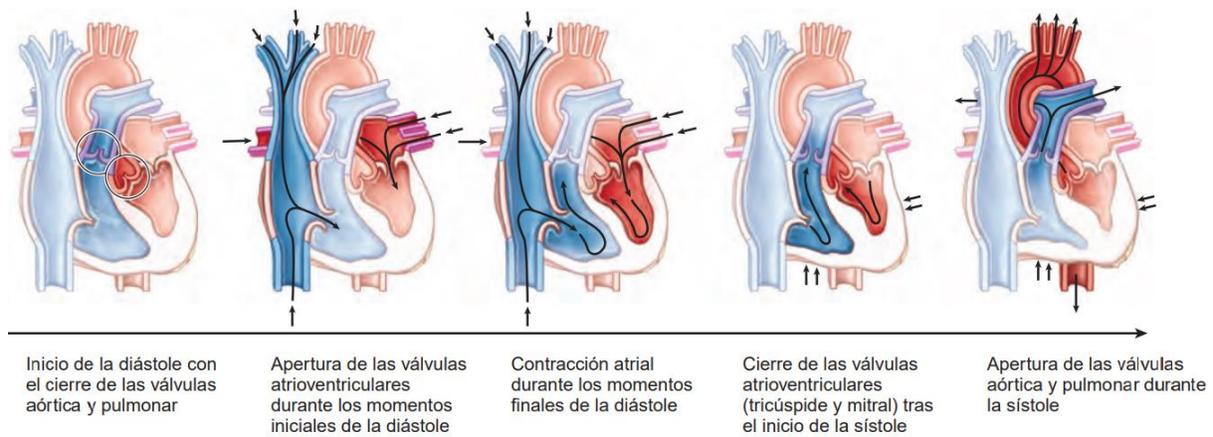


FIGURA 10. CICLO CARDÍACO

Agur, A. et al. (2019). Ciclo cardíaco. [Imagen]

Representación de cada paso en el proceso del ciclo cardíaco, iniciando de izquierda a derecha con la diástole.

2.4 ELECTROFISIOLOGÍA

2.4.1. Sistema de conducción eléctrica del corazón

El latido cardíaco se origina en un sistema de conducción cardíaca especializado y se propaga a través de este sistema a todas las partes del miocardio. Las estructuras que constituyen el sistema de conducción son el nodo sinoauricular (nodo SA); las vías auriculares internodales; el nodo auriculoventricular (nodo AV); el haz de His y sus ramas, y el sistema de Purkinje (FIGURA 11). Las diversas partes del sistema de conducción y en condiciones normales, algunas partes del miocardio son capaces de producir descargas espontáneas. Sin embargo, el nodo sinoauricular descarga con mayor frecuencia y la despolarización se dispersa a partir de él a otros sitios antes que estos tengan descargas espontáneas. Por tanto, el nodo SA es el marcapasos cardíaco normal, su frecuencia de descarga establece la frecuencia a la que late el corazón. Los impulsos generados en el nodo SA pasan por las vías auriculares al nodo AV, a través de este nodo al haz de His y por las ramas del mismo, a través del sistema de Purkinje, hasta el músculo ventricular (Ganong, 2006).

Para que la conductividad se propague por todas las células del músculo cardíaco, estas se encuentran conectadas entre sí mediante discos intercalados. Estas estructuras incorporan regiones donde las membranas de las células adyacentes están muy cercanas, llamadas uniones de hialo (gap junctions). Las uniones de hialo consisten en proteínas llamadas conexones, las cuales forman uniones de baja resistencia entre las células. Permiten la transferencia de pequeños iones y así, de la corriente eléctrica, gracias a esta alteración en el flujo de iones a través de la membrana celular se genera el un potencial de acción (PA) definido como cambios en la actividad eléctrica y por tanto en la polaridad de la membrana celular. Dado que las células están conectadas eléctricamente, se dice que el músculo cardíaco es un sincitio funcional (o eléctrico). Si un PA se inicia en una célula, corrientes locales a través de las uniones de hialo causarán la despolarización de las células adyacentes, iniciando su propio PA. De este modo, una onda de despolarización se desplazará de una célula a otra a través del miocardio. El índice de conductividad dependerá, en parte, de la resistencia de la unión de hialo y del tamaño de la corriente de despolarización. Este fenómeno se relaciona con la velocidad de trazado del PA (Aaronsen et al., 2013).

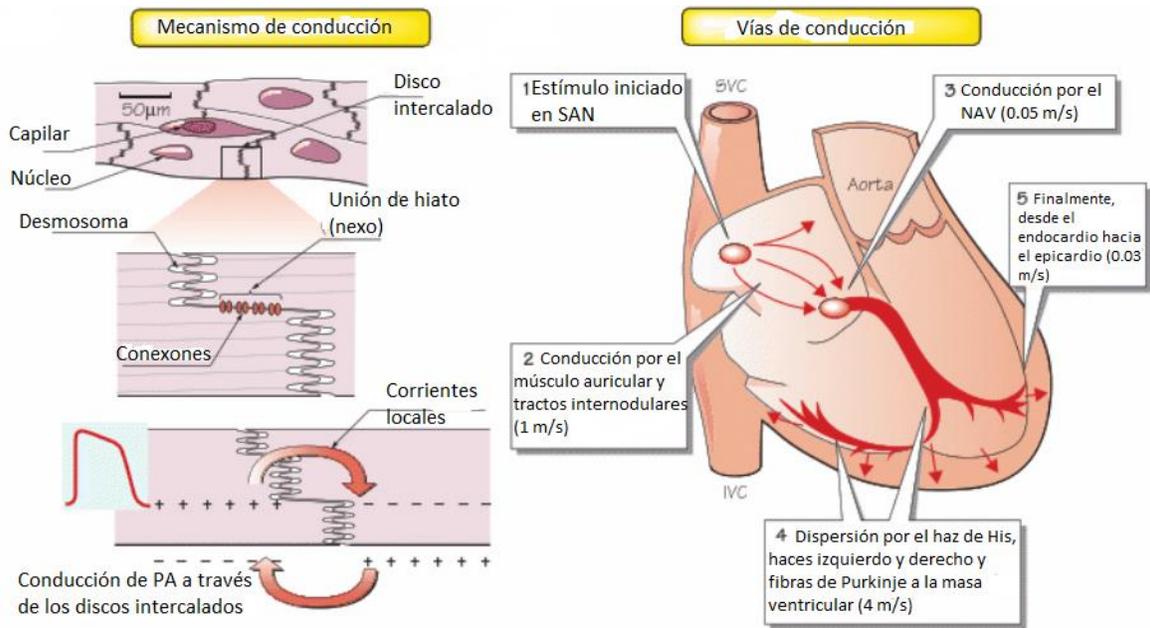


FIGURA 11. SISTEMA DE CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN

Aaronson et al. (2013). Sistema de conducción eléctrica del Corazón. [Imagen]

De lado izquierdo se observa el mecanismo de conducción del potencial de acción entre células musculares cardíacas a través de los conexones. En el lado derecho se observa la conducción del impulso a través de todo el corazón, iniciando el estímulo en el nodo sinusal.

2.4.2. Potencial eléctrico del corazón

Las propiedades eléctricas de las células cardíacas se pueden clasificar en dos tipos de células básicas: células marcapasos y no espaciales. Las células cardíacas no espaciadoras, comprenden los cardiomiocitos auriculares y ventriculares y el sistema de conducción de Purkinje dentro de los ventrículos (Klabunde, 2017). El potencial de membrana en reposo (diferencia de cargas eléctricas a ambos lados de la membrana celular previo a la excitación) de estas células musculares cardíacas individuales de los mamíferos es cercano a -90 mV (el interior es negativo con respecto al exterior). La estimulación produce un PA propagado que inicia la contracción. La despolarización avanza con rapidez y se observa un potencial invertido, como en el músculo esquelético y el nervio, pero en este caso va seguido de una meseta antes que el potencial de membrana regrese a la línea basal. En el corazón de los mamíferos, la despolarización dura alrededor de 2 ms, pero la fase de meseta y repolarización dura 200 ms o más. Por tanto, la repolarización no se completa hasta que transcurre la mitad de la contracción. Como en otros tejidos excitables, los cambios en la concentración externa de K^+ afectan el potencial de membrana en reposo del músculo cardíaco, en tanto que las modificaciones en la concentración externa de Na^+ afectan la magnitud del PA (Ganong, 2006).

El potencial de membrana en reposo se genera principalmente por las corrientes de K^+ externas (I_{K1}) porque la permeabilidad de la membrana a Na^+ y Ca^{2+} es muy baja en la célula en reposo, mientras que la permeabilidad al K^+ es alta. En las células en reposo, este movimiento hacia afuera de K^+ , que a veces se denomina "corrientes de fuga de K^+ ", involucra canales K_1 que están abiertos a potenciales de membrana en reposo. Esta corriente externa conduce el potencial de membrana a un valor cercano al potencial de equilibrio de K^+ . El potencial de reposo se denomina fase 4 del potencial de acción. Cuando una celda se despolariza rápidamente a un voltaje umbral (aproximadamente 70 mV) por un PA generado por una celda adyacente, la membrana responde abriendo canales rápidos de Na^+ , canales lentos de Ca^{2+} tipo L

y cerrando canales de K^+ . Estos cambios de conductancia provocados por la apertura y cierre del canal despolarizan el potencial de membrana hacia los potenciales de equilibrio positivo para Na^+ , Ca^{2+} y lejos del potencial de equilibrio de K^+ . Esta despolarización rápida se conoce como fase 0 del potencial de acción. Luego, la célula sufre una pequeña repolarización (fase 1) porque los canales rápidos de Na^+ se cierran y se abre un canal K^+ específico (K_{to}). Sin embargo, el continuo movimiento hacia adentro de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tipo L mantiene un estado despolarizado (meseta de la fase 2) después de la fase 1. A medida que estos canales de Ca^{2+} comienzan a cerrarse, se abre otro tipo de canal K^+ (K_r). La reducción de las corrientes de Ca^{2+} hacia adentro y el aumento de las corrientes de K^+ hacia afuera causan repolarización (fase 3) y un retorno al potencial de reposo de la fase 4 que se mantiene mediante canales abiertos de K_1 (FIGURA 12). Es importante tener en cuenta que los iones entran y salen de la célula durante un PA, pero solo un pequeño número de iones en relación con los grupos de iones internos y externos están involucrados en cada PA. Por lo tanto, los gradientes de concentración de iones a través de la membrana no cambian apreciablemente durante los PA. Además, las bombas y los intercambiadores aseguran que se mantengan los gradientes de concentración de iones (Klabunde, 2017).

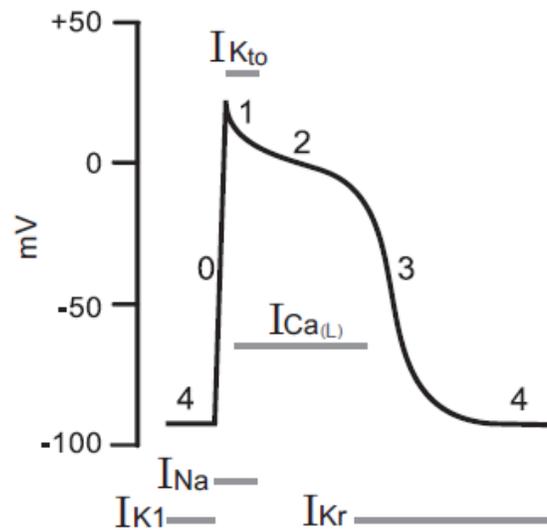


FIGURA 12. GENERACIÓN POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACA DE CÉLULAS NO MARCAPASOS POR CORRIENTES IÓNICAS (I)

Klabunde, R. (2017). Generación de potencial de acción cardíaca de células no marcapasos por corrientes de iones (I) [Imagen]. Recuperado el 07 de enero del 2020 de: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/advan.00105.2016>

Gráfica del potencial de acción en una célula miocárdica donde el eje de las ordenadas representa el voltaje en mV y el eje de las abscisas el tiempo. Los números 0 - 4 representan fases de potencial de acción. Las barras horizontales grises representan el período de tiempo del flujo de corriente a través de canales específicos de Na^+ , Ca^{2+} y K^+ . Las corrientes de Na^+ y Ca^{2+} hacia el interior provocan la despolarización, mientras que las corrientes de K^+ hacia el exterior provocan la repolarización.

Las células marcapasos se encuentran principalmente en los ganglios sinoauriculares (SA) y auriculoventriculares (AV) del corazón y se someten a una despolarización espontánea (potenciales marcapasos). Cuando la despolarización espontánea alcanza un potencial de umbral (PU) de aproximadamente $-40mV$, desencadena una despolarización más rápida y completa seguida de repolarización (es decir, se genera un potencial de acción). Los cambios de voltaje característicos de los PA del marcapasos difieren en varias formas de los PA en los miocitos cardiacos, debido a las características únicas de los canales iónicos en las células del marcapasos (Klabunde, 2017). La primera disparidad que se puede mencionar es que el voltaje negativo máximo o potencial diastólico máximo negativo (PDM) de las células del marcapasos se aproxima a -60

mV, lo que provoca que los canales rápidos de Na^+ permanezcan inactivados. Por otra parte, a diferencia de la fase 4 de los miocardiocitos, en las células marcapasos esta fase no es recta, sino muestra una pendiente positiva, que representa una despolarización gradual espontánea, la cual es consecuencia de un flujo iónico conocido como corriente del marcapasos (I_f) que depende ante todo de iones de Na^+ . El canal iónico a través del cual pasa la corriente del marcapasos, conocido como canal funny, difiere del canal rápido de Na^+ responsable de la fase 0 del PA de los miocitos. El flujo de entrada de iones de Na^+ por el canal funny hace que el potencial de la membrana se vuelva menos negativo en forma progresiva durante la fase 4, lo que por último despolariza la célula hasta su voltaje umbral. Otra de las diferencias es que el ascenso de la fase 0 del PA de la célula del marcapasos es menos rápido y alcanza una menor amplitud que en la célula del musculo cardiaco. Estas características derivan de la inactivación de los canales rápidos de Na^+ en las células del marcapasos y de que el ascenso del PA depende tan solo del flujo de entrada de Ca^{2+} a través de los canales Ca_L (Lilly, 2016).

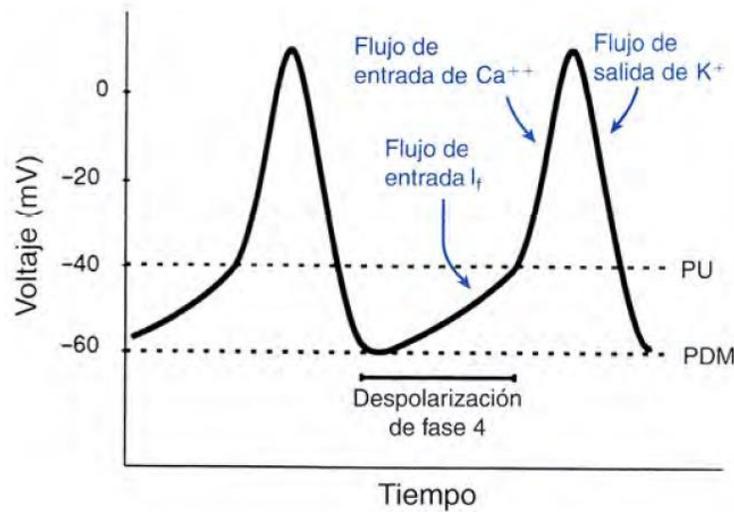


FIGURA 13. POTENCIAL DE ACCIÓN DE UNA CÉLULA DEL MARCAPASOS

Lilly, L. (2016). Potencial de acción de una célula del marcapasos. [Imagen].

