



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**Evaluación de la terapia de reemplazo estrogénica temprana y
tardía sobre la función eléctrica cardiaca en rata Wistar hembra
senil.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Licenciada en Bioquímica Diagnostica

PRESENTA:

Montoya Hernández María Fernanda Skat

ASESORA: M en C. Diana Ramírez Hernández

COASESORA: Dra. Jazmín Flores Monroy

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



VOTO APROBATORIO

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN CALDERRAMA BRAVO
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN de la FES Cuautitlán.

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

Evaluación de la terapia de reemplazo estrogénica temprana y tardía sobre la función eléctrica cardiaca en rata Wistar hembra senil.

Que presenta la pasante: **María Fernanda Skat Montoya Hernández**

Con número de cuenta: **315106017** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica.**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Octubre de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández	
SECRETARIO	M. en C. Diana Ramírez Hernández	
1er. SUPLENTE	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	
2do. SUPLENTE	Esp. F.H. y Clínica Elisa Pedraza Vázquez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

Agradecimientos

Esta tesis fue apoyada por los proyectos DGAPA UNAM-PAPIIT IN217122, IN202022, FESC CI-2259, CI-2211.

A la Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por todas las herramientas que me brindó en mi formación como Licenciada en Bioquímica Diagnostica

Dedicatorias

Agradezco a mi madre Rosario, por haberme dado la vida y la fuerza para sobrellevar mi día a día, por haberme acompañado en este camino desde un principio, por todos mis desayunos y lunches, por despertarme cada mañana, por todas las veces que se quedó a mi lado acompañándome en mis noches de estudio y tareas, por jamás dejarme sola, por amarme incondicionalmente, por ser la mujer que gracias a ella, estoy en donde estoy, una mujer extraordinaria, compresiva, amable y muy trabajadora, por hacer aún más de lo que le corresponde como madre, gracias por nunca darte por vencida conmigo, gracias mama TE AMO.

Gracias a mi padre Abel, porque con su inspiración, logro encaminarme en el mundo de la investigación, por su interés en mi carrera, por haberme cuidado desde pequeña por siempre sostener mi mano y procurarme, por siempre ser fiel a sus convicciones y haberme criado para tener un carácter fuerte, gracias por ser el mejor padre que pudo ser.

Gracias a mi tía Jacqueline mi segunda madre, por cuidarme desde pequeña por amarme como una hija, por nunca permitirme bajar la mirada ante la adversidad, por siempre apoyarme en todo, por haber sido mi maestra en ocasiones, por sus consejos y su rica comida gracias por estar en mi vida.

Gracias a mi hermano Leonardo Alguedi, por ser mi mejor amigo, mi consuelo y mi apoyo ante todas las adversidades y problemas, por no dejarme sola, por acompañarme en mis locuras y diversiones, por ser el mejor y el más hermoso ser humano que pueda existir, gracias por permitirme ser tu hermana

A mi abuelita Luz (q.e.p.d) por todo su amor y sus ricas comidas, por todos sus mimos y cuidados, por todos esos jugos de zanahoria al llegar de la escuela, gracias por haber estado en mi vida hasta el último de sus días.

Gracias a mi novio Fabian por no permitirme rendirme, por amarme y comprenderme.

Gracias a mis amigos y profesores por toda su ayuda, apoyo y ánimo, en mi vida académica y personal.

Gracias a toda mi familia porque de alguna manera tuve siempre su apoyo.

Gracias a chikorito y scuychy por acompañarme en mis momentos de estrés.

INDICE DE CONTENIDO

INDICE DE IMÁGENES	7
INDICE DE GRAFICAS	7
INDICE DE TABLAS	7
INDICE DE FIGURAS.....	7
GLOSARIO.....	8
1. RESUMEN.....	10
2. INTRODUCCION.....	11
3. MARCO TEORICO	13
3.1 ANATOMIA GENERAL DEL CORAZON	13
3.1.1 ANATOMIA EXTERNA	14
3.1.2 ANATOMIA INTERNA	17
3.2 PROPIEDADES DEL CORAZON	22
3.2.1 AUTOMATISMO.....	23
3.2.1.1 La contracción de las células del musculo cardiaco.....	24
3.2.1.2 Potencial de acción.....	24
3.2.1.3 Periodo refractario del corazón	25
3.2.2 CONDUCTIVIDAD	25
3.2.3 EXCITABILIDAD	26
3.2.4 CONTRACTIBILIDAD	26
3.2.8 PRODUCCION DE FUERZA.....	26
3.2.9 RED VASCULAR.....	28
3.3 LEYES DE CIRCULACION	29
3.3.1 LEY DE LA PRESION	30
3.3.2 LEY DE LA CONTINUIDAD	30
3.3.3 LEY DE VOLUMEN DE FLUJO.....	31
3.3.4 ESTADO DEL MIOCARDIO.....	31
3.3.5 VOLUMEN DE RETORNO DE SANGRE VENOSO AL CORAZON.....	32
3.4 FRECUENCIA CARDIACA	32
3.4.1 RESERVA CARDIACA	32
3.4.2 METABOLISMO ENERGETICO	33
3.4.3 FACTORES QUE ALTERAN LA FRECUENCIA CARDICA.....	33
3.5 ELECTROCARDIOGRAMA.....	33

3.5.1	ONDA P	34
3.5.2	INTERVALO PR.....	34
3.5.3	COMPLEJO QRS.....	34
3.5.4	SEGMENTO ST.....	35
3.5.5	ONDA T.....	35
3.5.6	DERIVACIONES	36
3.6	ESTROGENOS.....	37
3.6.1	ESTRUCTURA QUIMICA.....	39
3.6.2	BIOSENTESIS.....	39
3.6.3	MECANISMO DE ACCION	41
3.6.4	ESTROGENOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	43
3.7	MENOPAUSIA.....	47
3.7.1	EPIDEMIOLOGIA.....	48
3.7.2	ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD ELECTRICA CARDIACA	51
3.7.3	TERAPIA DE REPLAZO HORMONAL.....	52
3.7.4	ANTECEDENTES (ESTUDIOS CLINICOS).....	55
3.7.5	EFFECTOS SOBRE LA CONDUCCION.....	55
4.	PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	57
5.	JUSTIFICACIÓN	57
6.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	57
7.	HIPOTESIS	58
8.	OBJETIVO GENERAL.....	58
9.	OBJETIVOS PARTICULARES.....	58
10.	METODOLOGIA.....	59
10.1	PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	59
10.2	OVARECTOMIA.....	59
10.3	TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICA.....	59
10.4	OBTENCION ELECTROCARDIOGRAFICA.....	60
10.5	DIAGRAMA METODOLOGICO	60
11.	RESULTADOS	61
12.	DISCUSION DE RESULTADOS	67
13.	CONCLUSIONES.....	72
14.	REFERENCIAS	73

INDICE DE IMÁGENES

Imagen 1 Localización del corazón	13
Imagen 2 Cavidad torácica.....	14
Imagen 3 Morfología externa del corazón	14
Imagen 4 Corte sagital que coincide con las 4 cámaras cardiacas	19
Imagen 5 Sección coronal de los ventrículos.....	21
Imagen 6 Ciclo de puente cruzado.....	28
Imagen 7 Electrocardiograma no patológico.....	36
Imagen 8 El triángulo de Einthoven.....	37
Imagen 9 Señalización estrogénica	38
Imagen 10 Estructura química del estradiol.....	39
Imagen 11 Síntesis de pregnenolona.....	40
Imagen 12 Secuencia de producción de esteroides	41

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1 Cantidad de mujeres en México por rango de edad.....	49
Grafica 2 Población 53 años y mas según el sexo y tipo de enfermedad.....	50

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 10 principales causas de muerte en hombres y mujeres.....	50
Tabla 2 Parámetros Electrocardiográficos en rata Wistar hembra con terapia de reemplazo estrogénica temprana y tardía.....	67

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Electrocardiogramas realizados a ratas jóvenes sin tratamiento hormonal.....	61
Figura 2. Electrocardiogramas realizados a ratas viejas sin tratamiento hormonal.....	62

Figura 3. Electrocardiogramas realizados a ratas 10 semanas posterior a la ovariectomía.....	63
Figura 4 Electrocardiograma realizadas a ratas con 10 semanas posterior a ovariectomía con terapia de remplazo temprana.....	64
Figura 5 Electrocardiograma realizados a ratas con 20 semanas posterior a ovariectomía.....	65
Figura 6 Electrocardiograma realizados a ratas con ovariectomía y terapia hormonal tardía	66

GLOSARIO

ACOG→ Colegio Americano de obstetras y ginecólogos

AD→aurícula derecha

ADN → ácido desoxirribonucleico

ADP → difosfato de adenosina

ARN → ácido ribonucleico

ATP → trifosfato de adenosina

Atk → proteína cinasa B

CEE→ estrógenos equinos conjugados

DP → magnitud de gradiente de presión

ERK→ quinasa regulada por señales extracelulares

ERP→ periodo refractario efectivo

FA→ fibrilación auricular

FSH→hormona elaborada en la hipófisis

GP → gasto pulmonar

Gao → gasto aórtico

RE → receptor de estrógenos

RE α → receptor de estrógenos α

RE β → receptor de estrógenos β

IAM→ infarto agudo al miocárdio

LDL →lipoproteínas de baja densidad

MACE→ eventos cardíacos adversos mayores

MPA → acetato de medroxiprogesterona
MCP1 → proteína 1 quimioatrayente de monocitos
NADPH → nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NAMS → Sociedad norteamericana de menopausia
NO → óxido nítrico
Nodo AV → nodo auriculoventricular
Pi → fosfato inorgánico
PI3K → fosfatidilinositol-3-cinasa.
PKA → proteína cinasa A
R y R → canal de rianodina
Src → proteína de cadena de respuesta almacenada
TSV → taquicardia supraventricular
TdP → torsade de pointes
Tm → tropomiosina
Tn → troponina
TRE → Terapia de reemplazo estrogénica
TRH → Terapia de reemplazo hormonal
VFC → variabilidad de la frecuencia cardiaca
WHI → Iniciativa de salud de la mujer

1. RESUMEN

En México las enfermedades cardiovasculares en mujeres mayores de 53 años (menopáusicas) llegan a ser de las principales morbilidades que aquejan a la mujer mexicana llegando a ser la principal causa de muerte en mujeres en México aun por encima del COVID-19. Las enfermedades cardiovasculares van aumentando conforme la edad, más la presencia de la menopausia conforman un factor de riesgo importante por lo que la alternativa de una Terapia de Reemplazo Hormonal para contrarrestar los signos y síntomas de la menopausia en el sistema cardiovascular es importante, aunque un tanto discordante ya que a través diversos ensayos clínicos la terapia de reemplazo hormonal a mostrado tener efectos adversos en la conducción eléctrica del corazón. Varios autores señalan que la adversidad de estos resultados es por el tiempo transcurrido entre la menopausia y el inicio del tratamiento hormonal, por lo que existe el interés de evaluar los cambios del tendido eléctrico en el corazón de rata Wistar hembra ovariectomizada con terapia de reemplazo estrogénica temprana y tardía a través del análisis electrocardiográfico. Se utilizaron 36 ratas Wistar hembra, distribuidas en 6 grupos: 1-Sham-joven (joven-sham), 2-Sham-vieja, 3-Ovariectomía a 10 semanas (OVX-10 sem), 4-Ovariectomía con TRH temprana (OVX-TRTm), 5- Ovariectomía con TRH tardía (OVX-TRTd), 6- Ovariectomía a 20 semanas (OVX-20 sem). Se realizó la ovariectomía a los grupos correspondientes y se administró vía oral, una dosis de 5 µg/Kg/día de 17β-Estradiol, iniciando la terapia a los 3 días post-OVX, para el grupo OVX-TRTm, y en la semana 8 post-OVX, para el grupo OVX-TRTd. Se observó que el implemento de la terapia de reemplazo estrogénica temprana aminora las patologías cardiovasculares después de la ovariectomía.

2. INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), tan solo en el 2019 llegaron a ser la principal causa de muerte en mujeres en todo el mundo, ya que su porcentaje llego a superar el 35% del total de las muertes ("The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030," 2021). En el 2021 las ECV en México, superaron la cifra de muertes ocasionada por el COVID-19 en mujeres mayores de 60 años. (INEGI. 2022)

Existen diversos factores que predisponen a la mujer a padecer estas ECV. Sin embargo, uno de los más importantes es la menopausia, un proceso fisiológico que se caracteriza por el agotamiento de la reserva funcional de los folículos ováricos, por lo cual disminuye la producción de estradiol. El promedio de edad, en el que la mujer mexicana entra a la menopausia oscila entre los 50 y 53 años(Kim & Wellons, 2023)

La menopausia trae consigo diversos cambios morfológicos y fisiológicos, como trastornos de sueño, endurecimiento arterial, hipertensión, despertares nocturnos por acciones vasomotoras, aumento de LDL-C, alteraciones cardiovasculares, entre otras. Entre las posibles alteraciones cardiovasculares encontramos; la fibrilación auricular, la insuficiencia cardiaca, los accidentes cardiovasculares, la calcificación de la arteria coronaria, el IAM, hipertrofias, etc ((Kostopoulou, 2020).

La evidencia en ensayos clínicos sugiere que los estrógenos brindan un sistema cardioprotector. Paul et al., quien investigo con ratas hembras tratadas con estrógenos después de Infartos propone que los estrógenos confieren una menor susceptibilidad a las arritmias ventriculares (Paul & Gowd, 2012). De igual forma Lee et al., demostró en ratones hembra con hipertrofia, que el suministro de estrógenos atenúa este proceso al igual que la fibrosis del ventrículo izquierdo (Lee, 2014). Todo esto debido a que el Estradiol ha demostrado disminuir la expresión de los marcadores proinflamatorios como; macrófagos, células T y otras citocinas proinflamatorias en la pared arterial. Además de disminuir la expresión de genes proinflamatorios como MCP1 y factor de necrosis tumoral en las paredes endoteliales.(Michalson, 2018)

Por lo tanto, una propuesta para poder aminorar los efectos negativos de la menopausia en el sistema cardiovascular es la implementación de la Terapia de Reemplazo Estrogenica (TRE) , si bien algunas sociedades como; La sociedad Norteamericana de la menopausia, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad Endocrina, respaldan que el uso de una terapia estrogénica es beneficiosa (dentro de los 10 años posterior a la

menopausia) , el ensayo realizado en 2002 Women's Health Initiative arrojó resultados diferentes, ya que las participantes mostraron un mayor riesgo de presentar Infarto Agudo al Miocardio (IAM), muerte coronaria y accidentes cerebrovasculares. (Mehta et al., 2021). Esto pudo deberse a diversos factores como el uso de conjugados equinos en lugar de estradiol puro o el tiempo transcurrido después de la menopausia, ya que la mayoría de las mujeres oscilaban de entre 60-63 años lo que significa que al menos tenían un promedio de 10 años sin ningún tipo de tratamiento, lo que pudo haber repercutido en la función cardíaca (Xu., 2008).