La despolarización lenta de fase 4 depende en gran medida de la corriente de entrada I_f (del marcapasos), que conduce a la célula hacia el umbral (alrededor de -40 mV). El ascenso del potencial de acción depende de la corriente lenta de entrada de iones de calcio (Ca^{2+}). La disminución de la corriente de Ca^{2+} (por la inactivación de los canales de calcio) y el flujo de salida progresivo de K^+ por los canales de potasio controlados por voltaje son responsables de la repolarización. PDM, potencial diastólico máximo negativo; PU, potencial umbral.

Como se puede observar en la FIGURA 12 y FIGURA 13, otra diferencia destacable entre ambos potenciales radica en la fase de meseta o fase 2 que se encuentra presente en los miocardiocitos y ausente en las células marcapasos. Esta fase es la que proporciona a las células musculares su capacidad contráctil debido a que predomina la entrada de Ca^{2+} . Dichos iones se unen a receptores especializados de liberación de Ca^{2+} conocidos como receptores de ryanodina que se encuentran presentes en el Retículo Sarcoplásmico (RS), estos cambian a una conformación abierta, lo que trae consigo una liberación mucho mayor de Ca^{2+} hacia el citosol a partir de las abundantes reservas de las cisternas terminales del RS, mecanismo conocido como “liberación de calcio inducida por calcio” (FIGURA 14). Nuevamente este ion interactúa con proteínas contráctiles específicas causando un cambio conformacional en las mismas y exponiendo el sitio activo para que se lleve a cabo el proceso de contracción (Lilly, 2016).

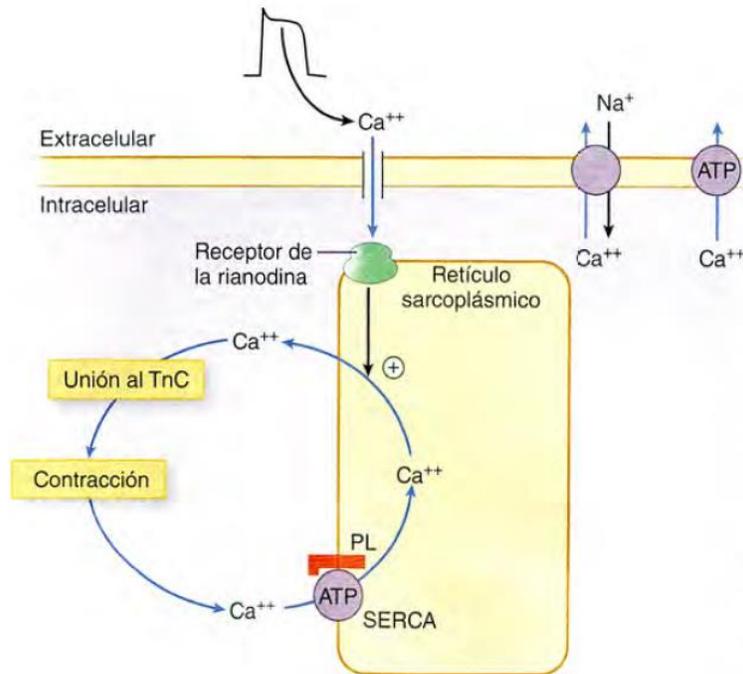


FIGURA 14. DESPLAZAMIENTO DE LOS IONES DE CALCIO DURANTE LA EXCITACIÓN Y LA CONTRACCIÓN EN LOS MIOCARDIOCITOS

Lilly, L. (2016). Desplazamiento de los iones de Calcio durante la excitación y la contracción en los miocardiocitos. [Imagen].

El Ca^{2+} ingresa a la célula a través de los canales de calcio durante la fase 2 del potencial de acción, lo que desencadena una liberación mucho más intensa de calcio a partir del retículo sarcoplásmico (RS) por mediación del complejo del receptor de la rianodina. La unión del Ca^{2+} citosólico a la troponina C (TnC) permite que ocurra una contracción. La relajación se presenta al tiempo que el Ca^{2+} es devuelto al RS por la acción de la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA). El fosfolambán (FL) es un regulador importante de esta bomba, que en su estado desfosforilado inhibe la captación de Ca^{2+} . El calcio intracelular excedente es expulsado hacia el medio extracelular mediante el intercambio sodio-calcio, y en menor medida por la Ca^{2+} -ATPasa del sarcolema.

El ingreso prolongado de Ca^{2+} trae consigo un periodo extendido de inactivación de los canales de Na^+ durante el cual el músculo no responde a una nueva estimulación, lo que se conoce como “periodo refractario”, esto es requerido para permitir a los ventrículos contar con tiempo suficiente para relajarse y volver a llenarse antes de la siguiente contracción (Lilly, 2016).

2.5. Regulación del Sistema Nervioso Autónomo en la Frecuencia Cardíaca

Para que el corazón cumpla su función de suministrar sangre al organismo según las necesidades de este, debe adaptar sus diferentes procesos para modificar de manera acorde el gasto cardíaco. Esto se lleva a cabo mediante la acción combinada de diversos factores entre los que destaca el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) (Tresguerres et. al., 2009).

El SNA se compone por neuronas motoras autónomas aferentes y eferentes que regulan las actividades viscerales, ya sea mediante el aumento (sistema nervioso simpático) o la disminución (sistema nervioso parasimpático) de las actividades en curso en sus tejidos efectores (Tortora & Derrickson, 2018).

El corazón está inervado por fibras nerviosas autónomas de los plexos cardíacos superficial y profundo. La inervación simpática del corazón procede de fibras presinápticas y de fibras postsinápticas las cuales terminan en los nódulos SA y AV. La estimulación simpática del tejido nodal y muscular cardíaco aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de sus contracciones (FIGURA 15) (Agur et. al., 2019).

La inervación parasimpática del corazón procede de fibras presinápticas del nervio vago, los cuerpos celulares postsinápticos se localizan cerca de los nódulos SA y AV y a lo largo de las arterias coronarias. La estimulación

parasimpática disminuye la frecuencia cardíaca, reduce la fuerza de contracción y constriñe las arterias coronarias, con lo que se ahorra energía entre períodos de mayor necesidad (Agur et. al., 2019).

Las fibras presinápticas en ambas divisiones segregan acetilcolina (ACh), mientras que las fibras postsinápticas simpáticas liberan noradrenalina (NA) actuando sobre receptores adrenérgicos y las fibras postsinápticas parasimpáticas liberan acetilcolina actuando sobre receptores muscarínicos, la acción que generan estos neurotransmisores sobre el tejido efector es completamente opuesta y gracias a esto se regula su actividad (Tortora & Derrickson, 2018).

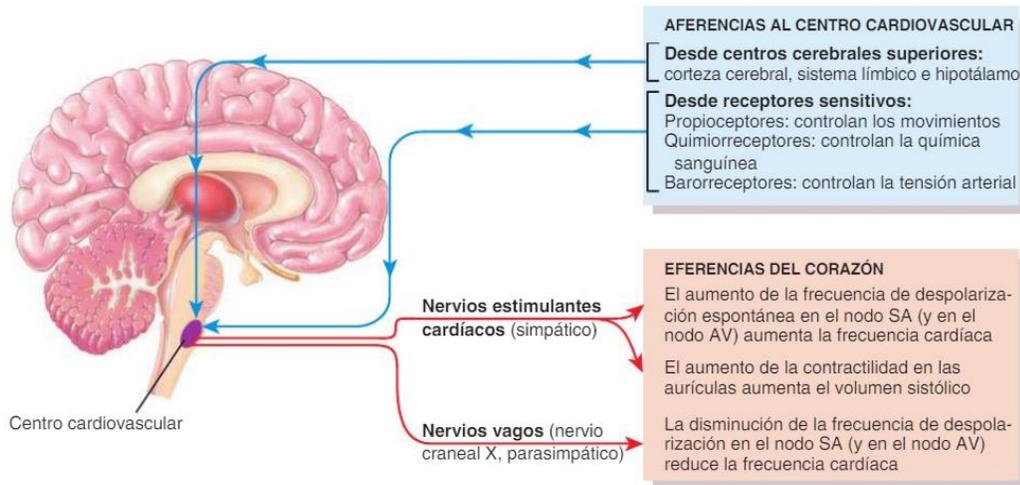


FIGURA 15. CONTROL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL SOBRE LA ACTIVIDAD CARDIACA

Tortora & Derrickson, (2018). Control del SNC sobre la actividad cardíaca. [Imagen]. Recuperado el 11 de marzo del 2020 de: <https://www-medicapanamericana-com.pbidi.unam.mx>

El centro cardiovascular en el bulbo raquídeo controla los nervios simpático (azul) y parasimpático (rojo) que inervan el corazón.

La manera en que la estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca es por medio de la intensificación de la corriente I_f en las células marcapasos, además de que se incrementa la probabilidad de que los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje puedan abrirse por lo que la despolarización de fase 4 alcanza el potencial umbral antes. Por el contrario, la estimulación colinérgica mediada por el nervio vago actúa sobre el nodo SA para reducir la probabilidad de que los canales del marcapasos estén abiertos, por lo tanto, la corriente I_f y la pendiente de despolarización de fase 4 disminuyen. Además, la probabilidad de que los canales de Ca^{2+} estén abiertos baja, de manera que el umbral del PA aumenta. Por otro lado, la estimulación colinérgica aumenta la probabilidad de que los canales de K^+ sensibles a la ACh se abran, lo que da origen a una corriente de salida de K^+ que hace al potencial diastólico más negativo. (Lilly, 2016). Ambos sistemas (simpático y parasimpático) al encontrarse vinculados con las corrientes iónicas de las células marcapasos afectan en cierta medida el potencial de acción de la célula (FIGURA 16).

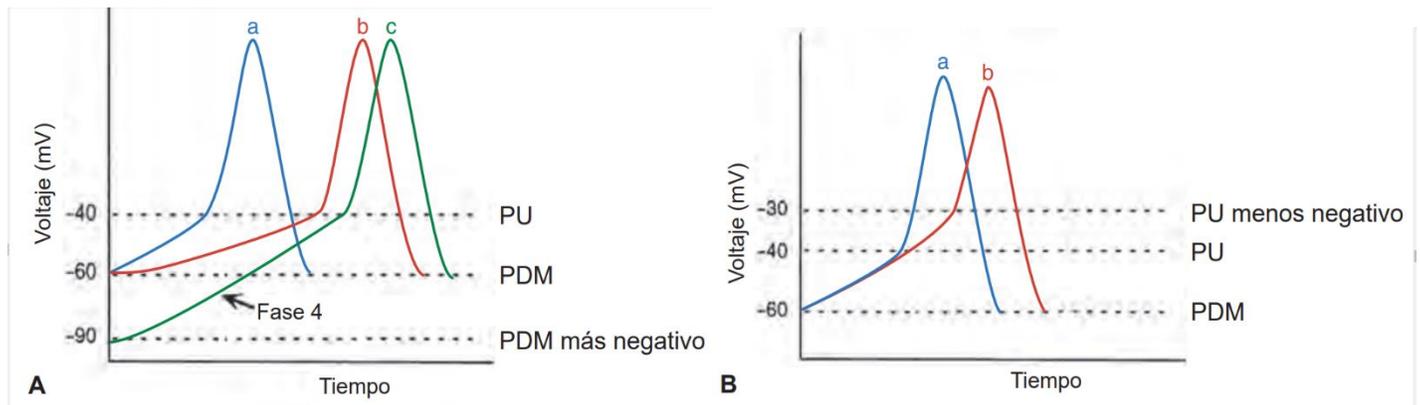


FIGURA 16. DETERMINANTES DE LA FRECUENCIA DE DISPARO EN LA CÉLULA

Lilly, (2016). Determinantes de la frecuencia de disparo en la célula. [Imagen]

A. Las alteraciones de la corriente del marcapasos (I_f) y la magnitud del potencial diastólico máximo (PDM) modifican la frecuencia de disparo de la célula. (a) Potencial de acción normal de una célula del marcapasos. (b) La disminución de la I_f hace que la pendiente de la fase 4 sea menos pronunciada; por ende, el tiempo que se requiere para alcanzar el potencial umbral (PU) se incrementa. (c) El PDM es más negativo; así, el tiempo que se requiere para alcanzar el PU se incrementa. B. Las alteraciones del PU modifican la frecuencia de disparo de la célula. En comparación con el PU normal (a), el PU en b es menos negativo; por lo tanto, el tiempo hasta alcanzar el umbral se incrementa, y la frecuencia de disparo disminuye.

Existen 2 vías de señalización reguladoras de la frecuencia cardíaca basadas en la corriente de Ca^{2+} . Por una parte, la unión de NA a sus receptores adrenérgicos α_1 incrementa transitoriamente la concentración intracelular de Ca^{2+} por la activación temporal de la fosfolipasa C (PLC), que convierte a determinados fosfoinosítidos de la membrana en diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). Este último abre un canal iónico liberador de Ca^{2+} , denominado receptor de la ryanodina, que está localizado en el retículo sarcoplásmico. Tanto el Ca^{2+} como el DAG activan a la proteína cinasa C (PKC) que fosforila distintas proteínas, entre las que se encuentran los canales iónicos de Ca^{2+} (Farías et. al., 2010).

Por otra parte, se encuentra la vía del Adenosín monofosfato cíclico (AMPC) (FIGURA 17), la unión de NA al receptor adrenérgico β_1 induce una estimulación mediada por proteínas G_s del adenilato ciclasa y la síntesis de AMPC, este último activa la Proteína cinasa A (PKA) que fosforila los canales Ca_L contenidos en la membrana celular, lo que intensifica el flujo de entrada de Ca^{2+} (Lilly, 2016).

Esta acción de los receptores adrenérgicos β puede ser antagonizada por la unión de ACh a los receptores colinérgicos muscarínicos M_2 . Este mecanismo inhibitorio se realiza mediante una proteína G_i y que, por lo tanto, disminuye la concentración intracelular del AMPC. Estas bajas concentraciones de AMPC reducen la actividad de la PKA dependiente de este mensajero, con lo cual se reduce la fosforilación y el estado abierto de los canales de Ca^{2+} (Farías et. al., 2010).

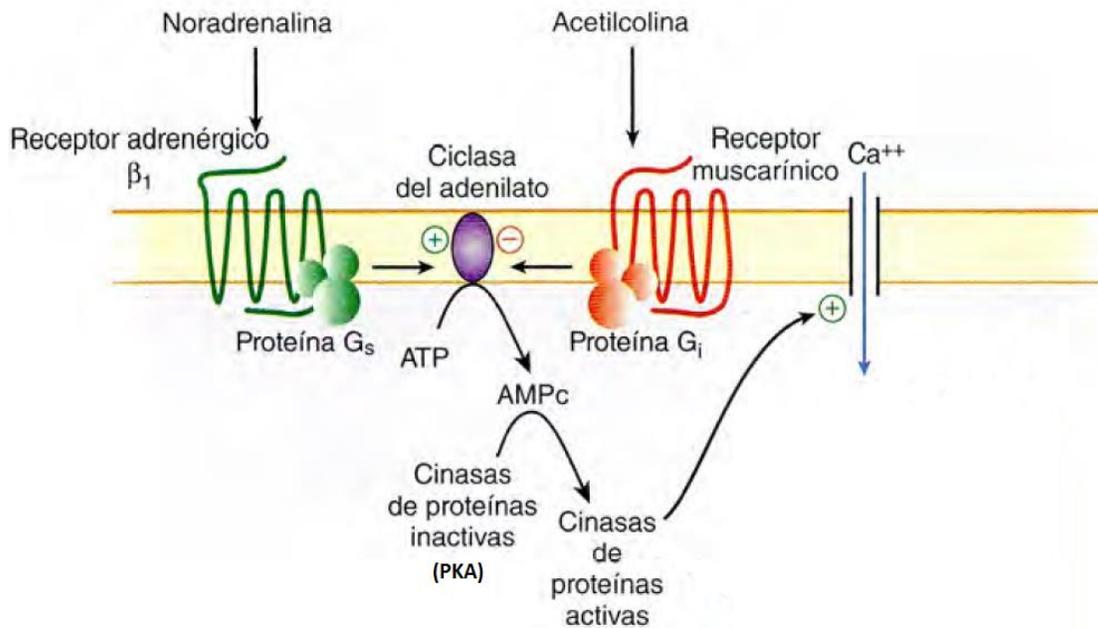


FIGURA 17. EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN BETAADRENÉRGICA Y COLINÉRGICA SOBRE LA SEÑALIZACIÓN CELULAR CARDIACA Y EL MOVIMIENTO DE IONES DE CALCIO

Lilly, (2016). Efectos de la estimulación betaadrenérgica y colinérgica sobre la señalización celular cardíaca y el movimiento de iones de calcio. [Imagen]. La unión de un ligando (p. ej., noradrenalina) al receptor adrenérgico β₁ induce una estimulación mediada por proteínas G de la ciclasa del adenilato y la síntesis de AMP cíclico (AMPc). Este último activa las cinasas de proteínas, que fosforilan proteínas celulares, lo que incluye los canales iónicos. La fosforilación del canal lento de Ca²⁺ incrementa el desplazamiento de calcio hacia el interior de la célula y, por ende, intensifica la fuerza de la contracción. Las cinasas de proteínas también fosforilan al fosfolambán (FL), lo que limita la inhibición que este último genera sobre la captura de Ca²⁺ en el retículo sarcoplásmico. El incremento de la eliminación de Ca²⁺ a partir del citosol facilita la relajación del miocito. La señalización colinérgica, desencadenada por la unión de la acetilcolina al receptor muscarínico, activa proteínas G inhibitorias que reducen la actividad de la ciclasa del adenilato y la producción de AMPc, lo que antagoniza los efectos de la estimulación betaadrenérgica.

A estas vías de señalización se le conocen como lentas ya que se da mediante segundos mensajeros, existe también una vía de señalización rápida que regula la frecuencia cardíaca modificando la corriente de K⁺ y esta mediada por la estimulación vagal (FIGURA 18). Al unirse ACh a su receptor muscarínico M₂, el dímero βγ de la proteína G se moviliza delimitadamente por la cara interna de la membrana plasmática y ejercen un efecto directo sobre un canal de K⁺ presente en las células marcapaso del corazón conocido como canal K_{ACh} de tal manera que la membrana se hiperpolariza y disminuye el potencial diastólico. (Farías et. al., 2010).

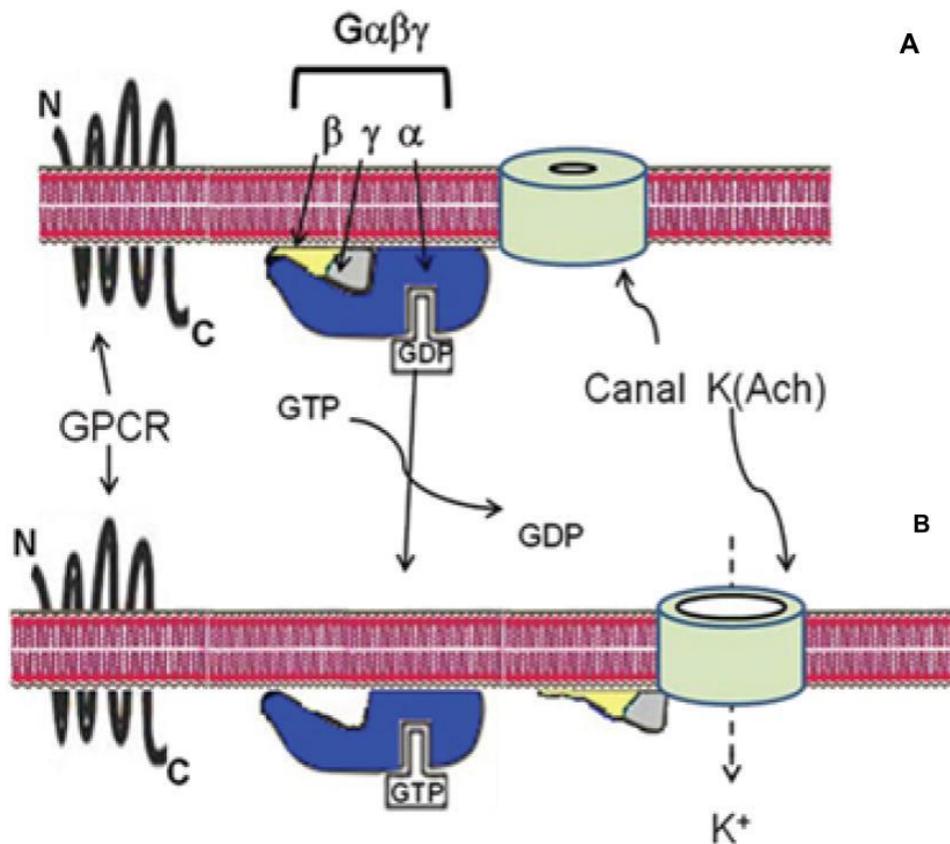


FIGURA 18. MECANISMO DELIMITADO A LA MEMBRANA

Farías et. al., (2010). Ilustración gráfica del mecanismo delimitado a la membrana. [Imagen]. Recuperada el 11 de mayo del 2020 de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37097>

A: Cuando el ligando no está unido a su receptor, el canal no es afectado por las subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G. B: Cuando el ligando se une a su receptor (en el presente caso acetilcolina y receptor M2), las subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G llegan al canal mediante un mecanismo delimitado a la membrana.

Como fue mencionado, otro de los mecanismos reguladores de la frecuencia cardiaca es a través de la corriente funny (I_f).

La I_f causa el efecto cronotrópico positivo de la NA a través de una mayor probabilidad de apertura de los canales funny. Este efecto es inducido por la estimulación de los receptores β -adrenérgicos que aumentan la actividad de la adenilil ciclasa de membrana, lo que resulta en un aumento del AMPc intracelular, la activación de los canales funny por el AMPc se produce por unión directa de esta molécula al canal, en lugar de una fosforilación mediada por el AMPc (FIGURA 19) (Guerra & Cinca, 2007).

La corriente I_f también está intensamente modulada por ACh, su acción es opuesta a la de las catecolaminas ya que disminuye la probabilidad de apertura de canales funny y causa el enlentecimiento de la frecuencia cardiaca. Al igual que con la estimulación simpática, el AMPc es el segundo mensajero, pero en este caso la estimulación muscarínica inhibe la adenilato ciclasa y disminuye la producción de AMPc (Guerra & Cinca, 2007).

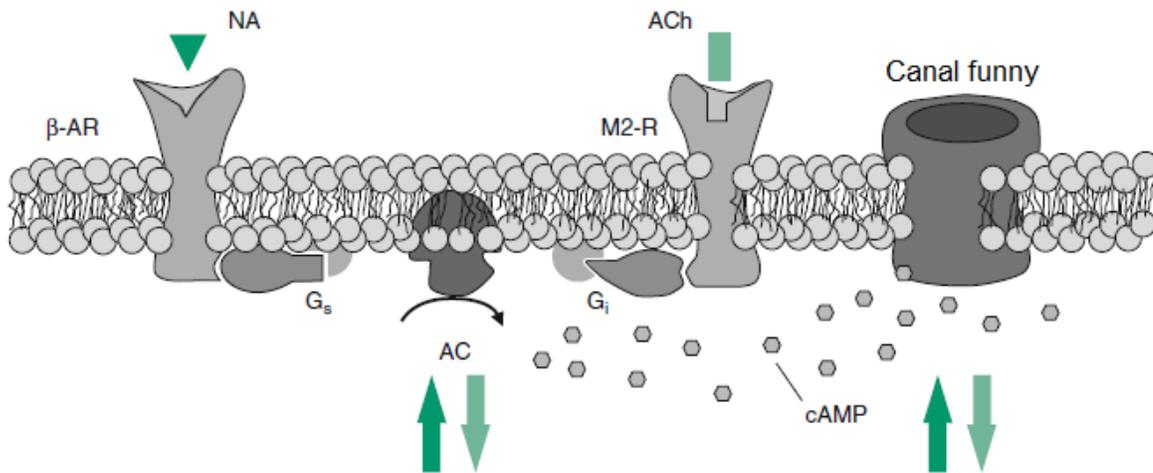


FIGURA 19. MODULACIÓN DE CANALES FUNNY POR AMPc

DiFrancesco, D. & Borer, J. (2007). Modulación de canales funny por AMPc. Recuperado el 06 de junio del 2020 de: 10.2165/00003495-200767002-00003

Esquema de una membrana de miocitos del nódulo sinoauricular (SAN) que muestra la modulación de los canales funny nativos (compuestos por un ensamblaje tetramérico de subunidades controladas por nucleótidos cíclicos [HCN] activadas por hiperpolarización), por regulación ascendente o descendente del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El aumento de AMPc desplaza la dependencia del voltaje de la curva de activación del canal funny hacia la derecha, aumentando así la disponibilidad de corriente durante la diástole, por lo tanto, la tasa diastólica, mientras que ocurre lo contrario cuando se reduce el AMPc.

CAPÍTULO 3. Electrocardiograma

3.1 Generalidades

La despolarización y la repolarización del miocardio se pueden observar y cuantificar colocando electrodos en la superficie del cuerpo para medir la actividad eléctrica dentro del corazón. Una grabación de esta actividad se llama electrocardiograma (ECG). El ECG registra los cambios en el voltaje, no el voltaje absoluto. Por lo tanto, cuando el corazón está completamente repolarizado y despolarizado, el ECG registra voltaje cero (línea de base isoelectrónica) (Klabunde, 2017).

Se han establecido estándares para registrar el ECG colocando electrodos en sitios específicos en la superficie del cuerpo. Estos electrodos están configurados eléctricamente para que la actividad eléctrica del corazón se pueda ver en diferentes ángulos, lo que resulta en lo que se denomina un ECG de 12 derivaciones. En la práctica, estos 12 cables se graban simultáneamente para que el mismo evento eléctrico en el tiempo se pueda ver en 12 ángulos diferentes (Klabunde, 2017). Estas doce derivaciones constan de seis derivaciones estándar (I, II, III, aVR, aVL y aVF) y seis derivaciones precordiales (V1-V6). Las derivaciones estándar se llaman estándar bipolares (I, II y III) y aumentadas (aVR, aVL y aVF) (FIGURA 20). Las derivaciones bipolares fueron llamadas así porque registran la diferencia de tensión eléctrica entre dos extremidades. La derivación I registra la diferencia de voltaje entre los electrodos del brazo izquierdo y del brazo derecho. La derivación II, la diferencia de voltaje entre los electrodos de la pierna izquierda y el brazo derecho. La derivación III, la diferencia de voltaje entre los electrodos de la pierna izquierda y del brazo izquierdo. En las derivaciones aumentadas, la abreviatura “a” se refiere a aumentada; V a voltaje; R, L y F al brazo derecho, brazo izquierdo y pie izquierdo (pierna), respectivamente. Estos registran el voltaje de la extremidad correspondiente. Estas derivaciones analizan el plano frontal y nos informan acerca del vector si es derecho, izquierdo, superior o inferior, pero no visualiza lo anterior o posterior. Las derivaciones precordiales nos informan el comportamiento del vector en sentido anterior o posterior, derecho o

izquierdo, pero no pueden ver superior o inferior. Al combinar los dos planos (frontal y precordial) obtenemos el comportamiento tridimensional del vector: arriba o abajo, derecho o izquierdo, anterior o posterior (Cardona, 2014).

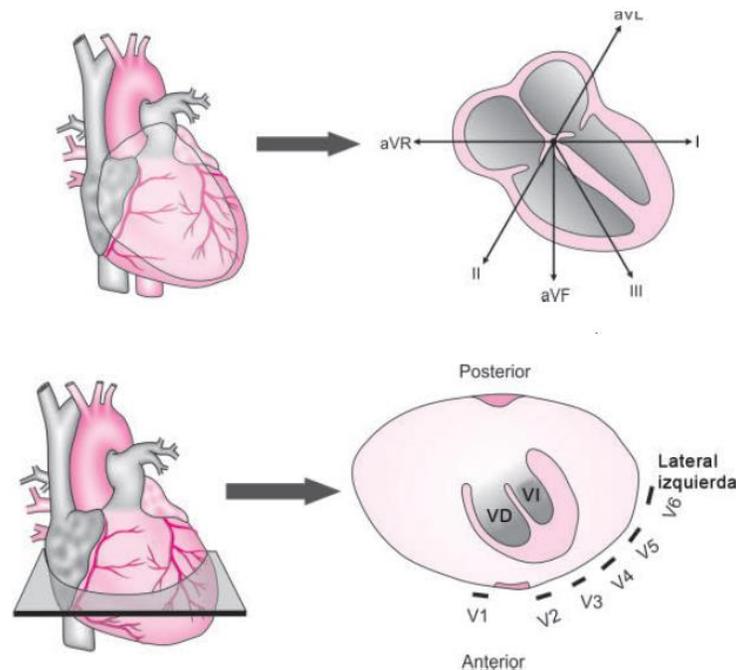


FIGURA 20. DERIVACIONES

Cardona, E. (2014). Derivaciones.

Las derivaciones estándar están colocadas de tal manera que dividen al corazón por el centro en un plano coronal y horizontal. [Imagen].

El evento eléctrico debe tener lugar antes de que ocurra un evento mecánico. La despolarización debe ocurrir para causar la contracción de las fibras musculares auriculares o ventriculares (es decir, la sístole), y la repolarización debe ocurrir para permitir que el músculo cardíaco se relaje (es decir, la diástole). Los eventos eléctricos ocurren fracciones de segundos antes de los eventos mecánicos. La onda P es la manifestación eléctrica de la despolarización auricular, no la sístole auricular; el complejo QRS es la manifestación eléctrica de la despolarización ventricular, no la sístole ventricular; y la onda T es la manifestación eléctrica de la repolarización ventricular, no la diástole ventricular. Una sístole/diástole, contracción/relajación, P/QRS/T constituye un ciclo, el "ciclo cardíaco", que se repite un promedio de aproximadamente 80 veces por minuto. Como se puede ver (FIGURA 21), las ondas P y T son redondeadas o curvas, mientras que el QRS es agudo o puntiagudo. El complejo QRS puede tener una variedad de formas y tamaños. Estas diversas configuraciones se pueden describir utilizando las letras Q, R y S con sus definiciones asociadas. La onda Q es la parte del complejo QRS que es una desviación negativa (hacia abajo) que puede iniciar el complejo QRS. La onda R es la primera desviación positiva (hacia arriba) del complejo QRS y la onda S es una desviación negativa después de la onda R. Si otra desviación positiva sigue a la onda S, se llama R' ("R-prime"). No todos los complejos QRS tienen una onda Q, R y S. De hecho, un complejo QRS puede tener solo una de estas ondas (Petty, 2016).