Por lo que en el presente trabajo se plantea la comparación de la TRE temprana y tardía para poder comprobar, si el tiempo transcurrido después de la menopausia repercute en el sistema de conducción eléctrica del corazón.

3. MARCO TEORICO

3.1 ANATOMIA GENERAL DEL CORAZON

Este, es un órgano muscular hueco que circunscribe cavidades en las cuales circula la sangre, cuando se relaja (diástole) atrae hacia el, por diferencia de presión la sangre que circula en las venas. Cuando se contrae (sístole), expulsa la sangre hacia las arterias: aorta o tronco común. Está formado por músculos con propiedades particulares; el endocardio, el miocardio y el epicardio (el cual es una membrana fibrosa que lo separa de los órganos vecinos). El corazón está situado en el tórax detrás del esternon en la parte inferior del mediastino como se muestra en la imagen 1 (Harris, 2016).

Condicionado adelante por la cara posterior del esternón de los cartílagos costales y de los espacios inter-condrales. Atrás; por la cara anterior de la columna vertebral, desde la quinta vertebra torácica hasta el inferior de la octava vertebra. En los lados; pleuras, porciones mediastínicas (derecha a izquierda). Abajo; por la porción mediana del diafragma. Arriba; por la abertura torácica superior conectándose con los diferentes planos del cuello como se muestra en la imagen 2 (Tortora & Derrickson, 2018).

El corazón de igual manera se encuentra entre ambos pulmones, rodeado por pleuras por encima del diafragma, delante de la columna vertebral. Situado en la línea mediana, se desarrolla sobre todo a la izquierda de esta línea y ligeramente hacia la derecha

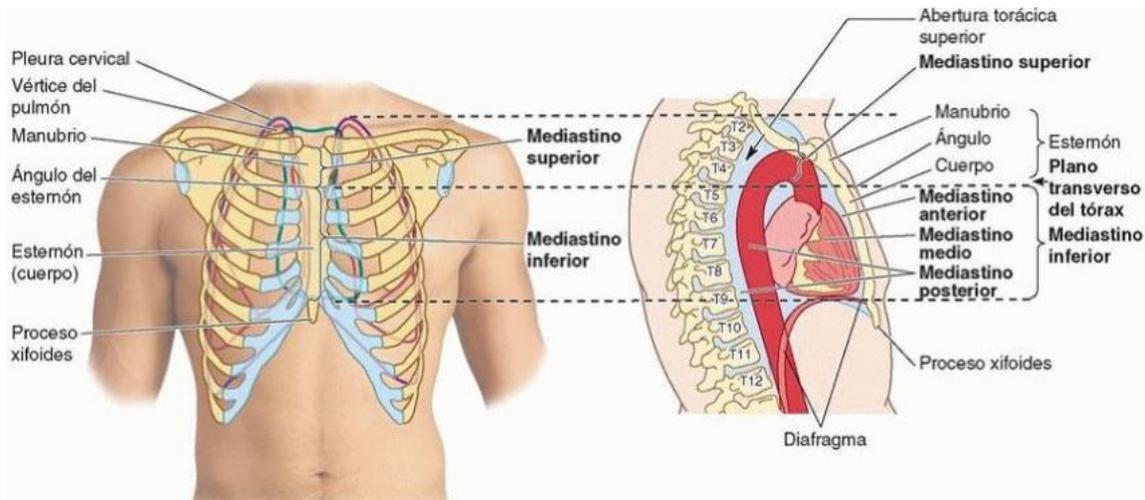


Imagen 1: “ Localización del corazón en proyección frontal y proyección lateral”

Fuente:(Moore., 2013)

Cuando se habla de volumen y el peso varían de acuerdo con el sexo y la edad

Edad	Peso
Al nacer	25 g.
10 años	100 y 125 g
Adulto	200 y 250 g

3.1.1.1 Cara anterior o esternocostal del corazón

Se encuentra en la parte superior del tino y el peto esternocostal en esta cara se encuentra; el ventrículo derecho (2/3) está cámara contacta con el esternón, ventrículo izquierdo (1/3) así como una línea de separación la cual es el surco interventricular anterior por el que pasa la arteria interventricular anterior, atrio derecho y el nacimiento de la vena cava superior, arterias aorta y pulmonar estas dos últimas se encuentran situadas por dos prolongaciones (orejuela izquierda y derechas) derivados de su atrio correspondiente. Por último, uno de sus principales elementos es el surco coronario que separa los atrios (aurículas) de los ventrículos. Este surco limita 2 sectores, el sector atrial y el sector ventricular (Tortora & Derrickson, 2018).

3.1.1.2 Cara inferior o diafragmático del corazón

Esta superficie puede localizarse sobre el diafragma y, para su visualización, se requiere elevar el vértice del corazón, que tiene forma triangular. Está dividida en dos secciones por el seno coronario, que está compuesto en su mayoría (4/5) por el atrio izquierdo y se extiende hacia los lados de las venas pulmonares. Dado que esta superficie entra en contacto con el esófago, mantiene una estrecha relación con él. El ventrículo izquierdo que se encuentra en esta área presenta una forma semilunar llamada "talón," con una concavidad que coincide con el surco coronario. La parte izquierda del surco coronario contiene el final de la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda, oculta por la vena cardiaca magna, que se convierte en el seno coronario. El segmento atrial menos extenso corresponde principalmente a la parte inferior de los atrios, especialmente el atrio derecha (Filipoiu, 2014).

3.1.1.3 Cara pulmonar

3.1.1.3.1 Cara pulmonar izquierda

Esta sección consiste en dos partes: una parte inferior y anterior que pertenece exclusivamente al ventrículo izquierdo, y una parte superior y posterior que corresponde al atrio izquierdo. En la porción anterolateral de esta área se encuentra el segmento atrial, del cual se desprende la aurícula izquierda. En la parte posterior de esta cara, se pueden observar las venas pulmonares que se conectan a ella. Además, se puede identificar la rama terminal de la arteria coronaria izquierda. Entre el atrio y el ventrículo se encuentra el surco coronario. Todo esto se localiza en una región del pulmón izquierdo conocida como lecho (Filipoiu, 2014).

3.1.1.3.2 Cara pulmonar derecha

Esta superficie forma parte de la porción convexa de la pared lateral de la aurícula derecha, la cual está en contacto con la parte central del pulmón derecho, así como con el pericardio y las pleuras. En la parte superior de la aurícula derecha se encuentra la entrada de la vena cava superior, mientras que en la parte inferior se ubica el corto trayecto intrapericárdico de la vena cava inferior. En la cara lateral, los orificios de ambas venas cavas se encuentran reunidos a lo largo del surco terminal de la aurícula derecha, en una disposición vertical. Una pequeña porción posterosuperior de esta superficie corresponde a la aurícula izquierda, en particular, a la desembocadura de las venas pulmonares derechas. En esta área, se puede observar el surco terminal, que se dirige hacia abajo.

3.1.1.4 La base del corazón

Es posterior y está formado por la cara posterior de los dos atrios, principalmente por el izquierdo. La base es ligeramente convexa en sentido trasversal y en sentido vertical, esta dividido en dos partes desiguales por el surco inter-atrial posterior, a la derecha se encuentra la cara posterior del atrio derecho, limitada y abajo por los orificios de las 2 venas cavas, la parte izquierda de la base del corazón corresponde a la cara posterior del atrio izquierdo, está marcado por la llegada de las 4 venas pulmonares, las venas pulmonares derechas, ocultan el surco inter-atrial, la configuración externa de la base, depende en gran parte de la desembocadura de las venas pulmonares (Tortora & Derrickson, 2018).

3.1.1.1 Vértice (ápex)

Este se encuentra en el ventrículo izquierdo, este es principalmente redondo. Es la punta del corazón que es redondeada y regular y pertenece en su totalidad al ventrículo izquierdo, es la escotadura del vértice a través de los surcos interventriculares (posterior e inferior) ya que se continúan con el otro a 1 cm. El vértice o punta del corazón representa la parte más superficial del órgano.

3.1.2 ANATOMIA INTERNA

Internamente el corazón se divide en cuatro cavidades, dos del lado derecho (aurícula y ventrículo derecho) dos del lado izquierdo (aurícula y ventrículo izquierdo), Estas cavidades están separadas entre sí por medio de estructuras musculares llamados Septos o tabiques, de modo que a cada lado del septo atrioventricular por ejemplo , se encuentran dos cavidades: una conformada por la aurícula y el ventrículo derecho, y la otra compuesta por la aurícula y el ventrículo izquierdo (Laizzo, 2015).

3.1.2.1 Sector atrial (auricular)

El sector atrial se ubica en el tronco pulmonar y de la aorta, está limitado por las orejuelas las cuales son prolongaciones de las mismas aurículas cuya morfología es diferente

Las aurículas son cámaras de pared delgada su función va desde recibir sangre como, reservarla y vaciarla a los ventrículos a una mínima o nula resistencia su posición en el espacio depende del sitio del corazón (Marieb, 2008).

3.1.2.1.1 La aurícula derecha

La forma de la aurícula derecha (AD) cuenta con una morfología cónica cuenta con una base vertical y lateral, un vértice el cual se localiza delante de la aorta, un borde inferior que pertenece al surco coronario y a la arteria coronaria derecha ubicada de este surco.

Recibe el flujo sanguíneo de las venas cavas superior e inferior, así como del seno coronario, cuyos contenidos sanguíneos se encuentran convergiendo en la parte posterior y lisa de la aurícula, conocida como la porción sinusal. Esta zona está delimitada por una pared muscular llamada "Crista Terminalis", que se extiende desde el borde anterior al borde derecho de las venas cava superior e inferior. Esta pared está cubierta de numerosos

haces musculares denominados "músculos pectíneos". El piso de las aurículas está conformado por el esqueleto fibroso (Laizzo, 2015).

3.1.2.1.2 Aurícula izquierda

Esta cavidad se extiende desde la parte anterior y lateral del atrio izquierdo hacia la parte posterior. Se halla en la región posterior al atrio derecho y detrás del ventrículo izquierdo, posicionándose justo delante de la vena pulmonar superior izquierda. Su extremo superior tiende a ser mayormente redondeado y se encuentra adyacente al tronco pulmonar. En la base de esta cavidad, su límite inferior coincide con la posición izquierda del surco coronario, en el cual se encuentran la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda y la vena cardiaca magna. Esta cavidad se comunica con el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral (Laizzo, 2015).

3.1.2.2 Sector ventricular

Los ventrículos se encuentran posicionados con anterioridad a las aurículas como se muestra en la imagen 4 y tienen una estructura piramidal con el vértice apuntando hacia la punta del corazón. En comparación con las aurículas, sus paredes son más gruesas y en su superficie interna, se observan protuberancias musculares llamadas trabéculas carnosas. Asimismo, los músculos papilares son trabéculas en forma cónica en las que se anclan pequeñas cuerdas tendinosas de las válvulas auriculoventriculares. En la parte inferior de cada ventrículo se hallan dos aberturas que cuentan con válvulas, una es la entrada auriculoventricular, por donde el ventrículo recibe la sangre de la aurícula respectiva, y la otra es la salida arterial, que conecta con el tronco pulmonar en el caso del ventrículo derecho y con la arteria aorta en el izquierdo.

3.1.2.2.1 Ventrículo derecho

A través de un corte transversal se puede determinar su grosor muscular, el cual varía de entre 4 a 5 mm, se observa en forma de media luna de tal manera que abrazara a el ventrículo izquierdo (el cual tiene una forma casi circular) (Ocaña Flores & Cruz Corchado, 2013).

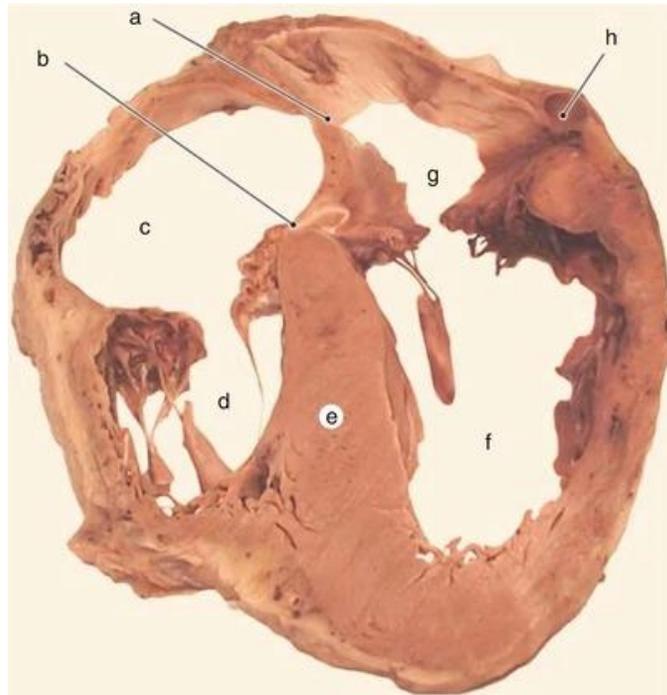


Imagen 4: "Corte sagital que coincide con las 4 cámaras cardíacas."

a-se refiere al tabique entre las aurículas, b-al tabique que separa las aurículas de los ventrículos, c- indica la aurícula derecha, d-denota el ventrículo derecho, e-señala el tabique entre los ventrículos, f- representa el ventrículo izquierdo, g-muestra la aurícula izquierda y h-hace referencia al seno coronario.

Fuente:(Filipoiu, 2014)

Entre los componentes principales de la estructura se destaca la "Crista supraventricular", que es una formación muscular que actúa como una separación entre la cámara de entrada y la de salida en el interior presenta en su región de entrada múltiples protuberancias musculares conocidas como trabéculas carnosas y tres músculos papilares: uno anterior, otro posterior y uno septal. Además, se encuentra una cresta muscular denominada trabécula septomarginal, que señala el límite inferior de la cavidad de entrada y alberga una de las ramificaciones del sistema de conducción del corazón es una estructura muscular que liga el septo interventricular con la pared libre del ventrículo derecho y traslada los estímulos eléctricos de la cava derecha del haz de his hacia la red de Purkinje, a través de esta estructura se puede ubicar el ventrículo derecho. El ventrículo derecho recibe la sangre de la aurícula derecha (AD) a través de la válvula tricúspide hacia lo que llama paredes media posterior anterior y la lateral, estas están formadas por las paredes; trabéculas septal diafragmática y anterior para después redireccionarla hacia el tronco pulmonar a través de la válvula pulmonar (Ocaña Flores & Cruz Corchado, 2013).