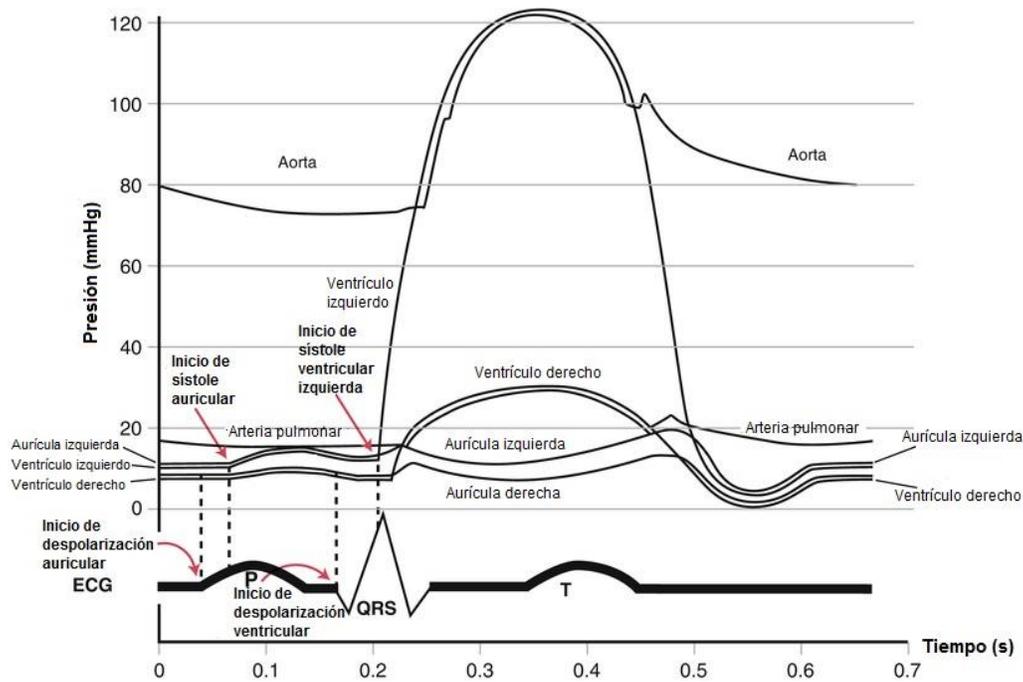


FIGURA 21. RELACIÓN DE EVENTOS ELÉCTRICOS Y MECÁNICOS EN EL CICLO CARDÍACO

Petty, B. (2016). Relación de eventos eléctricos y mecánicos en el ciclo cardíaco. [Imagen].

El eje de las abscisas representa el tiempo en segundos mientras que el eje de las ordenadas la presión (mmHg) ejercida durante el ciclo cardíaco. Se compara con la gráfica de un electrocardiograma para relacionar ambos eventos a través del tiempo.

Se debe tomar en cuenta que existe un retraso de tiempo significativo después de la onda P antes de la aparición del QRS. Esto representa en gran medida el retraso de conducción que ocurre dentro del nodo AV. El periodo de tiempo que abarca la despolarización auricular y el retraso del nodo AV se denomina intervalo PR. También hay un segmento de voltaje cero (isoelectrico) entre el QRS y la onda T, que representa el periodo de tiempo durante el cual todo el ventrículo está en un estado despolarizado, conocido como segmento ST. El trazado también es isoelectrico entre la onda T y la aparición de la próxima onda P porque todo el corazón se repolariza durante este periodo donde en el ECG se le denomina segmento TP (Klabunde, 2017).

3.2. Diferencias electrocardiográficas entre hombres y mujeres

Se han realizado numerosos estudios que revelan diferencias en el trazado electrocardiográfico entre hombres y mujeres, lo que en ocasiones puede ser confuso y dar lugar a falsos positivos o falsos negativos. Dentro de estas diferencias se destacan: menores amplitudes en las derivaciones de miembros (P, Q, R, S, T), duración de QRS y P-R significativamente más corta y amplitudes de las derivaciones precordiales (R, S, T) menores en las mujeres, lo cual es explicado por un menor tamaño de su corazón. También se ha encontrado que las mujeres pueden tener un ritmo y una frecuencia cardiaca basal más rápida que los hombres y hay un tiempo refractario del nodo SA más corto, lo que significa que se necesita menos tiempo para que se recupere y esté listo para disparar un impulso nuevamente. Con frecuencia la onda T puede ser negativa y de poco voltaje o aplanada en V1, V2 y V3 en mujeres, además en DIII, aVF y DII puede ser aplanada o negativa, pero asimétrica y de poco voltaje. Debido a estas diferencias en el ECG se ha deducido que los estándares normales

derivados de grupos de hombres no son válidos para mujeres y en estudios posteriores se ha observado que esa diferencia se presenta tanto en el ECG normal como en presencia de alguna afección coronaria (Paniagua, 2018).

CAPÍTULO 4. Infarto Agudo al Miocardio

4.1. Definición

El Infarto Agudo de Miocardio es un evento en el cual se produce una necrosis irreversible de tejido miocárdico debido a un proceso isquémico, es decir, existe un desequilibrio marcado entre el aporte y la demanda miocárdicas de oxígeno provocado por diversas causas (Lilly, 2016). Los mecanismos que dan lugar a la aparición de insuficiencia coronaria son de dos tipos: una disminución del aporte de oxígeno por el sistema coronario y un aumento del consumo por el miocardio. La disminución del aporte de oxígeno se puede deber a un descenso de contenido de oxígeno arterial o a la reducción del flujo coronario. A su vez la disminución del flujo coronario puede deberse a un descenso en la presión de perfusión coronaria o a una obstrucción del calibre arterial. La obstrucción coronaria es uno de los principales mecanismos de insuficiencia coronaria y puede ser crónica, cuya lesión más frecuente es la aterosclerosis y, más rara vez, la inflamación arterial (vasculitis), o aguda, cuyos mecanismos más frecuentes son el espasmo coronario y la trombosis sobre una placa de ateroma (Pérez, 2020).

El infarto agudo de miocardio puede presentarse en el 75% de los pacientes con sintomatología típica, es decir, dolor anginoso que se presenta como dolor precordial o retroesternal de tipo opresivo de intensidad leve a moderada, puede irradiarse a brazo izquierdo, cuello y/o mandíbula, aparece con esfuerzos mínimo o en reposo, tiene una duración mayor a 20 minutos, no se reduce con reposo y disminuye parcialmente con la administración de nitratos. Pueden presentarse síntomas agregados como náusea, diaforesis, vómito, sensación de muerte inminente, palpitaciones. El 25% remanente se presenta con sintomatología atípica, sin dolor precordial, sólo con equivalentes anginosos como son: hipotensión, datos de bajo gasto cardiaco, mareo, náusea y/o vómito, malestar estomacal, sensación de necesitar defecar y diaforesis. Esta variedad se debe sospechar en el paciente anciano, diabético y en las mujeres, se relaciona con peor pronóstico por retraso en el diagnóstico y tratamiento. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la isquemia que sufre el miocardio, la descarga catecolaminérgica como mecanismo compensador a la alteración hemodinámica, así como los signos de las complicaciones agudas. Además de estas manifestaciones clínicas que encaminan hacia el diagnóstico de IAM también se consideran otros aspectos de suma importancia como ciertas alteraciones electrocardiográficas mencionadas más adelante en este capítulo y aumento de la concentración de enzimas cardiacas (Alexánder, 2017).

4.2. Clasificación

Los infartos pueden describirse desde la perspectiva patológica por la extensión de la necrosis que producen al interior de la pared miocárdica. Los infartos transmurales abarcan todo el grosor de la pared miocárdica y derivan de la oclusión prolongada total de una arteria coronaria epicárdica. Por el contrario, los infartos subendocárdicos afectan de modo exclusivo las capas más internas del miocardio. El subendocardio es en particular susceptible a la isquemia puesto que es la zona sujeta a la mayor presión generada por la cavidad ventricular, cuenta con pocas conexiones colaterales para su

irrigación, y está perfundido por vasos que deben pasar por las capas de miocardio en contracción. La cantidad de tejido que en última instancia sucumbe al infarto guarda relación, por lo tanto, con la masa de miocardio irrigada por el vaso ocluido, la magnitud y la duración del compromiso del flujo sanguíneo coronario, la demanda de oxígeno de la región afectada, la suficiencia de los vasos colaterales que conducen el flujo sanguíneo a partir de arterias coronarias vecinas sin oclusión y el grado de respuesta tisular que modifica el proceso isquémico (Lilly, 2016). Estos dos tipos de infarto se expresan en el electrocardiograma con una elevación del segmento ST (punto J) en el caso de infarto transmural, o una depresión del segmento ST en caso de infarto subendocárdico, por lo que de acuerdo a lo anteriormente dicho se clasifican en Infarto al Miocardio Agudo con Elevación del Segmento ST (IAMcEST) e Infarto al Miocardio Agudo sin Elevación del Segmento ST (IAMsEST), esta clasificación permite conocer la extensión del infarto (FIGURA 22) y por lo tanto la gravedad del evento y así se puede establecer de qué manera se intervendrá terapéuticamente (Cardona, 2014).

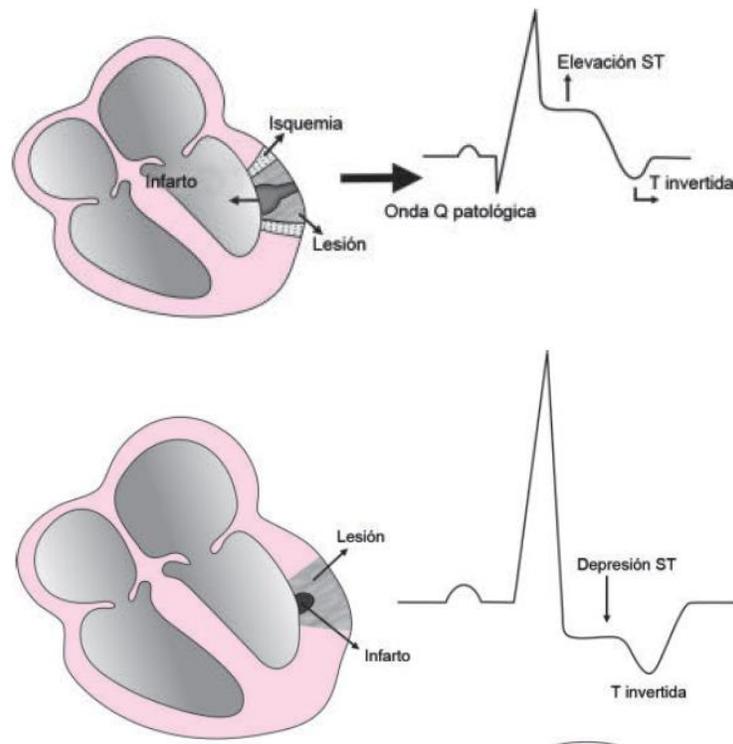


FIGURA 22. SEGMENTO ST

Cardona, E. (2014). Segmento ST. [Imagen]

Se relacionan los dos tipos de infarto de acuerdo a la extensión del daño con efecto en el electrocardiograma en el segmento ST.

4.3. Fisiopatología

Al tiempo que las concentraciones de oxígeno disminuyen en el miocardio irrigado por un vaso coronario que sufre oclusión abrupta, existe un desplazamiento rápido del metabolismo aeróbico al anaeróbico. Puesto que las mitocondrias ya no pueden oxidar los ácidos grasos o los productos de la glucólisis, la producción de fosfatos de alta energía decrece de forma dramática y la glucólisis anaeróbica determina la acumulación de ácido láctico (Lilly, 2016), lo que genera un pH bajo y por tanto las funciones enzimáticas se ven comprometidas (Alexánderon, 2017). Por otro lado, la escasez de fosfatos de alta energía como el trifosfato de adenosina (ATP) interfiere con la función de la sodio-potasio ATPasa ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$) transmembrana y además se activa un canal del potasio específico (I_{ATP}) que se abre en respuesta a los

niveles bajos de ATP, con lo que sale potasio de las células (Pérez, 2020), lo que determina la elevación de las concentraciones intracelulares de Na^+ y extracelulares de K^+ . La concentración intracelular creciente de Na^+ contribuye al edema celular. La fuga por la membrana y la concentración extracelular creciente de K^+ contribuye a las alteraciones del potencial eléctrico transmembrana, lo que predispone al miocardio a arritmias letales (Lilly, 2016). El calcio se acumula dentro de las células miocárdicas dañadas ya que, por un lado, no entra en el retículo sarcoplásmico (bloqueo Ca^{2+} -ATPasa) y por otro, al reducirse la bomba Na^+ - K^+ -ATPasa aumenta la concentración de sodio, que se intercambia con calcio gracias al intercambiador Na^+ - Ca^{2+} , el aumento de Calcio intracelular contribuye a la vía común final de destrucción celular por medio de la activación de lipasas y proteasas degradantes (Pérez, 2020). De manera conjunta estos cambios metabólicos limitan la función miocárdica en un periodo de solo 2 minutos tras la trombosis oclusiva. Sin una intervención les sigue la lesión celular irreversible en 20 minutos, marcada por el desarrollo de defectos de la membrana. Las enzimas proteolíticas se fugan por la membrana comprometida del miocito, lo que daña el miocardio adyacente, y la liberación de ciertas macromoléculas hacia la circulación sirve como marcador clínico del infarto agudo (Lilly, 2016).

Al perderse energía (en forma de ATP), la célula miocárdica cesa algunas funciones no cruciales, por ejemplo, la relajación de las miofibrillas después de la contracción. Esto explica por qué en los pacientes isquémicos se produce primero disfunción diastólica, y sólo hasta fases avanzadas de isquemia, se presenta disfunción sistólica (Alexánderson, 2017).

4.4. Arritmias post infarto

Durante la isquemia miocárdica se modifica la actividad eléctrica cardíaca por dos mecanismos diferentes: las alteraciones en las características electrolíticas mencionadas anteriormente y el aumento del tono simpático como respuesta al estrés. Las consecuencias de estos fenómenos son de dos tipos. Por un lado, son la base de las alteraciones electrocardiográficas características de la isquemia miocárdica descritas con anterioridad y por otro, promueven el desarrollo de arritmias, tanto durante la fase aguda de isquemia como posteriormente. Los tres mecanismos fundamentales productores de arritmias en el contexto de la isquemia coronaria son: a) la despolarización espontánea (por la pérdida de K^+ y aumento de Ca^{2+}) y por lo tanto, el desarrollo de focos ectópicos por automatismo anormal; b) la presencia de fenómenos de posdespolarización y c) fenómenos de reentrada porque la diversidad de las características de los potenciales de acción de las fibras dentro del área isquémica y de esta respecto al tejido miocárdico circundante bien perfundido justifica una heterogeneidad de la velocidad de conducción y de la duración de los períodos refractarios (Pérez, 2020).

4.5. El electrocardiograma para el diagnóstico de infarto agudo al miocardio

La isquemia puede alterar el ECG de varias maneras diferentes. Pueden ocurrir cambios en la frecuencia y el ritmo, junto con bloqueos de conducción, dependiendo de la ubicación de la región isquémica dentro del corazón. Por ejemplo, pueden ocurrir bloqueos de conducción en las ramas del haz izquierdo o derecho, lo que altera la secuencia de activación ventricular y prolonga los tiempos de activación ventricular y aumenta la duración del QRS. La conducción alterada también puede conducir al desarrollo de circuitos de reentrada y taquicardia, lo que aumenta el ancho del complejo QRS y altera la apariencia de la onda T. La isquemia ventricular puede alterar la repolarización y producir inversión de la onda T dado que se acorta la duración del potencial de acción de las células, lo que resulta en una repolarización que ocurre

antes de lo normal. Debido a que las células subendocárdicas son generalmente más susceptibles a la isquemia, cuando estas células se vuelven hipóxicas pueden repolarizarse antes que las células subepicárdicas. Cuando esto ocurre, la onda de repolarización viaja desde la superficie endocárdica a subepicárdica del ventrículo. Según las reglas de interpretación del ECG, esto provoca una deserción negativa en el registro de la onda T por un electrodo que recubre esa región del ventrículo. La aparición de la inversión de la onda T no necesariamente indica isquemia miocárdica, pero a menudo se observa clínicamente durante los eventos isquémicos (Klabunde, 2017).

En algunos estudios se ha demostrado que la isquemia miocárdica aguda también modifica la duración del intervalo QT, incrementa la heterogeneidad de la repolarización (lo que se expresa con un incremento en la dispersión del QT) y prolonga la duración del intervalo QT máximo del electrocardiograma. Se han propuesto varios mecanismos que podrían estar implicados en la prolongación del intervalo QT secundaria a la isquemia miocárdica aguda: alteración de la respuesta del miocardio a las catecolaminas o a la estimulación colinérgica, perturbación de las corrientes iónicas del calcio o del potasio, o inducción de cambios en la concentración intracelular de hidrógeno (Jiménez & Martín, 2008).

Dependiendo de cuán grave se vea comprometido el flujo coronario, se producirán diversos grados de isquemia miocárdica, lo que dará como resultado un infarto al miocardio con elevación del segmento ST, un IAM sin elevación del segmento ST o angina inestable. El ECG es la única modalidad capaz de hacer un diagnóstico de infarto al miocardio con elevación del ST. Es la herramienta más importante para definir el inicio del evento coronario y la urgencia de una revascularización inmediata. Sirve como la única base para decidir si el paciente es o no un candidato para la terapia trombolítica o la angioplastia primaria. Por lo tanto, sigue siendo fundamental para el proceso de toma de decisiones en el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo. Puede identificar el vaso culpable, localizar si la lesión es proximal o distal y, por lo tanto, predice la extensión del miocardio en peligro. La localización del buque culpable también ayudará a predecir posibles complicaciones que pueden ocurrir inherentemente en función de la ubicación geográfica del IAM. Es la modalidad más útil para identificar varias complicaciones del infarto agudo de miocardio, incluidas las diversas anomalías de la conducción auriculoventricular e intraventricular, así como las diferentes bradicardias y taquicardias, que son frecuentes durante la hospitalización, especialmente después del inicio de los síntomas (Baltazar, 2009).

CAPÍTULO 5. Modelos experimentales

Para comprender mejor la fisiopatología y desarrollar nuevos regímenes de tratamiento para las enfermedades cardíacas, los investigadores desarrollaron modelos animales que simulan enfermedades humanas (Miranda et al., 2007). Estos modelos evalúan la electrofisiología cardíaca y los efectos sobre la conductividad provocados por el Infarto Agudo al Miocardio, lo que ha ayudado a conocer más sobre las alteraciones electrocardiográficas que se producen por dicha enfermedad y los cambios moleculares en las células del sistema de conducción y en los miocitos que se encuentran implicados durante el evento. Los modelos de ratas y ratones para investigación ofrecen ventajas con respecto a los animales más grandes, como un menor costo, una menor variabilidad fisiológica y la posibilidad de utilizar modelos transgénicos (Arini et al., 2018). La Rata Wistar se ha utilizado como modelo de infarto de miocardio por oclusión

coronaria. En todos los casos, el análisis de los parámetros de ECG como los intervalos RR, QT y PR se utilizan para evaluar los resultados del experimento y dilucidar los mecanismos de acción, el uso de este modelo en investigaciones experimentales es muy común y ha aumentado en las últimas décadas (Caracciolo et al., 2018).

Para poder determinar los cambios existentes en el ECG durante un IAM, es necesario primero tener de referencia los valores de cada parámetro en ratas sanas, se han descrito en varios artículos algunos valores teniendo diferentes variables como la edad, anestesia, peso y el tiempo después del infarto, sin embargo, no se han establecido los criterios de los parámetros ya que hay variación en los resultados de los diferentes artículos. Además, es necesario tener bien establecidos estos datos para así notar las diferencias del ECG de la rata Wistar con el ECG del humano. Algunas de estas disparidades entre humano y rata se encuentra que el ECG de rata carece de la onda Q en la mayoría de las derivaciones o puede ser difícil de localizar, especialmente en el ECG ruidoso y de baja amplitud. Para un humano adulto, el intervalo RR en reposo varía de 0.6-1 s (FC=60-100 lat/min), mientras que para las ratas maduras el intervalo RR es 118-251 ms (FC=239-508 lat/min). En ratas, la FC depende de la edad, y se ha observado que aumenta durante las primeras 4 semanas después del nacimiento (Konopelski & Ufnal, 2016). En el caso de la onda P se han reportado valores desde los 22 ms hasta los 26.5 ms y un intervalo PR con una duración de 49.6 a 51.4 ms (Caracciolo et al., 2018). En el complejo QRS, Silva y colaboradores reportan una duración de 92.57 ms en ratas de 3 meses de edad y bajo anestesia con pentobarbital que es un valor mucho mayor comparado con los resultados de otros artículos bajo condiciones similares (Silva et. al., 2010). En cuanto a las amplitudes se ha reportado lo siguiente: en hembras la onda P es de 62.6 uV, onda Q de -22.2uV, onda R de 540.1 uV, onda S de -339.1 uV y onda T de 127.9 uV; y en los machos la onda P de 75.1 uV, onda Q de -24.8 uV, onda R de 547.6uV, onda S de -328.6 uV y onda T de 132.9 uV (Caracciolo et. al., 2018).

Tabla 1. Comparación de parámetros electrocardiográficos entre Ratas Wistar y Humanos.

	Intervalo RR (ms)	FC (lat/min)	Onda P (ms)	Intervalo PR (ms)	Complejo QRS (ms)
Rata	118 – 251	239 – 508	22 – 26.5	49.6 – 51.4	92.57
Humano	600 – 1000	60 – 100	80-110	120-200	<120

Konopleski & Ufnal, (2016). Caracciolo et. al., (2018). Silva et. al., (2010). Cardona, (2014).

Tabla 2. Comparación de amplitudes de onda del ECG entre Ratas Wistar y Humanos de ambos sexos.

	Onda P (uV)		Onda Q (uV)		Onda R (uV)		Onda S (uV)		Onda T (uV)	
	Hembra	Macho	Hembra	Macho	Hembra	Macho	Hembra	Macho	Hembra	Macho
Rata	62.6	75.1	-22.2	-24.8	540.1	547.6	-339.1	-328.6	127.9	132.9
Humano	250		<200		<700		-----		>200	

Caracciolo et. al., (2018). Alexánderson, (2017).

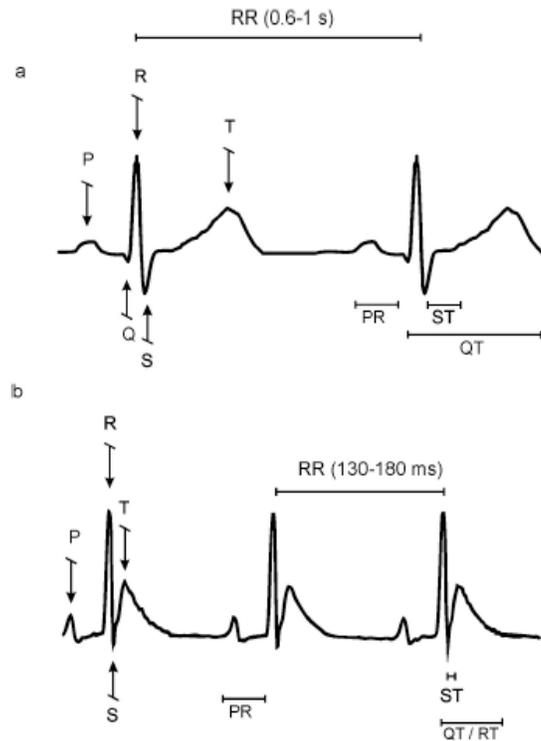


FIGURA 23. ELECTROCARDIOGRAMA EN HUMANOS (a) y RATA WISTAR (b) CON DERIVACIÓN II

Konopelski, P. & Ufnal, M. (2016). Original recording of human (a) and Wistar ra (b) ECG, II limb lead. [Imagen]. Recuperado el 01 de febrero del 2020 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429108>

Registro original de ECG humano (a) y de rata Wistar (b), derivación de extremidad II. Intervalo RR en humanos en segundos, en ratas en milisegundos. Las ondas Q y los segmentos ST en ratas son difíciles de detectar.

Entre los parámetros observados en los cambios en el ECG durante un IAM en rata Wistar, se encuentran la duración del segmento ST, sin embargo, no se han establecido criterios claros de cambios significativos. La longitud del segmento ST es de importancia limitada para el análisis de ECG. Primero, es difícil detectar el segmento ST en el ECG de rata ya que la onda T a menudo aumenta en continuidad con la onda S. En segundo lugar, la prolongación del segmento ST alarga los intervalos QT. Por lo tanto, es más conveniente analizar los dos últimos parámetros en lugar del segmento ST. Respecto a la onda T se ha informado la inversión de esta durante un IAM. Mientras que la duración patológica del intervalo QT indica alteraciones en la actividad eléctrica del corazón debido a una enfermedad cardíaca intrínseca como el infarto de miocardio (Konopelski & Ufnal, 2016).

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la actividad eléctrica del corazón en función del tiempo en ratas Wistar machos y hembras antes y después de la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda, provocando arritmias postinfarto para comparar el electrocardiograma en ambos sexos.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Inducir infarto miocárdico mediante oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda de ratas Wistar hembra y macho.
2. Colocar electrodos de tres derivaciones para adquirir la lectura del electrocardiograma.
3. Medir el tiempo de duración de un latido (ritmo cardíaco), frecuencia cardíaca, complejo QRS, intervalos PR, QT, segmento ST, PR y TP en función del tiempo, amplitud de onda Q, R, S, T, punto J en función del voltaje e incidencia de arritmias.

HIPÓTESIS:

Al realizar un electrocardiograma en ratas Wistar machos y hembras después del infarto agudo, existirán diferencias electrofisiológicas que se verán reflejadas en el ritmo cardíaco, frecuencia cardíaca, duración del complejo QRS, intervalos PR, QT, segmento ST, PR y TP en función del tiempo, amplitudes de las ondas Q, R, S, T, punto J en función del voltaje e incidencia de arritmias según sea el sexo de la rata.

MATERIALES

Material biológico

- 13 ratas Wistar macho
- 10 ratas Wistar hembra

Material químico

- Pentobarbital 63 mg/mL
- Solución Salina Fisiológica

Equipo

- BIOPAC Systems, Inc.

Instrumentos de laboratorio

- Balanza
- jeringa de 1 mL con aguja
- vaso de precipitados de 100 mL
- tijeras de disección
- Espátula
- Hilo seda
- Aguja quirúrgica 0.001 mm
- Gasas
- Pinzas de mosquito

METODOLOGÍA

Animales. Se ocuparon 13 ratas Wistar macho con un peso corporal entre 163- 290 g y 10 ratas Wistar hembra con un peso de 204- 278 g, de 12 a 15 semanas de edad, fueron marcadas y pesadas antes de todo el proceso. Se generaron los siguientes 4 lotes: lote 1 (hembras control), lote 2 (hembras infartadas), lote 3 (machos control) y lote 4 (machos infartados). Se realizaron los cálculos para anestesia con pentobarbital a una concentración de 63 mg/mL, vía i.p, teniendo en cuenta la dosis de 45 mg/kg de peso de la rata.

Electrocardiograma. Una vez anestesiada, se colocó decúbito supino en una base de madera y se instalaron los electrodos para que estos pudieran ser enganchados a la piel del animal. Los electrodos se colocaron de la siguiente manera: cable negro en brazo izquierdo, rojo en pierna izquierda y blanco a la altura del corazón, de tal forma que la derivación estudiada fue la III, estos electrodos se encontraban conectados al equipo BIOPAC Systems, Inc. donde se inició el electrocardiograma (ECG), el cual se observó durante un periodo de 10 minutos.

Inducción de infarto miocárdico. Después de haber realizado el ECG, se extrajeron los electrodos de la rata y se sometió a cirugía para la obstrucción coronaria. Para iniciar con dicho procedimiento, el animal de experimentación permaneció en anestesia y en posición de cúbito dorsal. Con ayuda de unas tijeras de disección se recortó el pelo de la rata en el área del tórax para facilitar el proceso, con las mismas tijeras se realizó una incisión de 3 cm entre el cuarto y quinto espacio intercostal, evitando dañar algún órgano de la cavidad expuesta o la pérdida abundante de sangre. Se introdujo una espátula de 1 cm de grosor por la incisión realizada y se extrajo el corazón cuidando no romper un vaso sanguíneo de importancia. Se ubicó la arteria coronaria anterior izquierda y se efectuó una sutura con aguja quirúrgica de 0.001 mm de grosor. La sutura se hizo lo suficientemente fuerte para llegar a obstruir por completo el flujo de sangre y sin llegar a diseccionar la arteria y se vigiló que no se desgarrará el tejido al atravesar la aguja sobre el mismo. Una vez completada la sutura, se devolvió el corazón a su cavidad del mediastino y fue cerrada la incisión usando aguja atraumática e hilo seda. Inmediatamente después de completar la cirugía, se colocaron los electrodos de la misma forma anteriormente mencionada en brazo izquierdo, pierna izquierda, corazón y se procedió a la toma del ECG durante 10 minutos.

Parámetros evaluados. Posterior a la conclusión de la parte experimental se evaluaron uno a uno los ECG de todos los lotes, los parámetros medidos por triplicado fueron los siguientes: ritmo, frecuencia cardíaca, amplitud de ondas Q, R, S, T, complejo QRS, intervalos PR, QT, punto J, segmento ST, PR, TP y presencia de arritmias.

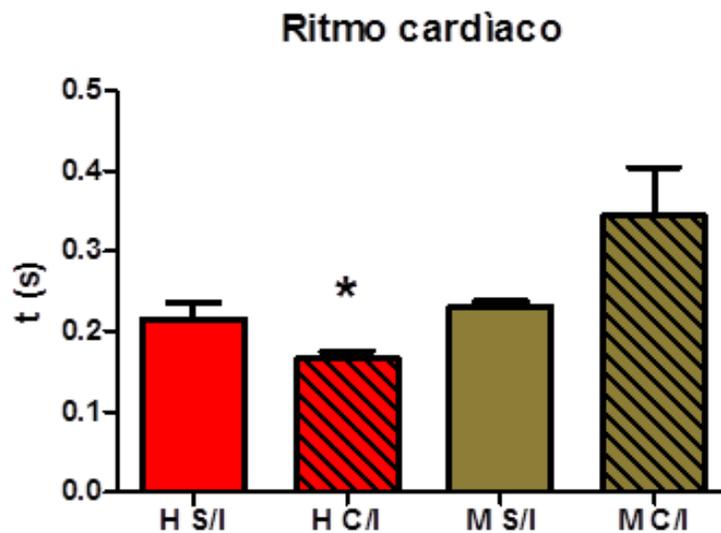
Para evaluar el ritmo cardíaco se midió la duración en segundos del pico de una onda R al pico de la otra onda R consecutiva, lo que corresponde a un latido. En el caso de la frecuencia cardíaca se midió la distancia entre picos de 2 ondas R consecutivas y el resultado en segundos se utilizó para dividir los 60 segundos correspondientes a un minuto lo que determinó la FC en latidos por minuto. En cuanto a los intervalos PR, QT, complejo QRS, segmento ST, PR y TP se evaluó su duración en segundos. Para la medición de la amplitud de las ondas se midió el voltaje partiendo desde la línea isoeletrica hasta el punto más alejado de la onda y para determinar el desnivel ST (punto J) se midió la distancia en voltaje de la línea de base.

Estadística. Los datos obtenidos fueron capturados y graficados, teniendo como resultado una gráfica por cada parámetro donde se compararon todos los lotes tomando en cuenta la desviación estándar de cada resultado y se determinaron las diferencias significativas entre lotes para cada parámetro con ANOVA.

RESULTADOS

Del grupo de ratas Wistar hembra, se encontró un 10% de deceso post cirugía por lo que se evaluaron 7 electrocardiogramas de este sexo. En cuanto a los machos se había contemplado una n=12, donde el 23% fallecieron por el infarto, por lo que se evaluaron 8 electrocardiogramas.

El ritmo cardiaco fue evaluado de pico a pico de dos ondas R consecutivas, lo que se considera como la duración en tiempo de un latido cardíaco, se observa en la GRÁFICA 1 que tanto los machos como las hembras control presentan similitud en su duración, después del infarto en las hembras disminuye el ritmo y en los machos aumenta por lo que existe una diferencia significativa entre sexos postinfarto.