3.1.2.2.2 El ventrículo izquierdo

Se trata de una cavidad circular con un grosor aproximado de 9 a 11 mm en sus paredes. Se ubica principalmente hacia el lado izquierdo y ligeramente por encima del ventrículo derecho. En su superficie izquierda, el septum se caracteriza por ser liso en alrededor de dos tercios de su extensión, mientras que la parte restante está formada por trabéculas carnosas que no están interconectadas. Esta cavidad presenta diversas regiones, como las paredes lateral o izquierda, inferior o diafragmática, y medial o septal, debido a su forma cónica con un vértice que se encuentra en la parte inferior y a la izquierda, junto con una base superior y posterior. El ventrículo izquierdo recibe la sangre de la aurícula izquierda (AI) a través de la válvula mitral para después reorientarla a la aorta a través de la válvula aortica. Es importante destacar que las paredes de esta cavidad son significativamente más gruesas que las del ventrículo derecho, ya que este ventrículo tiene la responsabilidad de bombear sangre hacia la arteria aorta (Ocaña Flores & Cruz Corchado, 2013).

3.1.2.3 Los septos del corazón

Dentro de la configuración interna del corazón, este se separa en corazón izquierdo y corazón derecho entre los cuales no existe una comunicación sanguínea, estas dos secciones están separados por tabiques musculares los cuales son llamados septos son tres estructuras de espesor diferentes dispuestas de arriba hacia abajo y de atrás hacia adelante:

- 1.- El septo (tabique) interatrial
- 2.- El septo (tabique) interventricular
- 3.- La porción intermedia el septo (tabique) atrio ventricular

3.1.2.3.1 El septo Inter-atrial

Las aurículas están divididas por el septo interatrial, cuyo grosor varía, oscilando entre 4 mm y menos de 1 mm. Este septo se ubica de arriba hacia abajo, de atrás hacia adelante y de derecha a izquierda. Su lado derecho mira hacia adelante, a la derecha y ligeramente hacia arriba. Esta disposición permite que el atrio izquierdo no solo esté a la izquierda, sino también claramente detrás del atrio derecho (*OPERATIVE ANATOMY OF THE HEART*, 2011).

3.1.2.3.2 El septo Interventricular

El septo interventricular, que separa ambos ventrículos del corazón, tiene una forma triangular, con un vértice ubicado en la parte anterior, inferior e izquierda, y una base en la

parte posterior e inferior. Se sitúa por debajo y delante del septo interatrial. Su forma es cóncava hacia la derecha, lo que hace que el ventrículo izquierdo forme una prominencia en el interior del ventrículo derecho, mientras que su cara izquierda es cóncava y se dirige hacia el interior del ventrículo izquierdo. En esta región del corazón, el espesor puede aumentar significativamente, llegando a alcanzar hasta 10 o 12 mm en algunas áreas (*OPERATIVE ANATOMY OF THE HEART*, 2011).

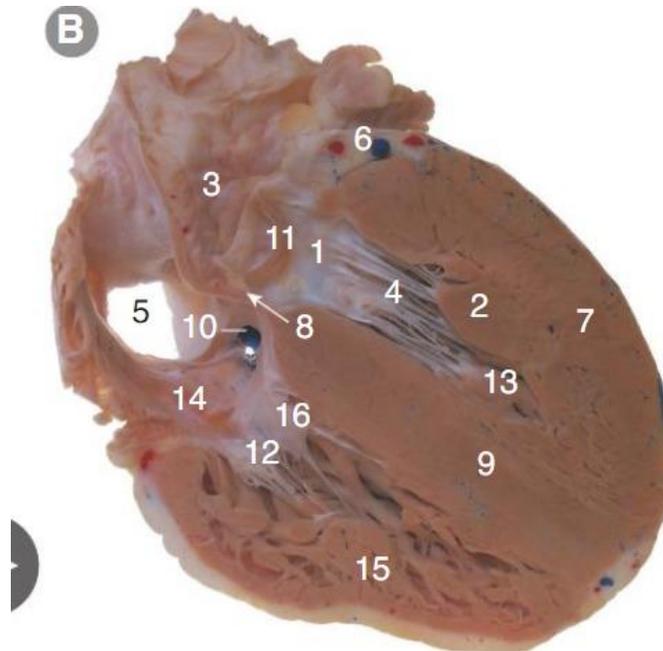


Imagen 5 "Sección coronal de los ventrículos"

1-Valva anterior de la válvula mitral, 2-Músculo papilar anterolateral, 3-Aorta ascendente, 4-Cuerdas tendinosas, 5-Vena cava inferior, 6-Ramas de la arteria coronaria izquierda y vena cardíaca magna, 7-Pared ventricular izquierda, 8-Porción membranosa del tabique interventricular, 9-Porción muscular del tabique interventricular 10-Orificio del seno coronario, 11-Valva posterior de la válvula aórtica, 12-Valva posterior de la válvula tricúspide, 13-Músculo papilar posterior, 14-Atrio derecho (aurícula derecha), 15-Pared ventricular derecha, 16-Valva septal de la válvula Tricúspide. Fuente: (Abrahams & Morando, 2020)

3.1.2.3.3 Septo atrio-ventricular

Una vez comprendida la ubicación de los septos anteriores, es más sencillo definir la posición del septo interventricular. Este septo se encuentra entre dos puntos de referencia: el septo interatrial, que está ubicado detrás y arriba, y el septo interventricular, que se encuentra adelante y abajo. Parte de este septo incluye las conexiones de la válvula septal

de la válvula atrioventricular derecha (tricúspide) y la válvula anterior de la válvula atrioventricular izquierda (mitral).

Estas dos válvulas se insertan en niveles diferentes; la válvula atrioventricular derecha (tricúspide) se encuentra más abajo que la válvula atrioventricular izquierda (mitral). Por lo tanto, en la parte derecha de este septo, se encuentra la aurícula derecha por encima de la válvula tricúspide, mientras que en la cara izquierda se halla el ventrículo izquierdo por debajo de la válvula mitral. Esta parte del septo cardíaco es delgada, y su porción inferior, que se une al septo interventricular, se llama porción membranosa. Esta porción membranosa es recorrida inmediatamente por encima de la válvula septal de la válvula atrioventricular derecha por el fascículo ventricular, que forma parte del sistema de conducción del corazón (*OPERATIVE ANATOMY OF THE HEART*, 2011).

3.1.2.4 Las válvulas cardíacas

Cumplen varios propósitos, siendo el más crucial mantener la dirección correcta del flujo sanguíneo; sin ellas, la sangre podría retroceder en el sistema. El corazón tiene cuatro válvulas: dos atrioventriculares, (una pulmonar y una aórtica) y dos auriculoventriculares (tricúspide y mitral). Las válvulas atrioventriculares tienen una apariencia similar a una membrana blanquecina con bordes irregulares, finos y flexibles en forma de cono. Cada una de ellas tiene una base que se encuentra en el orificio atrioventricular, mientras que el vértice se proyecta hacia el ventrículo. Las válvulas auriculoventriculares Previenen el retroceso del flujo sanguíneo hacia las aurículas durante la contracción ventricular. Están compuestas por un anillo de tejido fibroso, hojas valvulares, cuerdas tendinosas y músculos papilares. El anillo de tejido fibroso rodea la abertura de la válvula, aportando rigidez para mantener su forma intacta durante las contracciones cardíacas y sirve de apoyo a la válvula. Las hojas valvulares, también conocidas como valvas o velos valvulares, son láminas membranosas unidas en su base al anillo fibroso. Las cuerdas tendinosas se localizan entre las valvas y los músculos papilares de los ventrículos, conectándose a los bordes libres y las superficies ventriculares de las valvas, evitando que sean forzadas hacia las aurículas durante la contracción ventricular (Stanfield, 2011).

3.2 PROPIEDADES DEL CORAZON

El sistema cardiovascular opera como un sistema complejo que combina elementos eléctricos, mecánicos y hidráulicos. El estímulo eléctrico inicial se origina en el nodo sinusal y se propaga a través de una serie de estructuras que incluyen el nodo auriculoventricular,

el haz de His, sus ramificaciones y la red de Purkinje, lo que conduce a la contracción del músculo cardíaco (miocardio) esta contracción es esencial para impulsar la sangre por todo el cuerpo, a través del ventrículo izquierdo, mientras que la sangre desoxigenada es enviada a los pulmones a través de la arteria pulmonar desde el ventrículo derecho luego, la sangre oxigenada es recibida por la aurícula izquierda y es dirigida hacia el ventrículo izquierdo en un movimiento circular. El corazón derecho suministra sangre al sistema circulatorio pulmonar, mientras que el corazón izquierdo suministra sangre al sistema circulatorio sistémico. Estos dos circuitos de circulación están completamente separados, lo que significa que la sangre que fluye a través de una parte del corazón nunca se mezcla con la sangre de la otra parte. Por lo tanto, el corazón, en esencia, actúa como dos bombas independientes dentro de un solo órgano. El corazón tiene la responsabilidad fundamental de distribuir sangre, que es la fuente de oxígeno y de energía necesaria, a todo el organismo en una amplia variedad de situaciones, desde el reposo completo hasta el esfuerzo físico intenso. Esto requiere una adecuada irrigación arterial para asegurar el suministro de oxígeno en diversas condiciones de actividad metabólica del cuerpo(Stanfield, 2011).

3.2.1 AUTOMATISMO

El corazón tiene la capacidad de generar sus propios impulsos eléctricos, lo que le permite seguir funcionando incluso fuera del cuerpo humano durante un período de hasta 4 horas. Esta capacidad de generación de impulsos eléctricos es una característica presente en todo el miocardio, en orden de mayor a menor automatismo, las estructuras responsables de la generación de impulsos son: el nodo sinusal (o marcapasos), el nodo auriculoventricular (AV), el haz de His, sus ramificaciones y la red de Purkinje. Sin embargo, se debe mencionar que el automatismo también existe en otras partes del miocardio, pero en una proporción mucho menor, siguiendo el siguiente orden: músculo ventricular, aurícula izquierda y aurícula derecha.

La particularidad anatómica de las células miocárdicas se explica por sus propiedades y su función como un sincitio debido a la existencia de regiones intercelulares donde las membranas están muy cerca unas de otras, lo que permite la comunicación a través de canales llamados nexos o uniones comunicantes entre células adyacentes. La conducción eléctrica entre las aurículas y los ventrículos sigue una secuencia específica que incluye el nodo sinusal, los haces internodales, el nodo AV, el haz de His, las ramas del haz de His y la red de Purkinje. El estímulo eléctrico que se origina en el nodo sinusal debe seguir esta

trayectoria y no se transmite directamente del tejido auricular al ventricular, excepto en situaciones especiales(Marieb, 2008).

3.2.1.1 La contracción de las células del musculo cardiaco

Las células musculares son similares a las células en general, pero se distinguen por poseer una estructura proteica compleja en su interior que se encuentra anclada tanto a la membrana celular como a la matriz extracelular del tejido conectivo. Esta intrincada red proteica interna permite la generación de fuerza, lo que conduce a la contracción de las células y al proceso de bombeo de sangre por parte del corazón.

Las células cardíacas en mamíferos tienen una forma aproximadamente cilíndrica, con posibles proyecciones cortas en forma de ramas. Estas células exhiben un perfil asimétrico, con diámetros que varían de 10 a 20 μm y longitudes típicas de 50 a 100 μm . La fuerza principalmente se genera a lo largo del eje longitudinal de la célula. La mayor parte del espacio interno de las células musculares está ocupada por una red de proteínas contráctiles dispuestas en un orden cristalino líquido, lo que da como resultado una apariencia estriada cuando se observa bajo el microscopio. Al igual que otras células, la bicapa de la membrana celular contiene diversos canales iónicos, bombas de iones y proteínas receptoras(Iaizzo, 2015).

3.2.1.2 Potencial de acción

Los microelectrodos han registrado potenciales de acción en la célula miocárdica de alrededor -90 mV (ya sea en reposo o en polarización) debido a un gradiente iónico por la concentración de K^+ intracelularmente. Gracias a que la membrana celular es mas permeable a los iones de sodio, la energía eléctrica es el resultado de la penetración de Na^+ por transporte activo, mientras exista un estímulo ya sea normal, químico o mecánico que modifique la permeabilidad de la membrana hará una despolarización por lo que su potencial del acción pasara de -90mV a 20mV(Meder, 2018).

La despolarización se desarrolla a través de la primera fase o fase cero, en donde ocurre una rápida deflexión positiva por entrada de Na^+ seguida de la repolarización, esta es mucho mas lenta debido a la disminución gradual de la permeabilidad de la membrana a la penetración de iones Na^+ la repolarización tiene 3 fases, en la fase 1 el trazo intracelular, inicia con el descenso rápido por salida de iones Cl y K^+ al intersticio , en la fase 2 ocurre un poco más pausado, debido al ingreso lento de iones Ca^+ en la fibra miocárdica, al finalizar

la fase 2 , desciende la permeabilidad del Ca^{+} , en la fase 3 aumenta salida de los iones de K^{+} ,luego en la fase 4 el potencial de reposo de la membrana se restaura, a través de la composición iónica celular por la bomba de Sodio-potasio.

El potencial transmembranal y en consecuencia las propiedades funcionales del corazón especialmente el ritmo cardiaco puede modificarse por:

- * La acción del sistema nervioso a través de plexos simpático y parasimpáticos
- * Las catecolaminas
- * La acetilcolina
- * Algunos fármacos.
- * El nivel la tasa de iones de líquido de perfusión lo que determina algunas características de ECG de las arritmias y la frecuencia (Meder, 2018).

3.2.1.3 Periodo refractario del corazón

Durante su contracción el corazón no es excitable bajo ningún estímulo excesivo esta fase al igual para la célula se llama, periodo refractario absoluto. Cuando llega la diástole retoma gradualmente la excitabilidad por lo cual no puede tetanizarse al iniciar la diástole mecánica empieza el periodo llamado "periodo refractario relativa", durante el cual los estímulos mayores que el normal pueden hacer responder al miocardio (Meder, 2018).

3.2.2 CONDUCTIVIDAD

Cada estímulo originado en el marcapasos del corazón sano, se difunde por el resto del miocardio por los sistemas de conducción especializados que enlaza al nodo sinusal con el nodo A.V., las facas internodales , haz de his, sus ramas y la red de Purkinje hasta llegar al musculo ventricular. Este sistema de conducción está formado por células autorritmicas, estas, aunque generan una fuerza de contracción débil o inexistente, son esenciales para el proceso de bombeo del corazón, ya que regulan y establecen el ritmo de los latidos cardíacos. En este contexto, se identifican dos tipos de células autorritmicas: las células marcapasos, encargadas de iniciar los potenciales de acción y establecer el ritmo cardíaco, y las fibras de conducción, responsables de transmitir de manera altamente coordinada estos potenciales de acción a través del corazón. En conjunto, estas células forman el

sistema de conducción del corazón. Por otro lado, las células encargadas de generar la fuerza de contracción se denominan células contráctiles(Stanfield, 2011).

3.2.3 EXCITABILIDAD

Cada impulso eléctrico originado en el corazón (marcapaso) tiene una respuesta mecánica; la Contracción. Responde asimismo a varios tipos de excitación eléctrica como la de una marcapaso artificial, mecánica o química. La propiedad de responder estímulos de cualquier naturaleza es la excitabilidad. Una vez que se origina un potencial de acción en las células marcapasos, estos potenciales de acción se propagan de manera rápida a lo largo de las fibras conductoras, coordinando así la difusión de la excitación a través del corazón. Este sistema de conducción genera una onda de excitación que se propaga inicialmente por las aurículas, provocando su despolarización y contracción sincronizada. Posteriormente, esta onda de excitación se extiende a los ventrículos, induciendo también una contracción coordinada en estos. La veloz transmisión de los potenciales de acción desde las células marcapasos hacia las células contractiles es posible gracias a las conexiones eléctricas entre las células cardíacas, conocidas como uniones comunicantes, que permiten el paso de corriente eléctrica en forma de iones de una célula a otra(Stanfield, 2011).

3.2.4 CONTRACTIBILIDAD

El inicio de un potencial de acción en una célula cardíaca se desencadena por la corriente que fluye a través de las uniones comunicantes. Este potencial de acción se propaga a lo largo de la membrana celular y a través de los túbulos T, lo que provoca la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje en el retículo sarcoplásmico, liberando calcio en el citosol celular. Además, el potencial de acción activa los canales de calcio de umbral de voltaje en la membrana celular, permitiendo la entrada de calcio a la célula.El calcio citosólico desencadena el proceso de contracción del músculo cardíaco. El calcio se une a la troponina, lo que desplaza la tropomiosina de los sitios de unión en la actina para la miosina, y esto da lugar al ciclo de los puentes cruzados. Para que el músculo cardíaco se relaje, es necesario que el calcio sea eliminado del interior del citosol

3.2.8 PRODUCCION DE FUERZA

Durante la fase de relajación del corazón, conocida como diástole, los puentes cruzados de la proteína miosina se unen al trifosfato de adenosina (ATP) y realizan una hidrólisis,

aunque no pueden aprovechar la energía liberada de esta hidrólisis para generar fuerza. Esto se debe a la influencia inhibitoria de las proteínas tropomiosina y troponina en el filamento delgado. La hidrólisis del ATP conlleva cambios en la estructura de la miosina, permitiendo que se una al fosfato inorgánico (Pi) y al difosfato de adenosina (ADP) liberados durante la hidrólisis del ATP. La mayoría de la energía liberada durante esta reacción se almacena en las cabezas de miosina. Durante la fase de contracción del corazón, conocida como sístole, el calcio procedente del medio extracelular y del retículo sarcoplasmático invade el citoplasma, aumentando la concentración de calcio intracelular de manera significativa. La unión del calcio a la troponina C (TnC) desencadena una serie de cambios en la conformación del complejo de tropomiosina-troponina (Tm-Tn), que a su vez desplaza estas proteínas desde su posición bloqueante en el filamento delgado, eliminando la inhibición. Este proceso permite que los puentes cruzados de miosina activados se unan a los sitios de unión en la proteína actina del filamento delgado. Esta unión provoca la liberación de Pi y ADP, al mismo tiempo que ocurre un cambio en la conformación de la cabeza de miosina mientras se mantiene unida a la actina. Este cambio conformacional impulsa el filamento delgado más allá del filamento grueso, generando así la contracción muscular.

Al final de este proceso de generación de fuerza, el sitio activo enzimático de la miosina se encuentra vacante y puede unirse nuevamente al ATP. Esta unión provoca un cambio estructural que reduce la afinidad del puente cruzado por la actina y, por lo tanto, provoca su separación. La hidrólisis subsiguiente del ATP unido a la miosina revitaliza el puente cruzado, preparándolo para el siguiente ciclo de generación de fuerza. Este ciclo de eventos continúa mientras la concentración de calcio intracelular se mantenga lo suficientemente alta como para evitar que los complejos Tm-Tn vuelvan a bloquear los sitios de unión de la miosina. En resumen, este proceso de contracción y relajación del corazón está altamente regulado y se basa en una secuencia precisa de cambios conformacionales y reacciones bioquímicas (Iaizzo, 2015).

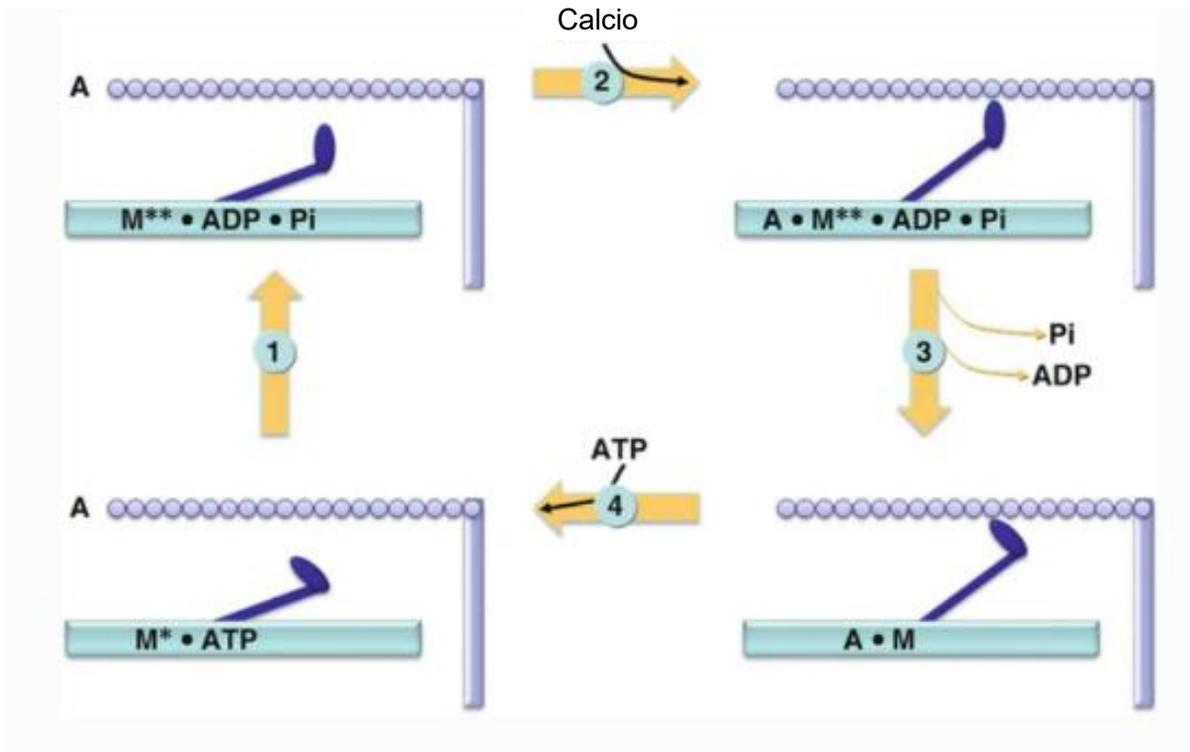


Imagen 6: "Ciclo de puente cruzado"

En el primer paso del proceso, la proteína miosina (M) se adhiere al trifosfato de adenosina (ATP) y lo descompone en adenosín difosfato (ADP) y fosfato (Pi); después de esto, el puente cruzado de miosina energizado ($M^{**}ADP\text{-}Pi$) espera por la activación del filamento delgado de actina (A). En el segundo paso, una vez que ocurre la activación, el puente cruzado energizado se conecta al filamento delgado de actina.

Después esta unión a la actina provoca una liberación rápida de los productos de hidrólisis del ATP, es decir, ADP y Pi, desde el puente cruzado energizado. Esta liberación de ADP y Pi está vinculada a un cambio en la forma del dominio del puente cruzado, generando una fuerza que tira del filamento delgado de actina en relación al filamento grueso. Fuente: (Laizzo, 2015)

3.2.9 RED VASCULAR

Los vasos formadores de la red circulatoria pertenecen a 1 de los 3 tipos:

- Vasos de resistencia
- Vasos de intercambio
- Vasos de capacitancia

Resistencia: Son las arteriolas, b una red esplácnica: con vasos situados antes de los capilares que poseen una gruesa capa, muscular y ayudan a mantener la presión arterial gracias a la resistencia que oponen el flujo de sangre

Intercambio: Son los capilares a cuyo nivel los tejidos obtienen oxígeno y material nutritivo y al mismo tiempo se liberan de los óxidos de carbono y productos innecesarios y conforme a la ley del intercambio de líquidos y de gases de Stirling. Gracias a la permeabilidad capilar y a la interacción de 2 fuerzas principales la presión hidrostática que hace salir a los líquidos de los vasos hacia el intersticio en el extremo anterior de los capilares, la presión osmótica ejercida por las proteínas, que hace regresar los líquidos al interior de los capilares a nivel de su extremo venoso normalmente se mantiene un equilibrio perfecto entre esas 2 fuerzas capacitancia venas y vénulas diseñadas para regular por el volumen que contienen, la cantidad de sangre que regresa al corazón derecho.

Todo este sistema vascular está regido por influencias, neuronumorales, sobre todo los vasos de resistencia y los de capacitancia a partir del vasomotor del cual parten impulsos simpáticos que estimulan_ el corazón y su sistema de conducción acción de la adrenalina e impulsos para simpáticos o colinérgicos que deprimen la función cardiaca por medio de la acetilcaina (Tortora & Derrickson, 2018).

3.3 LEYES DE CIRCULACION

Para poder describir mejor este apartado debemos tener en cuenta la siguiente formula:

$$\text{Flujo} = \text{gradiente de presión/resistencia} = \text{DP/R}$$

En donde el valor de DP (magnitud del gradiente de presión), simboliza la fuerza de gradiente que empuja al flujo de líquidos a través del aparato circulatorio ; el valor de R, la resistencia (factores que dificultan el flujo de un liquido) Esta regla es válida tanto para líquidos que circulan a través de un solo vaso sanguíneo o conducto como para sistemas de tuberías o redes de vasos sanguíneos, sin importar cuán complejos sean.

La principal función del corazón es generar la presión necesaria para impulsar el flujo sanguíneo a través del sistema vascular. Sin embargo, es importante destacar que esta presión no es una constante absoluta, sino más bien un gradiente de presión. Al bombear sangre hacia las arterias, el corazón aumenta la presión sanguínea promedio, lo que resulta

en una diferencia de presión entre las arterias y las venas que impulsa el movimiento del flujo sanguíneo(Stanfield, 2011).

3.3.1 LEY DE LA PRESION

La presión de la sangre en los vasos depende de 2 factores.

a) El gasto cardíaco es la unidad de tiempo, es decir, la cantidad de sangre que expulsan los ventrículos por minuto. En el adulto normal una frecuencia cardíaca de 80/min y un volumen de 60 ml., el gasto es de 4, 800 mL/min o sea, unos 5L/ min. Este valor guarda relación con la masa corporal.

Un ventrículo normal nunca expulsa el total de su contenido, sino solo 2/3 o 65% esto constituye la fracción de expulsión, aunque estos porcentajes desciende en las patologías como en la insuficiencia cardíaca de cualquier origen y puede reducirse a solo 40% o menos de su capacidad normal. Un ventrículo sano es capaz de aumentar su gasto sobre todo con un aumento de frecuencia / min.

b) El segundo factor que modula la presión arterial de los vasos sobre todo en las arteriolas es la ´´Resistencia de los vasos sanguíneos individuales´´ en donde la resistencia depende depende de las dimensiones físicas del tubo (el radio y la longitud de los vasos sanguíneos), y de las propiedades del líquido que lo atraviesa (viscosidad del liquido) el efecto que tienen estos factores sobre la velocidad del flujo sanguíneo se le conoce como la Ley de Poiseuille(Silverthorn, 2019).

3.3.2 LEY DE LA CONTINUIDAD

El flujo sanguíneo en los vasos, es decir, la velocidad a la que se desplaza la sangre en una unidad de tiempo depende del tamaño total del área vascular, que es la suma de todas las áreas de los vasos en una región. Podemos comparar el área de los vasos de la circulación arterial con la forma de un cono, mientras que el área de los vasos del sistema venoso se asemeja a un conducto o tubo. Estas dos áreas se unen teóricamente en sus bases, que estarían representadas por la red capilar.

La velocidad de la sangre alcanza su punto máximo en las áreas vasculares grandes, como la aorta y las grandes arterias. A medida que avanza hacia los capilares, donde el área es muy extensa, la velocidad disminuye progresivamente. A partir de ahí, la velocidad aumenta

de manera progresiva a medida que avanza hacia las grandes venas que se conectan con el corazón. Sin embargo, la velocidad en las venas es mucho menor que en las arterias debido a su mayor área de sección y a la menor presión sanguínea. Este efecto se origina debido a los fundamentos de la física de los fluidos y se rige por la ley de continuidad, la cual establece que la cantidad de sangre que fluye por unidad de tiempo (caudal) debe mantenerse constante en un sistema cerrado. Debido a que el caudal sanguíneo se mantiene constante en el sistema circulatorio, la velocidad del flujo debe cambiar en proporción inversa al área de la sección transversal del vaso sanguíneo (Silverthorn, 2019).

3.3.3 LEY DE VOLUMEN DE FLUJO

El volumen de flujo sanguíneo se refiere a la cantidad de sangre que atraviesa una sección determinada del sistema circulatorio en un período de tiempo específico.