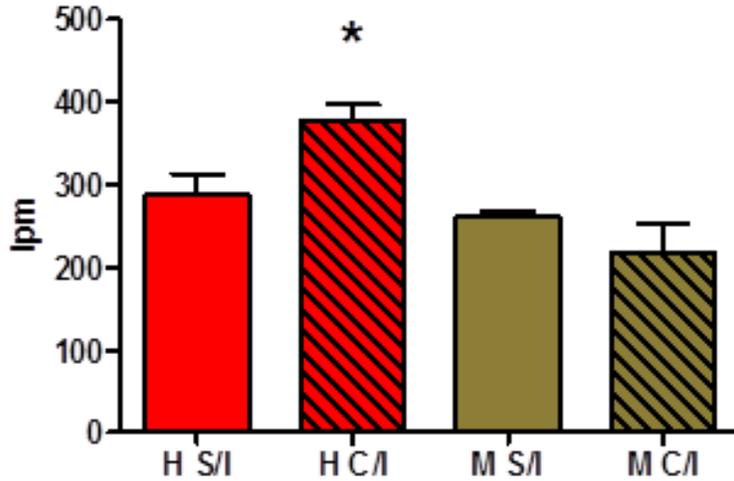


GRÁFICA 1. RITMO CARDÍACO

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el tiempo en segundos y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos. Se marcan con (*) las diferencias significativas entre lotes para cada parámetro con ANOVA, considerando la desviación estándar.

Para medir la frecuencia cardiaca se determinó la distancia de dos picos R consecutivos y ese resultado se utilizó para dividir los 60 segundos correspondientes a un minuto, al obtener los resultados se observó cierta similitud en machos y hembras control existiendo un ligero aumento en las hembras. Al comparar el efecto del infarto en ambos sexos, en las hembras el infarto provoca un aumento en la frecuencia cardiaca (FC) mientras en los machos sucede el efecto contrario (GRÁFICA 2).

Frecuencia cardiaca

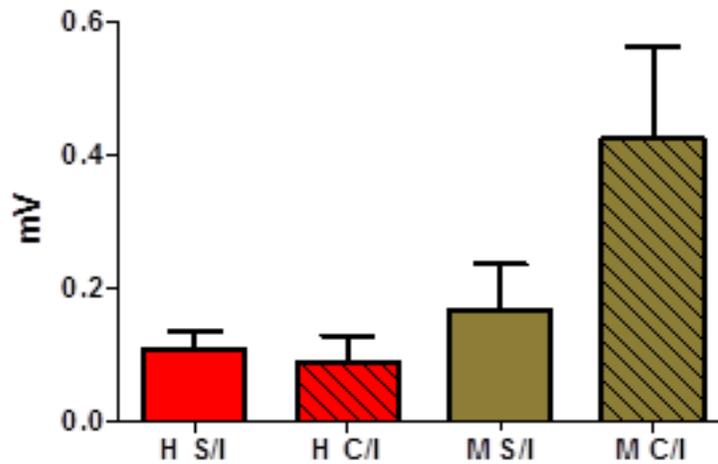


GRÁFICA 2. FRECUENCIA CARDÍACA

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra los latidos por minuto (lpm) y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos. Se marcan con (*) las diferencias significativas entre lotes para cada parámetro con ANOVA, considerando la desviación estándar.

La amplitud en todos los casos se refiere a la distancia que existe entre la línea base hasta el punto más alejado de cualquier onda. En la evaluación de la amplitud Q no hubo diferencias significativas entre los lotes, pero se puede observar una mayor amplitud en los machos postinfarto que en las hembras postinfarto (GRÁFICA 3).

Amplitud Q

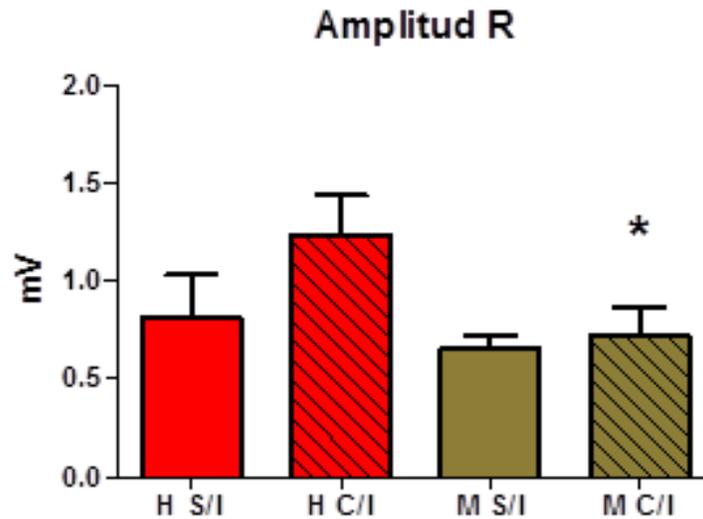


GRÁFICA 3. AMPLITUD Q

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el voltaje en mV y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

En la amplitud R no se observan diferencias entre hembras y machos control, sin embargo, en hembras y machos infartados se encontraron diferencias significativas, las hembras tienden a presentar mayor voltaje que los machos.

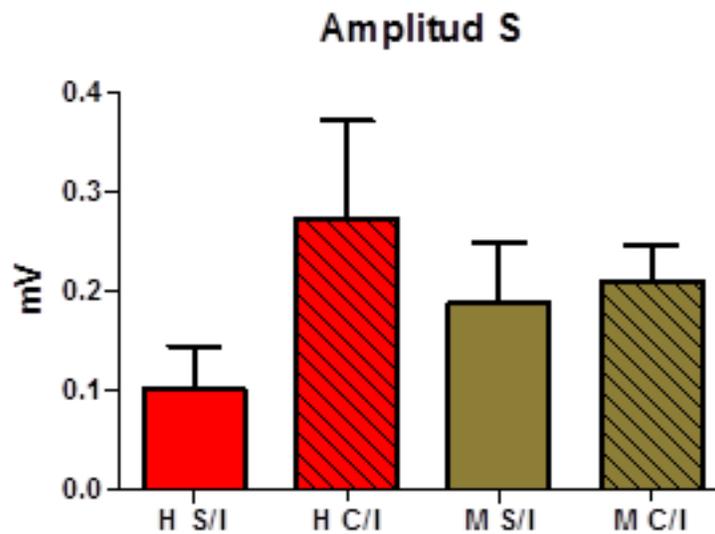
También se encuentra una diferencia en las hembras infartadas contra las hembras controles, donde la amplitud aumenta, en contraparte en los machos donde no existe cambio (GRÁFICA 4).



GRÁFICA 4. AMPLITUD R

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el voltaje en mV y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos. Se marcan con (*) las diferencias significativas entre lotes para cada parámetro con ANOVA, considerando la desviación estándar.

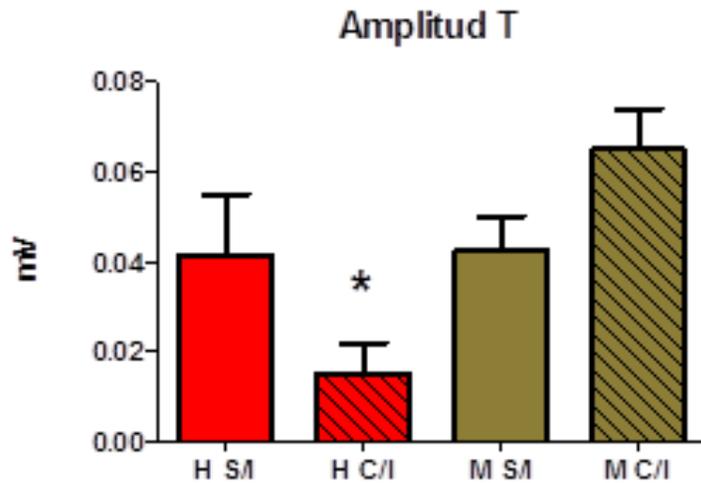
En el caso de la amplitud S se observa mayor amplitud en machos que en hembras control, pero después del infarto el incremento de la amplitud se encuentra más pronunciado en hembras que en machos, aunque estas diferencias no son significativas (GRÁFICA 5).



GRÁFICA 5. AMPLITUD S

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el voltaje en mV y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

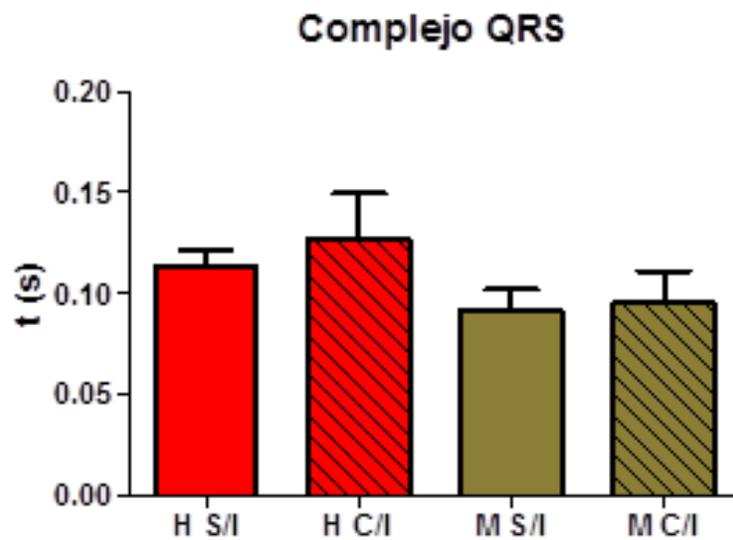
En la onda T se observa una amplitud similar entre machos y hembras control, pero después del infarto, la amplitud de la onda T disminuye en las hembras y en los machos aumenta (GRÁFICA 6).



GRÁFICA 6. AMPLITUD T

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el voltaje en mV y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos. Se marcan con (*) las diferencias significativas entre lotes para cada parámetro con ANOVA, considerando la desviación estándar.

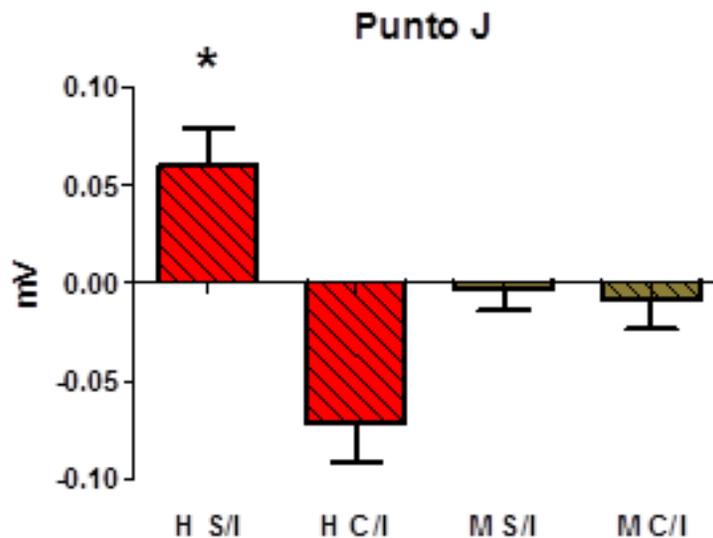
El complejo QRS, se mide a través del tiempo, se observa que hay un ligero incremento en hembras después del infarto respecto al control, mientras que en machos la duración del complejo se mantiene igual después del infarto (GRÁFICA 7).



GRÁFICA 7. COMPLEJO QRS

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el tiempo en segundos y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

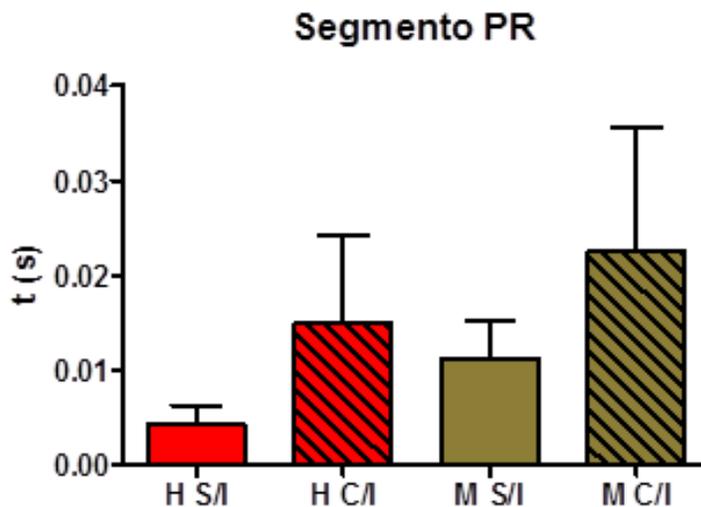
Para obtener el punto J se utilizó como referencia la línea base, se tomaron como negativos los resultados por debajo de esta línea y como positivos los resultados arriba de la línea con la finalidad de determinar si había supra o infra desnivel del segmento ST o ninguno de los dos casos. Se encontró una diferencia significativa entre hembra control y hembra postinfarto, mostrando un punto J por encima de la línea base en ratas sanas, y un punto J por debajo de la línea base en ratas infartadas, en cuanto a los machos se observa un punto J negativo tanto en ratas sanas como infartadas (GRÁFICA 8).



GRÁFICA 8. PUNTO J

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el voltaje en mV y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos. Se marcan con (*) las diferencias significativas entre lotes para cada parámetro con ANOVA, considerando la desviación estándar.

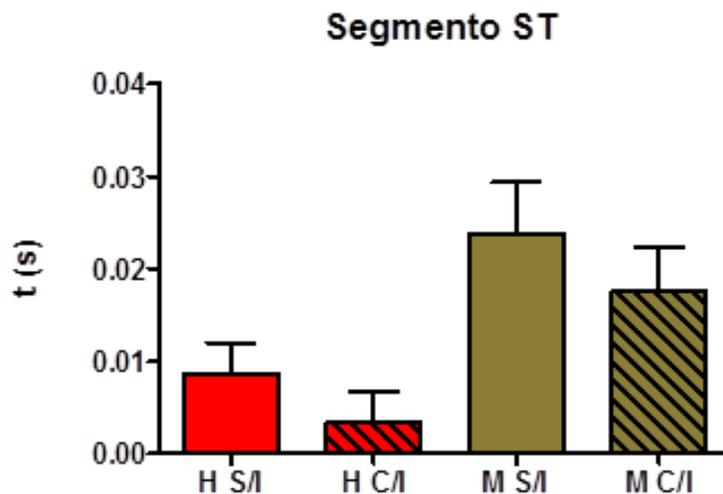
Para evaluar el segmento PR se consideró la distancia del final de la onda P hasta el inicio de la onda Q, en caso de ausencia de la onda Q se tomó en cuenta el inicio de la onda R. No hubo diferencias significativas entre ningún lote, sin embargo, se puede observar en el gráfico 7 una mayor duración del segmento PR en machos control que en hembras control, en ambos sexos se prolonga el segmento después del infarto, pero en las hembras es más pronunciado (GRÁFICA 9).



GRÁFICA 9. SEGMENTO PR

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el tiempo en segundos y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

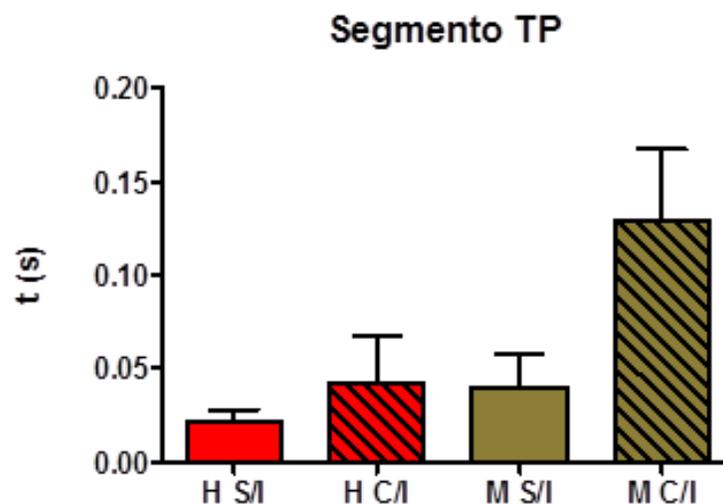
El segmento ST también fue evaluado respecto a su duración, se midió del término del complejo QRS hasta el inicio de la onda T. No hubo diferencias significativas entre ningún lote, pero se observa una mayor duración en machos control que en hembras control. En ambos casos hubo una disminución en su duración después del infarto (GRÁFICA 10).