La cantidad de sangre que pasa por una sección del sistema circulatorio en un momento dado es igual a la que fluye a través de cualquier otra sección en el mismo intervalo de tiempo. Por lo tanto, el flujo sanguíneo en una sección de la aorta es igual al flujo en una sección de la arteria pulmonar o en una sección de las venas cavas. Aunque el área de sección varía notablemente en diferentes niveles, la velocidad de la sangre también varía, lo que explica por qué el flujo, medido en volumen por unidad de tiempo, es el mismo en cualquier nivel considerado en un momento dado. La sangre en el sistema circulatorio se mueve como un conjunto, de modo que la cantidad que sale de la aorta y la arteria pulmonar es exactamente la misma que retorna a las aurículas a través de las venas cavas y las venas pulmonares, respectivamente. En condiciones normales, el gasto pulmonar es igual al gasto aórtico: $GP = GAo$. (Anabel, 2016)

3.3.4 ESTADO DEL MIOCARDIO

.El suministro de oxígeno es esencial en este proceso de generación de ATP, lo que hace que el flujo sanguíneo hacia el miocardio sea crítico. El músculo cardíaco sano tiene la capacidad de aumentar su rendimiento para adaptarse a las necesidades físicas del individuo durante el ejercicio, lo que le permite mantener una adecuada perfusión de los tejidos. En contraste, cuando el corazón ha sufrido daño debido a un infarto, una sobrecarga causada por una valvulopatía, un traumatismo quirúrgico, una miocarditis u otras condiciones similares, se produce una disfunción en la capacidad de bombeo del corazón,

lo que resulta en una perfusión insuficiente en todo el organismo debido a una disminución del gasto cardíaco. Esto afecta negativamente al corazón, al cerebro y a los riñones. (Tortora & Derrickson, 2018)

3.3.5 VOLUMEN DE RETORNO DE SANGRE VENOSO AL CORAZON

En situaciones normales, cuando aumenta el gasto ventricular, también aumenta el retorno venoso al corazón. Sin embargo, en casos patológicos donde se produce una disminución en el retorno venoso, como en una hemorragia abundante o una insuficiencia cardíaca por estasis venosa, la presión y el gasto cardíaco disminuirán, pudiendo llegar a presentarse un estado de choque (Tortora & Derrickson, 2018).

3.4 FRECUENCIA CARDIACA

El proceso del ciclo cardíaco abarca una secuencia de eventos eléctricos, mecánicos, hemodinámicos y moleculares que ocurren en el corazón durante un latido completo. Este ciclo se repite aproximadamente de 70 a 80 veces por minuto e involucra tanto la contracción (sístole) como la relajación (diástole) de las aurículas y los ventrículos cuando el cuerpo tiene mayores demandas durante el ejercicio intenso, se resuelve mediante un aumento en la frecuencia cardíaca, lo cual garantiza una buena perfusión de los tejidos. No obstante, una frecuencia cardíaca extrema, como una taquicardia superior a 200 latidos por minuto, reduce significativamente el volumen de eyección por latido, lo que provoca una disminución en la presión arterial y en el gasto cardíaco (Laizzol, 2015).

3.4.1 RESERVA CARDIACA

La cantidad de energía almacenada en el corazón supera con creces la demanda durante la vida sedentaria. Sin embargo, durante un esfuerzo físico intenso, el corazón utiliza mecanismos de reserva y consume grandes cantidades de oxígeno. La capacidad y reserva cardíaca están limitadas por la capacidad del corazón y del sistema vascular para suministrar un flujo sanguíneo adecuado y mantener una perfusión suficiente en los tejidos. La cantidad de oxígeno disponible para los tejidos depende del gasto cardíaco, es decir, del flujo sanguíneo por unidad de tiempo, que está determinado por dos factores: el volumen de eyección por latido y la frecuencia cardíaca. Estos dos factores permiten mejorar el rendimiento del corazón durante el ejercicio físico (Silverthorn, 2019).

3.4.2 METABOLISMO ENERGETICO

La generación de ATP en el tejido cardíaco se logra principalmente mediante un proceso conocido como fosforilación oxidativa. Este proceso enzimático, que consta de múltiples etapas, extrae la energía presente en compuestos como la glucosa y los ácidos grasos para convertirla en ATP. Las mitocondrias, localizadas en el citoplasma de las células musculares cardíacas, son los sitios donde ocurre tanto la extracción de energía como la producción de ATP. La concentración intracelular de ATP varía entre 4 y 5 milimolares (mM), y además se almacena energía en el fosfato de creatina, el cual actúa como una reserva para el suministro de ATP. El fosfato de creatina (~20 mM) se puede emplear para regenerar ATP en un proceso enzimático catalizado por la creatina quinasa. La cantidad de ATP y fosfato de creatina presentes en condiciones normales no es suficiente para sostener las actividades contráctiles y otras funciones celulares durante más que unos pocos latidos del corazón. Por esta razón, asegurar un flujo constante de nutrientes y oxígeno, así como la eliminación eficiente de subproductos metabólicos, son procesos vitales para el funcionamiento adecuado del músculo cardíaco (Anabel et al., 2016).

3.4.3 FACTORES QUE ALTERAN LA FRECUENCIA CARDICA

En individuos sanos, el volumen sistólico tiende a ser relativamente constante. No obstante, en situaciones en las que el volumen de sangre disminuye bruscamente o cuando el corazón se encuentra gravemente debilitado, el volumen sistólico se reduce y el gasto cardíaco se mantiene mediante un aumento en la frecuencia cardíaca. A pesar de que la contracción del corazón no está bajo el control directo del sistema nervioso, su frecuencia puede verse temporalmente influenciada por los nervios autónomos. De hecho, la principal influencia externa en la frecuencia cardíaca proviene de la actividad del sistema nervioso autónomo. Además, la frecuencia cardíaca puede ser modificada por varias sustancias químicas, hormonas e iones (Marieb, 2008).

3.5 ELECTROCARDIOGRAMA

Un electrocardiograma (ECG) es una representación única de la identidad de una persona, similar a las huellas dactilares, su ritmo y forma son completamente diferentes de una persona a otra. Un electrocardiograma está formado de varias ondas, segmentos e intervalos que constituyen un latido cardíaco cada uno de estos elementos en conjunto

representa una activación eléctrica en el sistema de conducción eléctrica (no asegura una contra física)(Davies & Scott, 2015).

3.5.1 ONDA P

Las ondas P representan la despolarización auricular por lo que tales ondas se encontraran antes del complejo QRS (activación de ventrículos). Las ondas P normales son iniciadas a través de la activación del Nodo Sinusal, con excepción de la derivación aVR las ondas P deben de ser positivas. En las ondas P la primera mitad representan la despolarización de la aurícula derecha la segunda mitad la despolarización de la aurícula Izquierda (Davies & Scott, 2015).

Existen diversas patologías que se pueden observar en la onda P por ejemplo si esta se enmascara con el complejo QRS o si se encuentra invertida significa que el Nodo Sinusal no funciona en su totalidad ya sea por isquemias o drogas por lo que las aurículas deben de activarse a través del sistema Has de His o por el nodo Auroventricular estas alteraciones en la onda pueden ser explicadas por conducciones retrogradas(Davies & Scott, 2015).

3.5.2 INTERVALO PR

Una vez que se produce la despolarización completa de ambas aurículas y la onda P se registra por completo. El impulso se dirige hacia el nodo auriculoventricular donde ocurre un retraso fisiológico para asegurar que la actividad mecánica en las aurículas se complete antes de que el impulso eléctrico continúe hacia los ventrículos. Después de este retraso, el registro electrocardiográfico vuelve a su estado isoeléctrico y se observa el Segmento PR. Este segmento representa el paso del impulso eléctrico a través del NAV. Este intervalo debe de mantenerse constante en diferentes latidos y va a variar dependiendo la frecuencia cardiaca del individuo(Davies & Scott, 2015).

3.5.3 COMPLEJO QRS

El complejo QRS simboliza la despolarización de los ventrículos el complejo se mide desde el inicio de la onda Q (esta onda se forma cuando el el impulso eléctrico atraviesa el nodo auriculoventricular y pasa a través del anillo fibroso, provoca la despolarización de la región superior del septo interventricular) hasta el final de la onda S , este complejo es en forma de cúpula tiene un una rapidez mucho más alta que la onda P esto se debe a que el impulso eléctrico pasa rápidamente a través por la via de conducción rápida el voltaje (pico) también

es mayor al de la onda P esto debido a los ventrículos los cuales son mas grandes que las aurículas(Davies & Scott, 2015).

Tal complejo tendrá diferentes morfologías dependiendo de la derivación que se tome en cuenta. Los complejos varían dependiendo de la edad y el sexo con este intervalo se pueden identificar diversas patologías como el aumento del tamaño del corazón que se puede identificar a través de el alargamiento de este complejo(Rautaharju, 2015).

3.5.4 SEGMENTO ST

El segmento se puede describir como el tiempo que transcurre desde el final de alguna onda hasta el inicio de otra esto quiere decir que "solo será lineal" en este caso este segmento será desde el final de la onda S hasta el comienzo de la onda T marcando así el retraso entre la despolarización y la posterior repolarización del ventrículo. En un corazón sin patologías este segmento no debe de estar elevado de no ser así puede indicar síndromes coronarios agudos como infartos agudos al miocardio o isquemias miocárdicas(estas patologías solo se pueden ver en derivaciones II.III y aVF)(Davies & Scott, 2015).

3.5.5 ONDA T

El proceso de repolarización del corazón sigue un patrón similar y una distribución miocárdica parecida al proceso de despolarización. Comienza repolarizando la región septal y la punta cardíaca, para luego avanzar inicialmente por el tejido miocárdico izquierdo. Este proceso se registra en el electrocardiograma como la Onda T, que puede tener una deflexión negativa, positiva o bifásica(Merder, 2018).

Esta onda se produce en seguida del segmento QRS una onda T normal se desvía en la misma dirección que el complejo QRS ,el voltaje de esta onda puede variar incluso en algunas derivaciones o en ciertos individuos puede no presentarse aunque esto podría ser indicativo de patologías normalmente suele tener una altura menor a la onda R, la onda T representa la repolarización de los ventrículos.

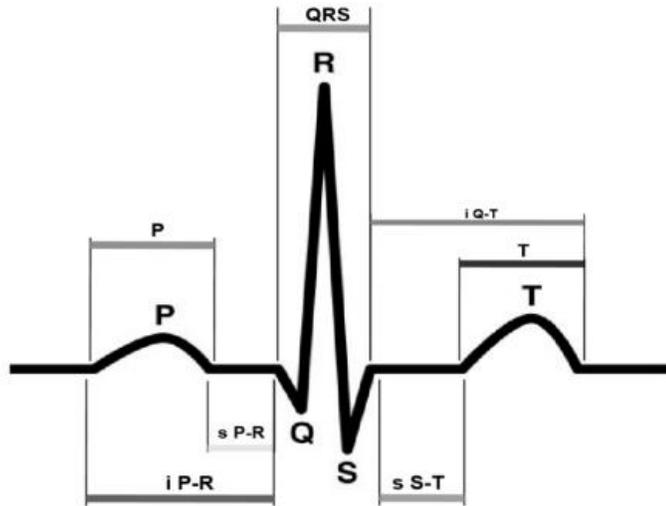


Imagen 7: "Electrocardiograma no patológico."

Fuente: (Meder ,2018)

3.5.6 DERIVACIONES

El sistema de derivaciones nos proporciona una manera de examinar la actividad eléctrica del corazón desde diferentes perspectivas o ángulos. Cada derivación se asemeja a la sombra generada por un objeto irregular cuando la luz incide desde diferentes direcciones (derivaciones analizadas). Esto resulta en una sombra con variaciones en tamaño, orientación y forma (amplitud y duración de las ondas y deflexiones mostradas en el electrocardiograma). Cada uno de estos ángulos de incidencia de la luz (cada enfoque en la actividad eléctrica cardíaca) corresponde a una derivación. Cada derivación tiene un polo positivo y uno negativo, y se registra a través de electrodos colocados en la superficie corporal (Meder, 2018).

Las derivaciones se agrupan en: Bipolares (Derivaciones I, II y III), Unipolares aumentadas de los miembros (aVR, aVL y aVF) y Unipolares precordiales (V1, V2, V3, V4, V5, V6,)

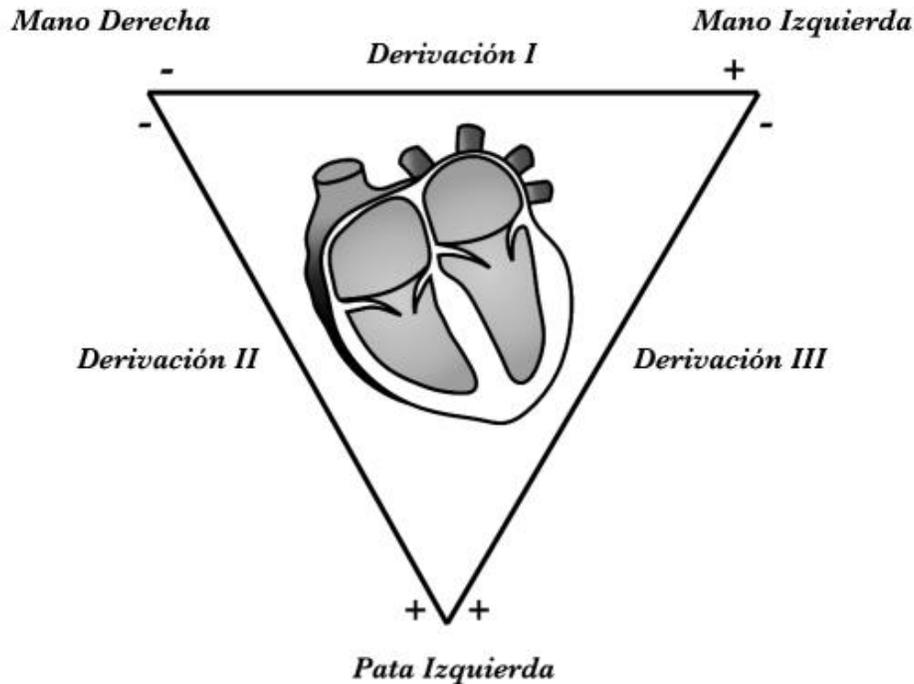


Imagen 8: El Triángulo de Einthoven

Fuente: (Meder ,2018)

El Triángulo de Einthoven ilustra en cada esquina la orientación que el equipo de registro del electrocardiograma asigna a cada electrodo, según la derivación que está siendo analizada. Esta característica (orientación de cada electrodo) es controlada por el equipo y no puede ser alterada manualmente. En esta derivación se sitúa un electrodo con carga positiva en una extremidad y otro con carga negativa en la otra, para medir la variación de potencial eléctrico entre ellas (Meder, 2018).

3.6 ESTROGENOS

Los estrógenos (del griego *Oistros* , "deseo loco" y *gennan* , "producir") son definidos como sustancias químicas las cuales no se limitan solamente a participar en eventos reproductivos como comúnmente se piensa, si no que ejercen a través de acciones químicas cambios en varias partes del cuerpo. Son producidos en la corteza suprarrenal, el ovario y por conversión periférica en grasa a partir de androstenediona. Los esteroides se derivan del colesterol por lo que a través de cambios de éste existen tres tipos diferentes de esteroides como; los mineralocorticoides, los glucocorticoides y los gonadocorticoides (estrógenos)(Ruggiero & Likis, 2002).

Los estrógenos en su mayoría son sintetizados en el ovario y la placenta, estos regulan la homeostasis metabólica modulando la homeostasis mitocondrial, la autofagia y la

programación epigenética, cualquier tipo de cambio o desregulación de estos, nos lleva a trastornos metabólicos como; la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades hepáticas, las enfermedades musculares y las enfermedades neurodegenerativas(Tao & Cheng, 2023).

Los tres estrógenos endógenos primarios son; la estrona (E1), el estriol (E3) y el estradiol (E2), este último es el más potente y común en mujeres premenopáusicas, sus niveles en sangre circulante fluctúan de 40 a 200-400 pg/mL, después de la menopausia, los niveles de estradiol caen a menos de 20 pg/mL. Por el contrario la Estrona, es el más débil producido a través de la conversión de androstenediona en el tejido adiposo, por último el estriol se produce principalmente en la placenta durante el embarazo (Ruggiero & Likis, 2002).

Los estrógenos se unen a receptores específicos (receptores de estrógenos) los cuales activan 4 procesos de respuesta . Existen tres tipos de receptores de estrógeno; ER α , ER β y GPER(Tao & Cheng, 2023).

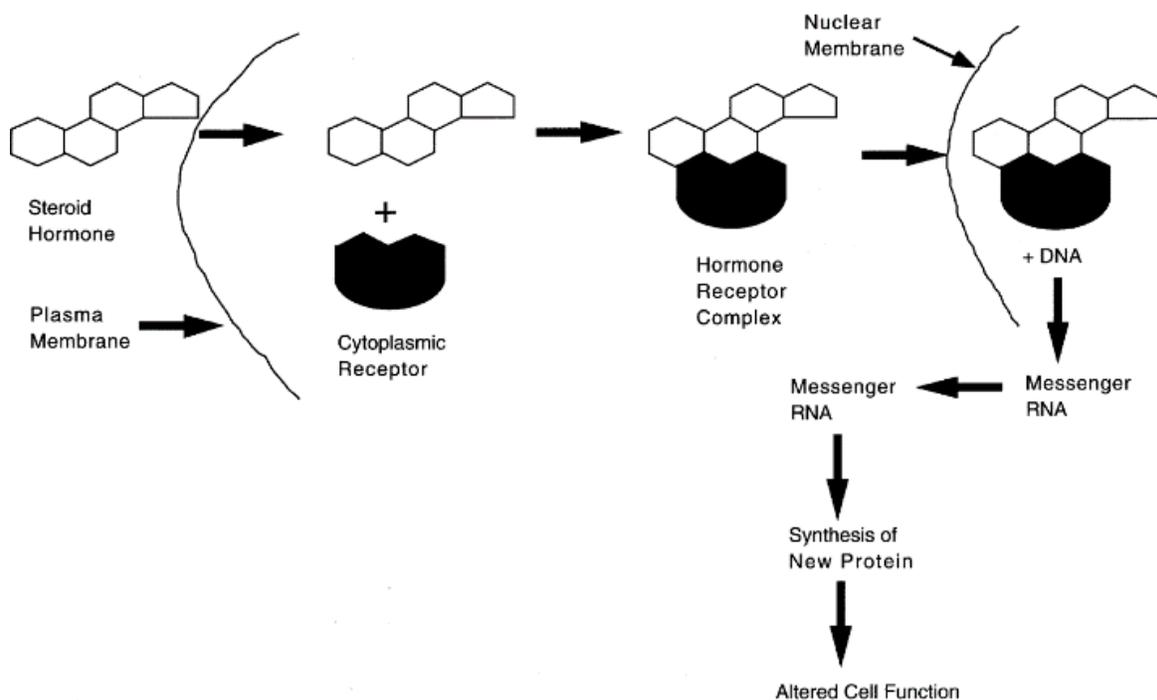


Imagen 9: Señalización estrogénica

Fuente:(Ruggiero & Likis, 2002)

Los esteroides atraviesan tanto la membrana celular como la membrana nuclear para llegar al lugar de acción dentro del núcleo de la célula. Dentro del material nuclear, la transcripción de genes da comienzo a la producción de proteínas nuevas.

3.6.1 ESTRUCTURA QUIMICA

Ya que los esteroides son derivados oxidados de los esteroides; poseen el núcleo del esteroide pero carecen de la cadena alquílica unida al anillo D del colesterol y por ello son más polares (Malinovsky, 2022).

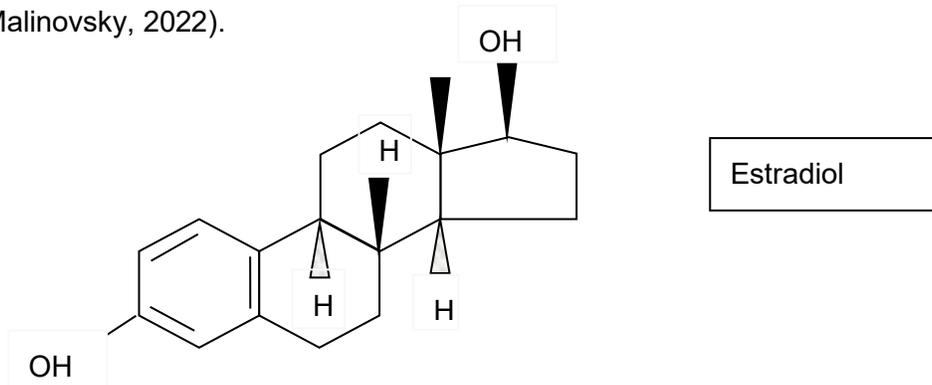


Imagen 10: "Estructura química del Estradiol"

Fuente: (Lehninger, 2005)

3.6.2 BIOSINTESIS

Todas las hormonas esteroides humanas tienen su origen en el colesterol, aunque se sintetizan en diferentes lugares. Por ejemplo, los mineralocorticoides, encargados de regular la reabsorción de iones orgánicos en el riñón, y los glucocorticoides, que contribuyen al control de la gluconeogénesis y reducen la respuesta inflamatoria, se producen en la corteza suprarrenal. Por otro lado, las hormonas sexuales, como la progesterona, los andrógenos y los estrógenos, se sintetizan en las gónadas masculinas y femeninas, así como en la placenta (Malinovsky, 2022).

La síntesis de hormonas esteroides implica la eliminación de algunos o todos los átomos de carbono de la cadena lateral en la posición C-17 del anillo D del colesterol. Esta eliminación ocurre en las mitocondrias de los tejidos que producen esteroides y se logra mediante la hidroxilación de los carbonos adyacentes en la cadena lateral (C-20 y C-22), lo cual rompe el enlace entre ellos. Además, este proceso requiere la introducción de átomos de oxígeno, que se lleva a cabo mediante reacciones de hidroxilación y oxigenación en la

biosíntesis de los estrógenos. Estas reacciones son catalizadas por oxidasas de función mixta, que utilizan NADPH, O₂ y el citocromo mitocondrial P-450.

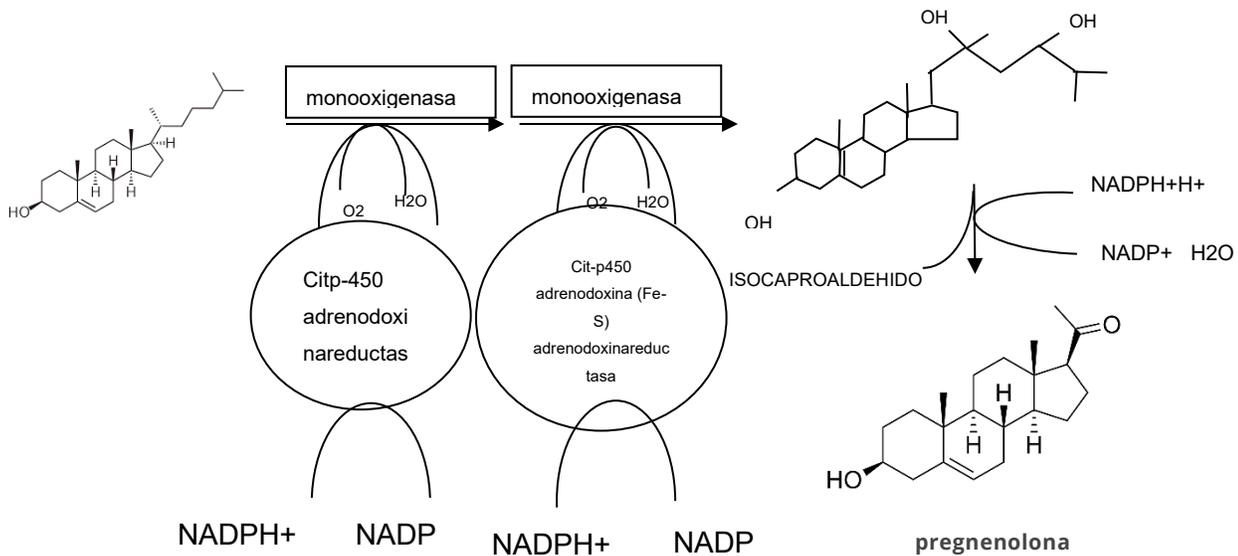


Imagen 11: "Síntesis de pregnenolona"

El citocromo P-450 desempeña un papel fundamental como transportador de electrones en un sistema monooxigenasa que se encarga de oxidar carbonos adyacentes. Este proceso también requiere la participación de las proteínas de transferencia de electrones, la adrenodoxina y la adrenodoxina reductasa. La actividad de corte de cadenas laterales ocurre en las mitocondrias de la corteza suprarrenal, donde la producción de esteroides es altamente activa. Fuente: (John, 2005)

La 17- α -Hidroxi-pregnenolonase se sintetiza a partir de la pregnenolona y con este se sintetizan los demás esteroides. Los estrógenos pueden formarse desde la aromatización del anillo A de los andrógenos, por ejemplo el estradiol que es sintetizado a partir de la testosterona o de la estrona como se ejemplifica en la imagen 12 (Malinovsky, 2022).

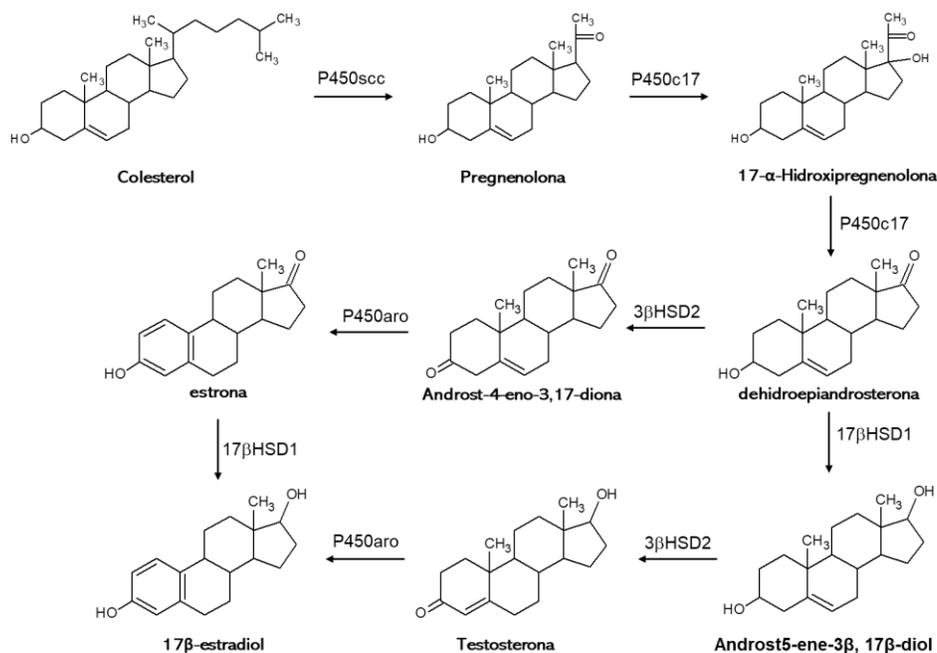


Imagen 12: "Secuencia de producción de esteroides."

La pregnenolona actúa como precursor de las demás hormonas esteroides. Fuente: Norman & Henry, 2015

3.6.3 MECANISMO DE ACCION

Los estrógenos tienen diversas maneras en las cuales se expresan por ser altamente solubles en lípidos por lo que son producidos y difundidos de manera sencilla, de membranas celulares hacia el torrente sanguíneo, ya en el órgano diana se difunde al interior de las células en donde los receptores estrogénicos se unen con los factores pioneros como FOXA1 los cuales ayudan a unirse y a abrir parcialmente la cromatina en donde serán unidos con el estrógeno empezando con cambios estructurales y los coactivadores transcripcionales lo que ayudara a una mayor accesibilidad de la cromatina para dar lugar a la acción de la ARN polimerasa II para la transcripción de proteínas o a la regulación de estas, no todas las rutas de activación estrogénica serán de esta manera ("genómica") también existen mecanismos "atados", "no genómicos" e "independientes de ligando". Su mecanismo de acción se basa principalmente en la activación del receptor E α (este receptor al igual que los receptores de los esteroides cuenta con 6 dominios (A-F). A-B se encuentra en la parte amino terminal y esta encargada de la transcripción genética, adyacente se encuentra la región de unión al ADN mejor conocido como dominio C esta

sección cuenta con al menos 8 cisteínas coordinadas con Zn formando dos dedos de zinc los cuales le da la propiedad de unirse a una secuencia específica, del ADN, después se encuentra la región D que juega un papel en la unión a la proteína Hsp90, esta se encuentra unida a el receptor siempre y cuando se encuentre inactivo el receptor, por último esta la región E-F la cual se une a la hormona estrogénica formando un ligando para así mismo realizar la dimerización de ER α y la unión con el ADN en los sitios AP1/SP1 desencadenando diversas respuestas por ejemplo a través de los cambios postraduccionales como la palmitoilación en cisteínas activas en contacto con caveolina-1 produce interacción entre ER α quinasas (Src y PI3K) o la proteína acoplada a proteína G, todo esto gracias a la interacción del Estradiol activando la NO sintasa endotelial y algunas otras cascadas de señalización tales como (Akt, PKA y ERK1/2) (eNOS). Los estrógenos desempeñan funciones mitocondriales por ejemplo el ER α presente en los cardiomiocitos controla la estructura y función mitocondrial (Tao & Cheng, 2023).

Aproximadamente solo el 2% de los estrógenos son activos y libres (no conjugados) para entrar a las células, tienen alrededor de 400 acciones diferentes en diversos órganos por ejemplo en la piel y el músculo aumenta las concentraciones de agua y ácido hialurónico; altera el metabolismo del colágeno y disminuye la proliferación epitelial por lo que la disminución de estrógeno induce arrugas y atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas, independientemente del órgano diana la respuesta fisiológica del estrógeno dependerá de la respuesta agonista o antagonista después de haberse unido con el receptor. En ovario, el útero, la mama, el sistema cardiovascular y el cerebro se encuentran dos tipos de receptores de estrógenos (ER α y ER β). El paso del estrógeno a través del torrente sanguíneo o en la circulación enterohepática también afectan a la respuesta fisiológica, en el hígado los estrógenos se modifican convirtiéndose en estructuras similares a las de ácidos biliares para después ser excretados hacia el tracto gastrointestinal por los conductos biliares, una flora bacteriana normal no es capaz de conjugarse a el estrógeno por lo que es convertido nuevamente a estructuras solubles en lípidos convirtiéndose así formas activas y libres, estos se reabsorben por la circulación enterohepática y se recicla nuevamente como un metabolito activo.