GRÁFICA 10. SEGMENTO ST

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el tiempo en segundos y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

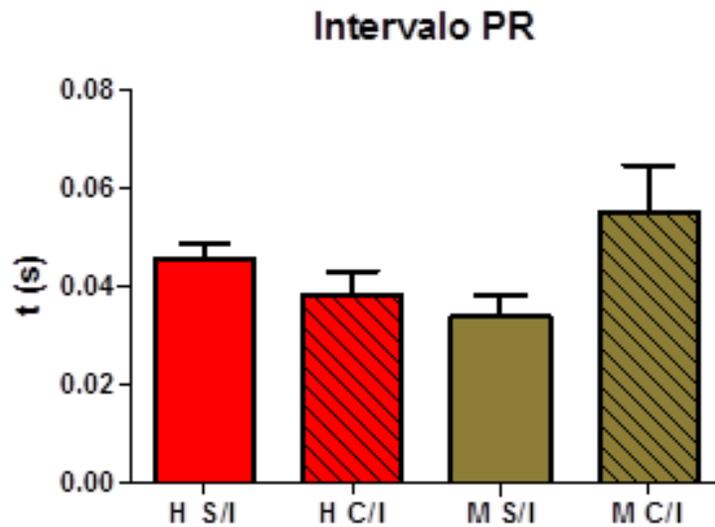
El segmento TP fue evaluado al finalizar la onda T hasta el inicio de la onda P. No hubo diferencias significativas en ninguno de los lotes, y en ambos casos se observa un aumento postinfarto, pero en machos es más pronunciado (GRÁFICA 11).



GRÁFICA 11. SEGMENTO TP

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el tiempo en segundos y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

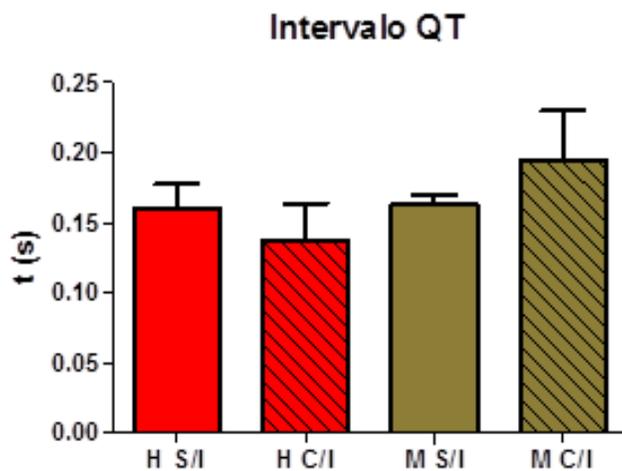
El intervalo PR se mide desde el inicio de la onda P hasta el inicio de la onda Q o R. Las hembras control presentan un intervalo PR ligeramente más largo que los machos y en las hembras este intervalo se acorta después del infarto, en los machos se prolonga (GRÁFICA 12).



GRÁFICA 12. INTERVALO PR

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el tiempo en segundos y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

El intervalo QT se mide desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. Ambos controles tienen un intervalo similar, pero después del infarto en las hembras se acorta y en los machos se prologa (GRÁFICA 13).

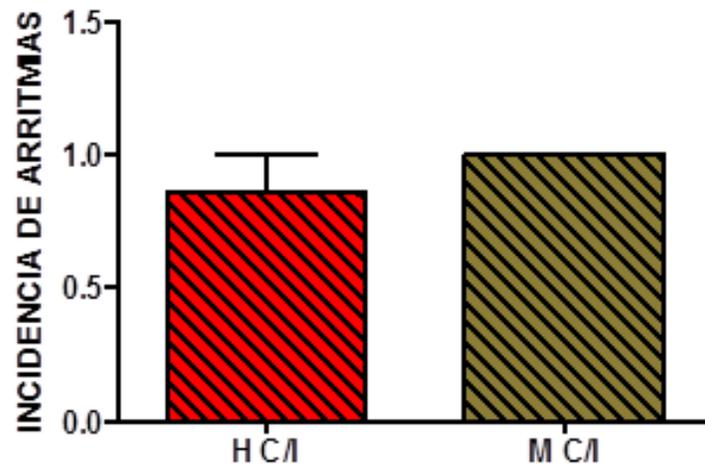


GRÁFICA 13. INTERVALO QT

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra el tiempo en segundos y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

En cuanto a las arritmias se observa mayor incidencia en machos que en hembras infartadas sin embargo estas diferencias no son significativas (GRÁFICA 14).

Arritmias



GRÁFICA 14. INCIDENCIA DE ARRITMIAS

H: Hembra M: macho S/I: Sin infarto C/I: Con infarto. En el eje de las ordenadas se muestra la incidencia de arritmias y en el eje de las abscisas los lotes, de rojo se ilustran las hembras y en verde los machos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente trabajo se analizaron los parámetros electrocardiográficos de ratas Wistar hembras y machos antes y después del infarto con la finalidad de conocer las diferencias en dichos parámetros entre ambos sexos en estado fisiológico y patológico y de esta manera relacionar los resultados obtenidos con los eventos electrofisiológicos que pudieran estar implicados, ya que se ha relatado en varios artículos que existen diferencias a nivel anatómico, fisiológico y molecular entre el corazón del sexo masculino y femenino (Regitz-Zagrosek & Kararigas, 2017) y en otras investigaciones clínicas se han reportado diferencias en el ECG entre hombres y mujeres en estado fisiológico (Barrabés, et al., 2017), sin embargo, existen pocas investigaciones que relacionen ambos temas. Esto tiene gran importancia en el hecho de conocer las diferencias moleculares en el corazón entre ambos sexos que nos indiquen los cambios observados en el ECG pueden ayudar a establecer parámetros más específicos para la mujer en estado fisiológico y en estado de infarto miocárdico puesto que la mayoría de las investigaciones sobre dicho tema se ha realizado con el sexo masculino y esto ha sido por diversos motivos entre los cuales se incluye la eliminación de interferencias que provoque variabilidad en los resultados debido a que se ha observado que las mujeres tienden a tener mayor variabilidad lo que se ha relacionado con el ciclo hormonal femenino (Hatcher & Clements, 2013). De hecho, existen publicaciones que muestran como las hormonas sexuales femeninas y masculinas actúan directamente sobre los canales iónicos implicados en el potencial de acción de los miocitos o indirectamente por vías genómicas, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos involucrados (Bett, 2016).

El contenido de este trabajo se sustenta de estas investigaciones, que en su mayoría son de otros países ya que en México no existe mucha información sobre el tema pues recién en el año 2018 se presentó el primer libro “Cardiopatías en la mujer” que habla de dichas diferencias. Por lo que otra de las finalidades es proporcionar más información sobre el tema dentro del país.

Es importante mencionar que, aunque se busca relacionar los cambios moleculares antes y durante la isquemia para ambos sexos en la rata Wistar con los cambios en el ECG, es impreciso compararlo en un cien por ciento con lo que pudiera ocurrir en el humano ya que existen marcadas diferencias en la expresión y cinética de los canales iónicos entre la rata y el humano (Bett, 2016), sin embargo, puede ayudar a comprender más lo que sucede durante el evento y abrir camino a nuevas investigaciones.

Como ya se mencionó anteriormente, a causa del desequilibrio electrolítico transmembrana y la participación del sistema nervioso autónomo durante el periodo de estrés, es probable que se generen arritmias durante y después del infarto, los mecanismos derivados más comunes son automatismo anormal, actividad desencadenada y reentrada. El tipo de arritmias más observadas en estos casos son extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, aunque también pueden presentarse otros tipos (Lilly, 2016).

En múltiples artículos se manifiesta un aumento del riesgo de arritmias postinfarto en hombres que en mujeres lo cual está asociado a una mayor cardioprotección en las mujeres en estado fisiológico y durante algún estado patológico, esto lo han vinculado al papel que juegan los estrógenos en el corazón, además de otros mecanismos independientes de dichas hormonas (Regitz-Zagrosek & Kararigas, 2017).

Los resultados obtenidos en este trabajo apoyan la mayor incidencia de arritmias postinfarto en machos que en hembras, aunque los resultados no fueron significativos y probablemente se necesite un mayor número de animales de experimentación para obtener significancia en estos resultados. Sin embargo, el tipo de arritmia que se presentó en su mayoría en los machos fue taquicardia supraventricular, es poco probable que este tipo de arritmia se genere a causa de una lesión auricular o del nodo sinusal ya que la arteria que se obstruyó durante la experimentación (coronaria anterior izquierda) no irriga esta zona. Por lo tanto, el tipo de arritmia presentado en esta experimentación pudiera explicarse por el impacto variable que tiene el sistema nervioso autónomo en el corazón tras un periodo de estrés sobre ambos sexos.

Durante el evento isquémico normalmente aumenta la respuesta del sistema nervioso simpático a causa del dolor y estrés generado además de la estimulación de las fibras simpáticas en el epicardio, esto promueve a que exista un aumento en la frecuencia cardíaca por el efecto que tiene la NA sobre el nodo sinusal. Por otra parte, el sistema nervioso parasimpático comienza a regular este efecto con la liberación de ACh (Webb, Adgey, & Pantridge, 1972).

Hay estudios que indican que el sexo femenino tiene dominio parasimpático en el control de la frecuencia cardíaca durante la oclusión coronaria lo que ayuda a disminuir el riesgo de arritmias (Evans, 2001). Durante la experimentación hubo un aumento de la frecuencia cardíaca después del infarto en las hembras, sin embargo, no se observa un aumento considerable con respecto a las hembras control y es atribuido a una mayor participación del sistema parasimpático que se contrapone a los efectos del sistema simpático. Este suceso también puede verse reflejado en la disminución del ritmo cardíaco y de los intervalos PR y QT como se observa en las GRÁFICA 1, GRÁFICA 12 y GRÁFICA 13 respectivamente.

Como ya se mencionó, en los machos la arritmia predominante en este estudio es la taquicardia supraventricular, de igual manera el sistema simpático actúa durante el periodo de infarto, pero en este caso los machos no cuentan con un gran control de la frecuencia cardíaca por medio del sistema parasimpático (Evans, et al., 2001), se plantea la hipótesis de que esto provoca un incremento del automatismo del nodo sinusal de una manera exacerbada, al llegar la señal de manera descontrolada al nodo auriculoventricular, este al encontrarse en un periodo refractario absoluto no propaga esa señal, sino que se deja llevar por su propio automatismo tomando el control del ritmo ventricular, de manera que se desfasen el ritmo auricular del ventricular. Esto explicaría la disminución en la frecuencia cardíaca observada en los machos postinfarto (GRÁFICA 2), la mayor duración del ritmo cardíaco (GRÁFICA 1) que prácticamente evalúa la duración entre cada despolarización ventricular (intervalo RR) y una mayor duración de los intervalos PR y QT. Esta disminución en la FC entre machos control y machos infartados no es tan pronunciada ya que se piensa que a pesar de que el nodo auriculoventricular tiene una frecuencia de disparo mucho más baja que el nodo sinoauricular, este también se ve afectado

por el sistema nervioso simpático, aunque en menor medida debido a la menor inervación de fibras simpáticas (William et. al., 2018), aumentando un poco más su frecuencia de disparo. Debido a que las aurículas laten con una mayor frecuencia y los ventrículos con una menor frecuencia por lo anteriormente expuesto puede ser posible la aparición de estas arritmias.

Por lo tanto, esta discrepancia en la conducta del sistema nervioso autónomo en ambos sexos puede explicar también la diferencia significativa en la frecuencia y ritmo cardiaco en hembras y machos postinfarto.

A pesar de que los resultados obtenidos se atribuyen en mayor medida a los efectos del sistema nervioso autónomo debido al impacto que generan los cambios de la frecuencia cardiaca en todos los parámetros del ECG, evaluar cada parámetro individualmente puede reflejar datos más específicos sobre las diferencias en las corrientes iónicas implicadas en cada sexo.

El complejo QRS proporciona información de lo que pasa durante la despolarización ventricular. Al existir una salida en exceso de K^+ por la disminución de ATP debida al estado de hipoxia que se genera durante el infarto, se esperaría que sucediera una hiperpolarización, sin embargo lo que ocurre es que al haber mayor concentración de K^+ extracelular que intracelular, según la ecuación de Nernst su potencial de equilibrio aumenta y ya que el potencial de membrana depende en su mayoría del potencial de equilibrio de K^+ entonces este también aumenta aproximadamente a los -55 mV convirtiéndose en el potencial de membrana en reposo, lo que provoca que todos los canales de Na^+ se inactiven y la despolarización dependa de la corriente Ca_L lo que volverá más lenta esta fase (FIGURA 24), esto se ve reflejado en un ligero ensanchamiento del complejo QRS para ambos sexos postinfarto (Klabunde, 2017). Debido a que las hembras muestran una menor expresión y actividad de canales Ca_L la despolarización puede ser más lenta que la de los machos y por tal motivo se observa un mayor aumento del complejo QRS después del infarto en estas (Regitz-Zagrosek & Kararigas, 2017).

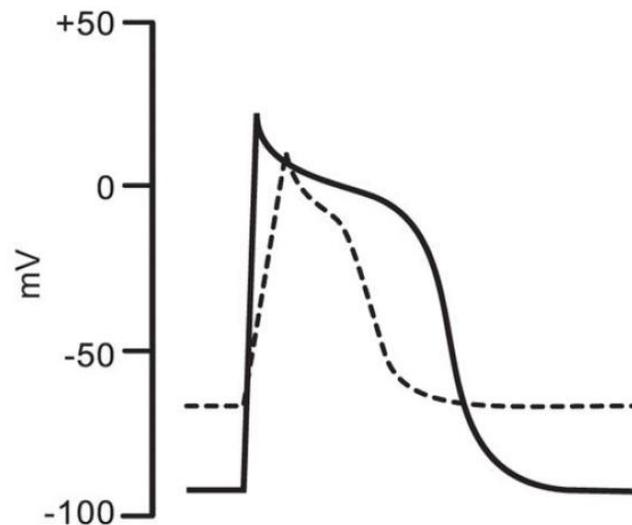


FIGURA 24. EFECTOS DE LA ISQUEMIA EN LOS POTENCIALES DE ACCIÓN VENTRICULAR. POTENCIAL DE ACCIÓN ISQUÉMICO (TRAZADO DISCONTINUO)

Klabunde, R. (2017). Effects of ischemia on ventricular action potentials. [Imagen]. Recuperado el 20 de marzo del 2020 de: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/advan.00105.2016>

El potencial de acción isquémico (trazado punteado) tiene un potencial de reposo menos negativo (despolarizado), una fase ascendente más lenta y una duración reducida.

El segmento ST representa el tiempo que transcurre cuando finaliza la despolarización ventricular hasta que inicia la repolarización ventricular, observando el diagrama del potencial de acción de las células miocárdicas se puede relacionar este parámetro con la fase de meseta. La disminución de ATP ocasiona que canales especiales de K^+ (K_{ATP}) que se desactivan por los niveles normales de ATP, no se desactiven y permitan la salida de K^+ , además se reduce la actividad de la bomba $Na^+K^+ATPasa$ aumentando la concentración extracelular de K^+ y disminuyendo la concentración intracelular de dicho ión de tal manera que ocurre una repolarización más temprana provocando a su vez el acortamiento de la fase de meseta y viéndose reflejado en la disminución del segmento ST en ambos sexos después del infarto (Klabunde, 2017).