También las diversas concentraciones del estrógeno estimulan la apertura de los canales iónico de potasio activados por calcio en la membrana muscular del músculo liso vascular favoreciendo la relajación del músculo liso vascular. Algunos de los efectos a largo plazo de los esteroides es el efecto cardioprotector haciendo cambios en la expresión génica tales cambios en la pared de los vasos sanguíneos están mediados tanto por ER- α como por

ER- β en donde los efectos genómicos aumentan la expresión de genes para enzimas vasodilatadoras como prostaciclina sintasa (Mendelsohn & Karas, 1999).

3.6.4 ESTROGENOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los receptores de estrógeno se encuentran en los miocitos cardíacos, los fibroblastos y las células endoteliales. La concentración de ER en el tejido cardíaco es más alta en los miocitos auriculares en comparación con los miocitos ventriculares, a través de la cadena de activación de la cascada de Cinasas los estrógenos logran estimular a la MAP-c y a la Proteína Cinasa A las cuales detienen el ciclo de activación de la Angiotensina II, disminuyendo así, la cantidad de TGF β por lo que los fibroblastos no se diferenciarán a miofibroblastos evitando la fibrosis de las células cardíacas. Además los estrógenos juegan un papel importante en el bloqueo de la Interleucina1 β , el factor de necrosis tumoral α y MPC1 lo que ayudara a la disminución de muerte celular. Se sabe que los estrógenos tienen efectos negativos inotrópicos. Funcionan como un antagonista del calcio, inhibiendo el canal de calcio dependiente del voltaje tipo L y disminuyendo la corriente de calcio hacia el interior de la célula. Además, el estrógeno puede influir en el intercambio de Na $^{+}$ /Ca $^{2+}$, mejorando así su efecto antagonista con el calcio. También se ha observado que el estrógeno tiene efectos negativos cronotrópicos. Esto podría atribuirse al antagonismo con el calcio, ya que el estrógeno suprime la corriente de los canales de calcio tipo T, que desempeñan un papel importante en la actividad del marcapasos. Además de estos efectos en el metabolismo del calcio, varios estudios han demostrado que el estrógeno disminuye la expresión de los canales de potasio, lo que afecta la repolarización y prolonga el intervalo QT. Además, el estrógeno aumentó la sensibilidad a los fármacos bloqueadores del canal de rectificación tardía rápida.

También se ha demostrado que los progestágenos desempeñan diversas acciones benéficas por ejemplo dentro de sus acciones rápidas la progesterona natural y la dihidroprogesterona aumentan la producción de Óxido nítrico (vasodilatador y antiinflamatorio) desencadenando la actividad sintasa del Oxido nítrico endotelial en las células endoteliales, el estradiol de igual manera está involucrado fuertemente en la síntesis del NO y su actividad endotelial, aunque cuando se administró el estradiol, la progesterona natural, la dihidroprogesterona no afectaron su acción y producción del NO, el acetato de medroxiprogesterona si redujo la síntesis (Mueck, 2012).

Las mujeres tienen una menor probabilidad de experimentar arritmias en los ventrículos, a excepción de la torsade de pointes (TdP) causada por el síndrome del QT largo y las arritmias ventriculares inducidas por medicamentos. La evidencia de modelos animales sugiere que el estrógeno ofrece protección contra las arritmias ventriculares. Se ha observado que las ratas tratadas con estrógeno tienen una menor susceptibilidad a las arritmias ventriculares después de un infarto, posiblemente debido a la interacción con los receptores de estrógeno (ER)(Paul & Gowd, 2012).

Existe la presencia en el sistema cardiovascular de la mujer intervalos PR electrocardiográficos más cortos, por una menor duración en la conducción del impulso eléctrico de la aurícula al ventrículo. Asimismo, se ha observado que las mujeres tienen una vía lenta del nodo AV más corta y un ciclo de bloqueo AV más breve. Además, presentan intervalos auriculoventriculares más cortos, tanto en el tramo atrio-His como en el período refractario efectivo (ERP) del nodo AV. También se ha notado que las mujeres tienen longitudes de ciclo sinusal más cortas y tiempos de recuperación del nodo sinusal más breves.

La frecuencia cardíaca promedio en hombres es de 3 a 5 latidos por minuto más lenta que en mujeres. No se entiende claramente la razón de esta diferencia; se han sugerido varias explicaciones posibles, como las disparidades en la capacidad de ejercicio, la regulación autonómica y las características inherentes del nódulo sinusal, a su vez se ha demostrado que se trata de una diferencia intrínseca en el nodo sinusal por lo que las mujeres presentan periodos de recuperación del nódulo sinusal más cortos después de la estimulación de sobremarcha. Estas características electrofisiológicas pueden explicarse en parte debido al tamaño más pequeño del corazón en las mujeres. Sin embargo, también se cree que las hormonas sexuales desempeñan un papel importante, ya sea a través de su influencia en la expresión de canales iónicos o su efecto directo en la función de la membrana de las células cardíacas.

Para poder conocer mejor el papel que juega el Estradiol en el sistema cardiovascular de la mujer se han realizado varios ensayos clínicos por ejemplo Katja E Odening realizó estudios en conejas a las que se les administró estradiol y dihidrotestosterona después de someterlas a ovariectomía. Sus resultados revelaron que el estradiol prolongó la duración del potencial de acción cardíaca, mientras que la dihidrotestosterona acortó la fase inicial de la repolarización. Cuando se bloqueó la corriente de potasio, se observó que las conejas tratadas con estradiol presentaban un significativo alargamiento en la duración del potencial de acción, junto con evidencia de posdespolarizaciones. También se ha demostrado que el

17 β -estradiol prolonga el período refractario auricular efectivo tanto en perros en reposo como después de una estimulación auricular rápida, en comparación con los sujetos de control. Además, se observó una mayor incidencia de posdespolarizaciones tempranas y Torsades de Pointes en un grupo de perros que recibieron cisaprida y estradiol en comparación con aquellos que solo recibieron cisaprida(Cove et al., 2014).

Se ha observado una disminución en los índices de onda P, que evalúan la función electrofisiológica auricular, en mujeres en comparación con hombres. En estudios con ratones a los que se les practicó una ovariectomía, se observó una disminución en la conducción del nódulo auriculoventricular, medida a través de los intervalos PR y AH, en comparación con aquellos que recibieron estrógeno o con los animales control.

En el sistema cardiovascular, el estrógeno puede inducir la expresión de receptores de progesterona en varias células, como las del músculo liso vascular, células endoteliales, miocitos cardíacos y miocitos en el apéndice auricular izquierdo. Durante la fase lútea del ciclo menstrual, cuando los niveles de progesterona son altos, se ha observado que el intervalo QT es más corto. Esto puede ser atribuido a que la progesterona aumenta la corriente de rectificación tardía activada lentamente de potasio y disminuye la corriente del canal de calcio tipo L. Estos efectos de la progesterona en el potasio y el calcio podrían explicar por qué la duración del potencial de acción es más breve durante la fase lútea, así como también la capacidad de la progesterona para acortar el intervalo QT(Paul & Gowd, 2012).

Se han realizado estudios a mujeres premenopáusicas con antecedentes de taquicardia supraventricular (TSV) y las monitorearon utilizando un seguimiento ambulatorio. Los resultados mostraron variaciones cíclicas ya que la presencia de TSV varía según el ciclo menstrual esta enfermedad es más común durante la fase lútea, mostrando una correlación inversa con los niveles de estrógeno. La progesterona, que alcanza su punto máximo en la fase lútea, puede contribuir a la aparición de TSV debido a su efecto antiestrogénico. Las hormonas ováricas, a través de su influencia en el sistema nervioso simpático, pueden modular las arritmias. Durante la fase lútea, se detecta un aumento en los niveles de catecolaminas, lo cual también podría facilitar la aparición de TSV. Se ha observado que la administración aguda de estrógenos en la aurícula derecha prolonga el tiempo de conducción interna en dicha aurícula, el tiempo de conducción dentro del nodo auriculoventricular y el período refractario en la aurícula derecha, lo que potencialmente reduce el riesgo de TSV. Además, los estrógenos afectan el transporte de calcio y presenta

efectos similares a los bloqueadores de calcio como la verapamilo, lo que podría disminuir el riesgo de TSV(Paul & Gowd, 2012).

La taquicardia sinusal inapropiada es otro tipo de TSV que ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Es un síndrome raro caracterizado por una frecuencia cardíaca elevada en reposo y una respuesta exagerada de la frecuencia cardíaca al estrés. Aunque su causa exacta no se comprende completamente, se cree que implica una regulación anormal del sistema nervioso autónomo en el nódulo sinusal. Existe la posibilidad de que esta condición esté relacionada con un trastorno inmunológico que afecta a los receptores β -adrenérgicos cardíacos. La mayoría de los pacientes diagnosticados con este trastorno son mujeres menores de 40 años por variaciones estrogénicas.

Se realizaron análisis retrospectivos en donde 60 mujeres consecutivas que presentaban taquicardia supraventricular (TSV) presentaban un mayor riesgo de aparición de nuevas TSV y exacerbaciones durante el embarazo. Se especula que los mecanismos que contribuyen a este aumento en la TSV incluyen las hormonas, el tono autonómico y el aumento del volumen intravascular(Yarnoz & Curtis, 2008).

Los episodios de TSV fueron controlados mediante el uso de bloqueadores beta, y esta se resolvió después del parto. Además, los pacientes con síndrome de QT largo también parecen tener un mayor riesgo durante el embarazo a través de una análisis en el Registro Internacional del Síndrome de QT Largo se encontró un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca, eventos cardíacos malignos y eventos cardíacos malignos abortados durante el período periparto. Este riesgo, que no se observó antes o durante el embarazo, se redujo significativamente con la terapia de bloqueo beta, y se cree que se debe a los cambios en los niveles hormonales como el estriol que ocurren durante el parto, en combinación con la modulación autonómica(Yarnoz & Curtis, 2008).

En el caso de del síndrome QT largo, se observa una prevalencia inexplicada en mujeres aunque existen especulaciones de que se trata de intervenciones hormonales ya que al nacer en ambos sexos existe un QT alargado hasta que en el pubertad el intervalo QT de los hombres se acorta este este hallazgo se respalda con observaciones que indican que el intervalo QT es más prolongado en hombres que han sido sometidos a orquiectomía en comparación con hombres normales. Por otro lado, las mujeres que presentan virilización tienen intervalos QT más cortos en comparación con mujeres normales y hombres castrados.

Durante la ovulación, se ha observado que las mujeres presentan una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y esto se correlaciona con niveles elevados de estrógeno. Se ha realizado una comparación de la VFC entre hombres y mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas (tanto tratadas como no tratadas con terapia de estrógeno), y se encontró que la VFC era mayor en las mujeres posmenopáusicas que recibían terapia de reemplazo hormonal con estrógeno en comparación con aquellas que no recibían tratamiento, esto es atribuido a la actividad vagal predominante de igual forma existe una mayor VFC durante la fase folicular debido a el estrógeno, mientras se ha atribuido una mayor actividad simpática y una menor VFC durante la fase lútea a la presencia de progesterona. Algunos investigadores han sugerido que la variación autonómica a lo largo del ciclo menstrual puede contribuir a una mayor incidencia de arritmias durante la fase lútea debido al aumento de los niveles de progesterona, lo cual lleva a un aumento del tono simpático y una reducción de la VFC(Paul & Gowd, 2012).

El estradiol, que es el tipo de estrógeno más potente, tiene efectos muy fuertes en el endotelio que promueven la dilatación de los vasos sanguíneos y el flujo de sangre. Estos efectos se logran directamente a través de la acción sobre el óxido nítrico y la prostaciclina. Tanto el óxido nítrico como la prostaciclina son sustancias que relajan los vasos sanguíneos, inhiben la agregación y adhesión de las plaquetas. En el caso de un accidente cerebrovascular isquémico, los estrógenos aumentan las reservas de energía y reducen la formación de especies reactivas de oxígeno durante la reperfusión. Esto ayuda a proteger los vasos sanguíneos al preservar la barrera hematoencefálica y minimizar el edema y la inflamación. Además, los estrógenos tienen efectos directos en la actividad plaquetaria y en el sistema de coagulación a través de la influencia en el factor VIII y el factor de von Willebrand(Kostopoulou et al., 2020).

3.7 MENOPAUSIA

La menopausia del griego “Mens”, que significa mensualmente, y “pausi”, que significa cese, término de la menstruación en mujeres sin haber sido sometidas a histerectomía u ovariectomía bilateral. Es el agotamiento de la reserva funcional de los folículos ováricos, por lo que disminuye la elaboración de Estradiol y a su vez aumenta la producción de FSH a través de la hipófisis, mientras tanto los andrógenos no muestran alteraciones significativas durante esta transición. La glándula suprarrenal se convierte en un productor

relevante de esteroides sexuales como la dehidroepiandrosterona la cual se convierte en androstenediona y luego en estrona (Kim & Wellons, 2023).

Existen diversas edades en las que se experimenta la menopausia, alrededor de los 50 años es considerada natural ya que al presentarla antes de los 40 se le llama menopausia prematura, entre los 40-45 menopausia temprana, aunque existen variaciones dependiendo el país, geografía dentro de los países, grupo racial/étnico y estado de salud. (Kim & Wellons, 2023) Una de las sintomatologías más características de este proceso son los trastornos del sueño, por el endurecimiento arterial y la hipertensión diagnosticada o despertares nocturnos por acciones vasomotores junto con alteraciones cardiovasculares.

3.7.1 EPIDEMIOLOGIA

En el 2019 las enfermedades cardiovasculares llegaron a ser la principal causa de muerte en mujeres en todo el mundo, las ECV marcan un total del 35% del total de muertes. Si bien en países con ingresos socioeconómicos altos la mortalidad por estas patologías disminuyó, en países de bajos ingresos aumentó considerablemente por encima de los hombres. Además del aumento de los incidentes de infartos agudos al miocardio en la última década ("The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030," 2021). Tan solo en México en el 2021 las ECV formaron a ser la principal causa de muerte aun por encima del COVID-19 como lo muestra la tabla 1.

La enfermedad cardíaca isquémica fue la principal causa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en mujeres en todo el mundo en 2019, seguida del accidente cerebrovascular. Según estudios demográficos los principales factores de riesgo para las enfermedades isquémicas son la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes, la obesidad, la dieta poco saludable, el estilo de vida sedentario, el tabaquismo y la menopausia ("The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030," 2021).