A pesar de que en los dos sexos el segmento ST disminuye después del infarto, en la rata control hembra el segmento es más pequeño que el de la rata control macho, esto puede ser explicado por las marcadas diferencias de sexo en el manejo de Ca^{2+} ya que esta corriente es la que predomina en la fase de meseta. Regitz y colaboradores en 2017 publicaron que los roedores hembra muestran menores corrientes transitorias de Ca^{2+} , tienen una reserva cardíaca reducida, menor carga de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico en comparación con los machos en respuesta a la estimulación adrenérgica, estas diferencias sexuales están mediadas en parte por la vía $AMPC / PKA$, que puede deberse a la función de los cromosomas sexuales o las hormonas sexuales. Se ha demostrado que la concentración de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico aumenta en ausencia de estrógenos y esto es revertido en presencia de estas hormonas, también se ha demostrado que la homeostasis del Ca^{2+} está regulada en función del ciclo estral. Mientras que en las hembras la menor concentración de Ca^{2+} citosólico debida a los estrógenos explica una menor duración en la fase de meseta y por ende un menor tamaño en el segmento ST, en los machos su mayor duración de este segmento es explicada gracias a la testosterona ya que estimula rápidamente la fosfolipasa C intracelular activadora de Ca^{2+} y la vía del fosfato-3-inositol (Regitz-Zagrosek & Kararigas, 2017).

En previas investigaciones se menciona que las mujeres tienen un tiempo refractario del nodo SA más corto que los hombres (Paniagua, 2018), esto es apoyado con los resultados obtenidos del Segmento TP (GRÁFICA 11) donde se observa un menor tiempo en las hembras pre y post infarto comparada en ambos casos con los machos. Este segmento indica el tiempo que tarda desde que los ventrículos se encuentran completamente despolarizados hasta que inicia un nuevo impulso en el nodo sinusal, como el periodo refractario en el nodo sinusal de las mujeres es más corto, entonces el nuevo impulso será más rápido en el sexo femenino por lo que el segmento TP se verá reducido.

En cuanto al intervalo QT, éste incluye la despolarización y repolarización ventricular, como ya se mencionó anteriormente la despolarización se enlentece a causa de la activación de los canales de Ca_L durante esta fase. Lo que sucede también por mecanismos aun no conocidos es la disminución de algunas corrientes de K^+ que participan en la repolarización (Yang & Nerbonne, 2016), este y otros mecanismos propuestos como la alteración de la respuesta del miocardio a las catecolaminas o a la estimulación colinérgica pueden estar implicados en la prolongación del intervalo QT después de la

isquemia miocárdica aguda (Jiménez & Martín, 2008). Esto puede explicar los resultados obtenidos donde la prolongación del intervalo QT postinfarto solo se observó en los machos, mientras que en las hembras sucedió el efecto contrario, ya que al inactivarse algunas corrientes de K^+ , la que predomina y se encarga de la repolarización es la I_{KATP} y se ha relacionado a las hembras y los estrógenos con una mayor expresión de estos canales (Johnson et. al., 2006) lo que se ve reflejado en una disminución del tiempo de repolarización y por ende un acortamiento en el intervalo QT en este sexo.

La gráfica que evalúa el punto J muestra diferencias significativas entre hembras antes y después del infarto, sin embargo, el rango no rebasa entre -1 a 1 mV, para ser considerado como supra o infradesnivel del segmento ST debe superar 1 mV hacia arriba o hacia abajo de la línea isoeletrica (Cardona, 2014). Según algunos estudios cuando existe una obstrucción total de la arteria, lo más común es la observación de la elevación del segmento ST (Lilly, 2016), lo cual no sucedió durante la experimentación, probablemente porque la derivación en la que se hubiera reflejado más este suceso es en la V3 y V4 que revelan en mayor medida la parte anterior del corazón.

No existe mucha información con respecto a la variación en las amplitudes de las ondas del ECG, se puede observar en las gráficas que hay una mayor diferencia entre hembras y machos postinfarto que entre hembras y machos control, especialmente en la Amplitud R y Amplitud T. Como se ha mencionado, los canales que participan en la despolarización ventricular durante el infarto son los canales de Ca^{2+} tipo L, por lo que pudieran estar implicados en dichos cambios ya que se ha expuesto que existen diferencias entre ambos sexos en cuanto a la corriente de Ca^{2+} , sin embargo, hacen falta más investigaciones acerca de cómo pudiera estar afectando esta corriente en las amplitudes de las ondas Q, R y S. La Amplitud T se encuentra relacionada con la corriente de K^+ , aunque no se ha demostrado de qué manera pudiera influir, la corriente I_{KATP} predomina durante el infarto y existen variaciones en la expresión de estos canales para ambos sexos que quizá explicarían la diferencia significativa encontrada en los resultados obtenidos durante la experimentación.

CONCLUSIONES

Se encontraron diferencias electrocardiográficas entre hembras y machos en condiciones fisiopatológicas en los parámetros de ritmo cardíaco, frecuencia cardíaca, amplitud R, amplitud T y punto J.

No se encontraron diferencias significativas sobre ningún parámetro electrocardiográfico entre hembras y machos en condiciones normales.

No se encontraron diferencias significativas en la presencia de arritmias postinfarto entre ambos sexos.

PERSPECTIVAS

En varias publicaciones se ha dado a conocer que existen diferencias en la respuesta fisiológica del corazón hacia el sistema nervioso autónomo y en las corrientes iónicas entre el sexo masculino y femenino lo cual fue corroborado con los resultados obtenidos en el presente trabajo, teniendo relevancia las diferencias significativas en la frecuencia y ritmo cardíaco, así como las Amplitudes R y T, sin embargo, hace falta conocer si la diferencia radica en la disparidad de la inervación simpática y parasimpática, en la concentración de los neurotransmisores participantes o en la densidad y/o funcionalidad de sus receptores. Se propone realizar otro tipo de experimentos como la medición de la variación de concentraciones de Ca^{2+} , K^+ , NA y ACh durante un infarto en ambos sexos; observar los mismos parámetros electrocardiográficos desde la derivación V3 o V4; utilizar animales de experimentación de edad avanzada, enfocar el estudio en el tipo de arritmia que se generan con mayor frecuencia en los dos sexos: observar el efecto de los estrógenos y su ausencia en ratas hembra infartadas; y utilizar una “n” mayor.

REFERENCIAS

- Aaronson, P. I., Ward, J. P., Wiener, C. M., Schulman, S. P., & Gill, J. S. (2013). *The Cardiovascular System at a Glance*. Barcelona: Wiley-Blackwell.
- Agur, A., Dalley, A., & Moore, K. (2019). *Fundamentos de anatomía con orientación clínica*. Wolters Kluwer.
- Alexánder, E. (2017). *Electrocardiografía clínica*. Ciudad de México: El Manual Moderno.
- Alexánder, E. (2017). *Exploración cardiovascular. Bases fisiopatológicas* (2 ed.). Ciudad de México: El manual Moderno.
- Arini, P., Liberczuk, S., Mendieta, J., Santa María, M., & Bertrán, G. (2018). Delineation in a Wistar Rat Experimental Model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*.
- Baltazar, R. (2009). *Basic and Bedside Electrocardiography*. Wolters Kluwer.
- Barrabés, J., Gupta, A., Porta, A., Strait, K., Acosta, J., D'Onofrio, G., & Krumholz, H. (2017). Comparison of Electrocardiographic Characteristics in Men Versus Women 55 Years With Acute Myocardial Infarction (a Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young Acute Myocardial Infarction Patients Substudy). *The American Journal of Cardiology*, 120(10), 1727-1733.
- Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2013). *GANONG Fisiología médica* (24 ed.). México, D. F.: McGraw-Hill.
- Bett, G. (2016). Hormones and sex differences: changes in cardiac electrophysiology with pregnancy. *Clinical Science*, 130, 747-759.
- Betts, T., & Kadish, A. (2005). Arrhythmias in Coronary. En S. Saksena, A. Camm, P. Boyden, P. Dorian, & N. Goldschlager, *Electrophysiological Disorders of the Heart* (págs. 587-599).
- Borraro, G. (2018). Cardiopatía Isquémica. Impacto del Código infarto. En A. Ancona, & F. León, *Cardiopatías en la Mujer* (págs. 83-96). Ciudad de México: ASECOM.
- Caracciolo, S., Bertrán, G., & Arini, P. (2018). Electrocardiography in Wistar Rat Experimental Model: Analysis and Characterization. *Revista Argentina de Bioingeniería*, 22(1), 7-12.
- Cardona, E. (2014). *Aprende ECG en un día*. Panama: Jaypee-Highlights Medical Publishers.
- Crispi, F., & Martínez, J. (2017). Arrhythmias. En J. Copel, M. D'Alton, H. Feltovich, E. Gratacós, A. Krakow, A. Odibo, & B. Tutschek, *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care* (págs. 418-425).
- D' Onofrio, G., Safdar, B., Lichtman, J. H., Strait, K. M., Dreyer, R. P., Geda, M., . . . Krumholz, H. M. (2015). Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment- Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 131, 1324-1332.
- Dalley, A., & Agur, A. (2019). *Moore. Fundamentos de anatomía con orientación clínica* (6ta ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- DiFrancesco, D., & Borer, J. (2007). The Funny Current. Cellular Basis for the Control of Heart Rate. *Adis Data Information BV*, 67(2), 15-24.

- Escobedo, J., Rodríguez, G., & Buitron, L. V. (2010). Morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Estudio ecológico de tendencias en población amparada por el Instituto Mexicano del Seguro Social entre 1990 y 2008. *Archivos de Cardiología de México*, 80(4), 242-248.
- Evangelio, J. (2016). *Anatomofisiología y patología básicas*. Madrid: Editorial Sintesis.
- Evans, J., Ziegler, M., Patwardhan, A., Ott, B., Kim, C., Leonelli, F., & Knapp, C. (2001). Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol*, 91, 2611-2618.
- Farías, J., Mascher, D., Paredes, M., Torres, P., & Juárez, M. (2010). El Marcapaso del Corazón Puede Ser Modulado por la Acetilcolina Mediante una Vía Delimitada a la Membrana. *REB*, 29(2), 29-38.
- Ganong, W. F. (2006). *Fisiología médica* (20 ed.). México: El Manual Moderno.
- González, B. Y. (2008). Infarto agudo del miocardio, su diferencia entre sexos en la tercera edad. *Revista Cubana de Enfermería*, 24(3-4).
- Guerra, J., & Cinca, J. (2007). Ritmo sinusal normal. Nuevos conceptos anatómicos y fisiológicos del nódulo sinusal. Corriente If. *Rev Esp Cardiol Supl*, 7, 26D-31D.
- Gutiérrez, H., Vargas, H., Rincón, L., Galvan, C., & Iñarra, F. (2017). Complicaciones cardiovasculares en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST no reperfundido. *Revista de Sanidad Militar*, 71(4), 349-365.
- Hatcher, S., & Clements, H. (2013). Susceptibility to ischemia-induced ventricular fibrillation in isolated female rat hearts varies moderately with estrous cycle stage. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 67, 134-139.
- Iaizzo, P. (2015). *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices* (3 ed.). New York: Springer.
- Jiménez, J., & Martín, C. (2008). Intervalo QT e isquemia miocárdica aguda: viejas promesas, nuevas evidencias. *Revista Española de Cardiología*, 61(6), 561-563.
- Jiménez, J., & Martín, C. (2008). Intervalo QT e isquemia miocárdica aguda: viejas promesas, nuevas evidencias. *Rev Esp Cardiol*, 61(6), 561-563.
- Johnson, M., Moore, R., & Brown, D. (2006). Sex differences in myocardial infarct size are abolished by sarcolemmal KATP channel blockade in rat. *American Physiological Society*, 290, 2644-2647.
- Klabunde, R. E. (2017). Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Physiology Education*, 41, 29-37.
- Konopelski, P., & Ufnal, M. (2016). Electrocardiography in Rats: a Comparison to Human. *Physiological research*, 65(1), 717-725.
- Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2008). *Anatomía humana* (4ta ed., Vol. 2). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Lilly, L. (2016). *Cardiología. Bases fisiopatológicas de las cardiopatías* (6 ed.). Buenos Aires: Wolters Kluwer.
- Mehta, L. S., Bekie, T. M., DeVon, H. A., Grines, C. L., Krumholz, H. M., Johnson, M. N., . . . Wenger, N. K. (2017). Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 133(1), 916-947.

- Miranda, A., Costa, R., Werneck, J., Mattos, E., Olivares, E., Ribeiro, V., . . . Campos, A. (2007). Time course of echocardiographic and electrocardiographic parameters in myocardial infarct in rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 79(4), 639-648.
- Netter, F. H. (2013). *Netter: Láminas de autoaprendizaje de corazón y grandes vasos*. Cataluña: Elsevier.
- Observatorio Mexicano de Enfermedades No Transmisibles (OMENT). (2018). Recuperado el 20 de Diciembre de 2019, de http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/pano-OMENT/Panorama_OMENT_2018.pdf
- Paniagua, M. (2018). Electrocardiografía y Ergometría. En F. León, & A. Ancona, *Cardiopatías en la Mujer* (págs. 97-122).
- Pérez, J. (2020). *Sisinio de Castro. Manual de Patología General* (8 ed.). España: Elsevier.
- Petty, B. (2016). *Basic Electrocardiography*. New York: Springer.
- Rautaharju, P. (2015). *The Female Electrocardiogram: Special Repolarization Features, Gender Differences, and de Risk of Adverse Cardiac Events*.
- Regitz-Zagrosek, V., & Kararigas, G. (2017). Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev*, 97, 1-37.
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2016). *Histología texto y atlas: Correlación con biología molecular y celular* (7ma. ed.). Barcelona: Wolters Kluwer.
- Ruiz, E. (2018). Aspectos epidemiológicos y riesgo cardiovascular. En A. Ancona, & F. León, *Cardiopatías en la Mujer* (págs. 25-48). Ciudad de México: ASECOM.
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2006). *Prometheus: texto y atlas de anatomía* (Vol. 2). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Secretaría de Salud. (2017). Recuperado el 10 de Septiembre de 2019, de http://calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/atencion_infarto_agudo_miocardio_enMexico.pdf
- Silva, C., Pardi, A., Goncalves, T., & Borin, S. (2010). Electrocardiographic Profile and Muscle Glycogen Content of Rats Treated with Nandrolone. *Arq Bras Cardiol*, 95(6), 720-724.
- Stramba, M., Fox, K. M., Priori, S. G., Collins, P., Daly, C., Graham, I., . . . Tendera, M. (2006). Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 27, 994- 1005.
- Topol, E. J. (2008). *Tratado de medicina cardiovascular* (3ra ed.). Barcelona: Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principios de Anatomía y Fisiología* (15 ed.). Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana.
- Tresguerres, J., Villanúa Bernues, M., & López-Calderón, A. (2009). *Anatomía y fisiología del cuerpo humano*. Madrid: McGraw.Hill.
- Virani, S., Alonso, A., Aparicio, H., Benjamin, E., Bittencourt, M., & Callaway, C. (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update. *Circulation*, 143(8). Obtenido de <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000950>

- Webb, S., Adgey, A., & Pantridge, J. (1972). Autonomic Disturbance at Onset of Acute Myocardial Infarction. *British Medical Journal*, 3, 89-92.
- William, H., Boyle, N., & Vaseghi, M. (2018). Cardiac innervation and the autonomic nervous system in SCD. *Card Electrophysiol Clin*, 9(4), 665-679.
- World Health Organization. (2018). Recuperado el 02 de Diciembre de 2019
- Yang, K.-C., & Nerbonne, J. (2016). Mechanisms Contributing to Myocardial Potassium Channel Diversity, Regulation and Remodeling. *Trends Cardiovasc Med*, 26(3), 209-218.