Con respecto a la menopausia, la Investigación de la Salud de las Mujeres a lo Largo de la Nación examinó la etapa de transición a la menopausia y registró un incremento sustancial en los niveles de colesterol total y LDL en un lapso de 1 año alrededor del último ciclo menstrual, lo cual se vinculó con un aumento en el riesgo de placa carotídea en seguimientos posteriores, lo que a su vez podría conllevar a isquemias o IAM.

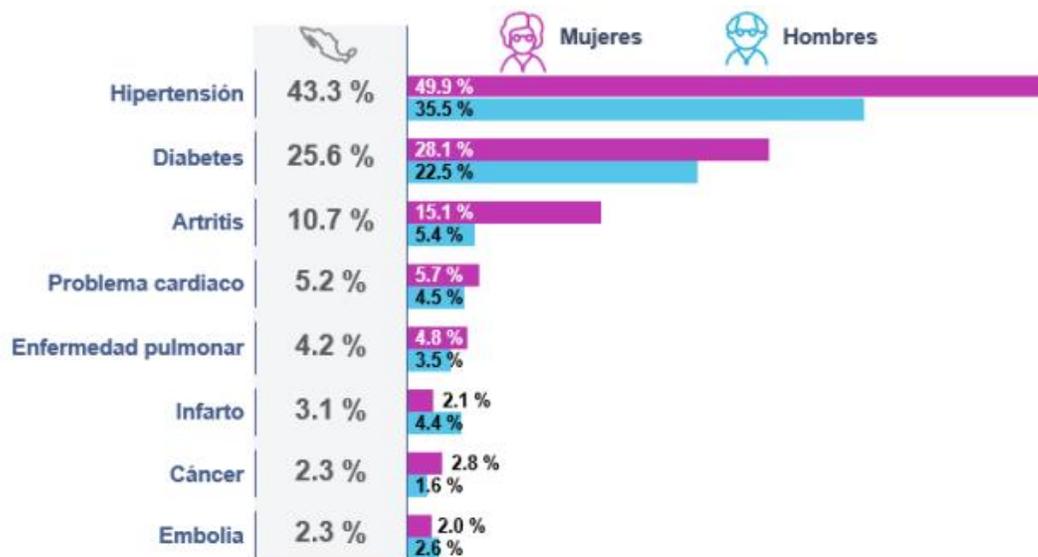
En México de acuerdo con los datos del Censo de Población y Vivienda de 2020, en el país existen 64 millones 540 mil 634 mujeres. Si se tiene en cuenta que la mujer mexicana entra

en la menopausia alrededor de los 48 a 51 años al menos 7,835,438 mujeres pasan por este proceso y 11,142,076 son mujeres ya postmenopáusicas tal como lo muestra la grafica 1 (INEGI.2022).



Grafica 1. Cantidad de mujeres en México por rango de edad. Fuente: (Censo de población y vivienda 2020)

Teniendo en cuenta lo anterior, a partir de la edad de 53 años (que es aproximadamente la edad en la que la mujer entra a la menopausia), los problemas cardiacos empiezan a aumentar en la mujer mexicana, llegando a ser la octava enfermedad con más recurrente en todo el país así como lo muestra la grafica dos.



Grafica 2 Población 53 años y mas, según el sexo y tipo de enfermedad Fuente: (INEGI. Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM), 2021)

- En México (2021) la principal causa de muerte en mujeres fue enfermedades cardiovasculares aún por encima de Covid-19.

DIEZ PRINCIPALES CAUSAS¹⁴ DE MUERTE SEGÚN SEXO

Rango	Total	Hombre	Mujer
1	COVID-19 238 772 En 2020 fueron 200 270	COVID-19 145 115 En 2020 fueron 128 802	Enfermedades del corazón 102 127 En 2020 fueron 97 132
2	Enfermedades del corazón 225 449 En 2020 fueron 218 704	Enfermedades del corazón 123 313 En 2020 fueron 121 556	COVID-19 93 652 En 2020 fueron 71 463
3	Diabetes mellitus 140 729 En 2020 fueron 151 019	Diabetes mellitus 71 330 En 2020 fueron 78 922	Diabetes mellitus 69 396 En 2020 fueron 72 094
4	Tumores malignos 90 124 En 2020 fueron 90 603	Tumores malignos 43 503 En 2020 fueron 44 476	Tumores malignos 46 620 En 2020 fueron 46 125
5	Influenza y neumonía 54 601 En 2020 fueron 58 037	Influenza y neumonía 33 101 En 2020 fueron 35 657	Influenza y neumonía 21 492 En 2020 fueron 22 375
6	Enfermedades del hígado 41 890 En 2020 fueron 41 492	Agresiones (homicidios) 31 263 En 2020 fueron 32 336	Enfermedades cerebrovasculares 18 090 En 2020 fueron 18 072
7	Enfermedades cerebrovasculares 37 169 En 2020 fueron 37 020	Enfermedades del hígado 30 524 En 2020 fueron 30 300	Enfermedades del hígado 11 362 En 2020 fueron 11 189
8	Agresiones (homicidios) 35 700 En 2020 fueron 36 773	Accidentes 26 779 En 2020 fueron 25 343	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 8 579 En 2020 fueron 10 055
9	Accidentes 34 604 En 2020 fueron 32 356	Enfermedades cerebrovasculares 19 079 En 2020 fueron 18 946	Accidentes 7 785 En 2020 fueron 6 992
10	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 18 439 En 2020 fueron 21 949	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 9 860 En 2020 fueron 11 894	Insuficiencia renal 6 160 En 2020 fueron 6 618

Tabla 1 “ 10 principales causas de muerte en hombres y mujeres”

Fuente: (INEGI,2022)

En mujeres mayores de 65 la principal causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares, en mujeres de 55 a 64 son la 3^{ra} causa y en 45 a 54 son la 4^{ta} causa

3.7.2 ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD ELECTRICA CARDIACA

Dentro de los variados cambios que ocurren en la menopausia, el aumento precipitante del LDL-C refleja la falta de estradiol, también existen aumentos en la presión arterial (por la rigidez arterial) y en la insulina. Se presenta calcificación de la arteria coronaria y grosor de la íntima media carotídea aunque este aumento no es del todo significativo estas alteraciones pueden llegar a ser explicadas debido a la falta de estrógenos, ya que estos tienen un efecto cardioprotector en las mujeres, como lo demuestran los datos epidemiológicos, experimentales y la plausibilidad biológica. Al disminuir las cantidades de estradiol, las cantidades de prostaglandinas disminuyen por lo que existe una mayor posibilidad de desarrollar trombosis, de igual manera reduce la cantidad de transcripción del superóxido de dismutasa de manganeso, por lo que en el caso de haber estrés celular no abra quien neutralice a los radicales libres, ocasionando el desarrollo de patologías cardiovasculares.

A través de diversos estudios y antecedentes hormonales se ha demostrado que la edad en la que da inicio la menopausia pronostica diversas comorbilidades en especial las cardiovasculares La menopausia temprana trae consigo mayor riesgo de fibrilación auricular, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, accidentes cardiovasculares y mortalidad en comparación con la una menopausia "natural", esto puede deberse a los cambios hormonales sufridos (no solo por la falta de Estradiol si no, también por una mayor androgenicidad) y al envejecimiento cronológico ocasionando una menor cantidad de globulina fijadora de hormonas sexuales y mayor índice de andrógenos libres(Kim & Wellons, 2023).

En estudios humanos, se ha observado metilación asociada a la edad del gen del receptor de estrógeno alfa en el tejido auricular, lo que sugiere una regulación descendente en la expresión del receptor de estrógeno. Modelos de diferencias celulares en la repolarización cardíaca han demostrado que las células femeninas tienen un mayor potencial de arritmogenia poco después de las despolarizaciones en comparación con las células masculinas

Como ya se había mencionado antes la menopausia temprana se relaciona con un mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad, en diversos estudios se encontró que la menopausia antes de los 40 años y la menopausia temprana (entre los

40 y 44 años) se asocian con un 1,5 y 1,4 veces más riesgo de eventos cardiovasculares, respectivamente, en comparación con la menopausia a la edad de 50 años o más. Por otro lado, una menopausia tardía (53 años o más) se relaciona con una menor mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica. El envejecimiento y la adaptación cardiovascular después de la menopausia son procesos complejos que aumentan la carga de factores de riesgo clínicos asociados con la fibrilación auricular (Kostopoulou et al., 2020).

La hipertensión se vuelve más común a medida que las mujeres envejecen, por lo que se vuelve un factor de riesgo principal para los eventos cardiovasculares ya que se ha observado que la prevalencia de la hipertensión contribuye al aumento del tamaño del ventrículo izquierdo y a un aumento en la hipertrofia en mujeres posmenopáusicas lo cual aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, tanto la hipertensión como la insuficiencia cardíaca están asociadas con la fibrilación auricular (Magnani et al., 2012).

La relación entre la fibrilación auricular (FA) y los accidentes cerebrovasculares se incrementa notablemente con el envejecimiento. Alrededor de un tercio de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos y más del 50% de los casos en pacientes mayores de 80 años están relacionados con la presencia de FA. (Kostopoulou et al., 2020).

Se ha observado parámetros electrofisiológicos, como la duración del ciclo sinusal, los intervalos AH y HV, el período refractario auricular, la conducción anterógrada AV y los períodos refractarios de la vía lenta retrógrada, son ligeramente más prolongados en mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas, aunque siguen siendo más cortos que en hombres de edad similar (Paul & Gowd, 2012).

3.7.3 TERAPIA DE REMPLAZO HORMONAL

De las metas principales en las terapias de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas es; reemplazar a los estrógenos, aliviar los síntomas de la menopausia como los vasomotores (sofocos y/o sudores nocturnos), prevenir enfermedades crónicas (como la osteoporosis y enfermedades cardiovasculares), tratar el síndrome genitourinario, mejorar la capacidad cognitiva y el estado de ánimo, sin aumentar el riesgo de cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de ovario o enfermedad de la vesícula biliar. Existen áreas desconocidas en estos temas ya que encontrar estrógenos que sean biodisponibles y selectivos para ciertos tipos de órganos es demasiado complicado de igual manera se desconoce el tiempo adecuado después de la menopausia para empezar con cierto tratamiento para un mejor desempeño. Pese a esto algunas sociedades como Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

(ACOG) y la Sociedad Endocrina respaldan como beneficiosa el inicio de la terapia de tratamiento hormonal en mujeres que se encuentran dentro de los 10 años de la menopausia, menores de 60 años y sin contraindicaciones. En el sistema cardiovascular antes de 1990 se asociaba a la terapia de reemplazo hormonal como oportuna para prevenir enfermedades cardiovasculares, después de esta fecha Clarkson y sus colegas demostraron que la terapia con estrógenos en primates redujo el riesgo de aterosclerosis de las arterias coronarias esto a través de efectos protectores moduladores de los lípidos, aunque en el 2002 el ensayo Women's Health Initiative (WHI) evaluó las tasas de enfermedades cardiovasculares y enfermedades coronarias y se demostró que la terapia de reemplazo hormonal basada en estrógenos equinos conjugados orales (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) tenía un mayor riesgo en desarrollar infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, accidentes cerebrovasculares y embolia en comparación a las mujeres a las que solo se les administro CEE aunque aun así, estas sufrieron cambios significativos (Mehta., 2021).

Otro uso de la terapia de reemplazo hormonal es para controlar, aunque de manera indirecta la concentración de lípidos séricos, sistemas de coagulación, fibrinolíticos e incluso hasta las concentraciones de antioxidantes. Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y los anticoagulantes como la antitrombina y la proteína S son reducidas por la presencia de estrógenos. En ciertos casos los estrógenos también son utilizados como antioxidantes ya que en mujeres postmenopáusicas con tratamiento de 17 β -estradiol a corto y largo plazo han demostrado una reducción de oxidación de LDL-C mediada por la degradación local del superóxido (Mendelsohn & Karas, 1999).

Hay que tener en cuenta el tipo de progestágeno, cantidad y vía por la que se va a administrar en la TRH ya que estas variantes influyen en efectos en el sistema cardiovascular.

Comúnmente en la terapia de reemplazo hormonal se utilizan compuestos esteroides no modificados recuperados de animales, aunque también se implementan esteroides modificados químicamente, que cuentan con una alta afinidad a los receptores del estrógeno y simulan su función, en las terapias más prescritas son estrógenos de una sola entidad como el etinilestradiol.

El tratamiento hormonal de reemplazo (TRH) cerca de la menopausia parece reducir el riesgo de cardiopatía coronaria y la mortalidad general en comparación con las mujeres que

iniciaron el tratamiento lejos de esta, aunque el riesgo de eventos cardiovasculares llega a ser similar.

En general, en mujeres posmenopáusicas, la terapia continua combinada de estrógeno y progesterona aumenta en lugar de disminuir el riesgo de eventos coronarios, en una magnitud de varios casos por cada mil usuarias, así como eventos tromboembólicos, cáncer de mama, demencia y enfermedad de la vesícula biliar, aunque los estrógenos en caso de ovariectomización ayudo a la mioregeneración retrasada, lo que nos da a entender que la THR es esencial en el proceso de mioregeneración por los receptores ER α y Er β .

El estradiol de manera transdérmica parece tener un efecto cardioprotector según el registro social escandinavo ya que redujo el riesgo de infarto agudo al miocardio en comparación con las mujeres sin ningún tratamiento, no obstante no sucedió lo mismo con el estradiol oral ya que no disminuyo el riesgo de infarto, por el contrario cuando se administró con terapia combinada continua (noretisterona) se presentó mayor riesgo de infarto agudo al miocardio (Mueck, 2012).

El análisis de riesgos proporcionales de Cox reveló que la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión y el tratamiento con CEE estaban correlacionados con una mayor incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés). En cuanto a eventos cardíacos específicos, se observó una mayor incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo tratado con CEE en comparación con el grupo tratado con estradiol. Además, tanto la incidencia de accidente cerebrovascular como la combinación de muerte cardíaca fueron mayores en el grupo tratado con CEE en comparación con el grupo tratado con estradiol(Tsai et al., 2016).

El uso de hormonas posmenopáusicas, incluso en dosis bajas de 0,3 mg de estrógeno oral conjugado al día, redujo el riesgo de eventos cardíacos adversos mayores en mujeres sin enfermedad cardíaca previa. Sin embargo, dosis diarias de estrógeno de 0,625 mg o más pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular. En el caso de la combinación de 0,625 mg/día de estrógeno oral conjugado y 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, se observó un aumento significativo en el riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar.

La presencia de inflamación puede contribuir a la hipercoagulabilidad sanguínea y desencadenar la aparición de fibrilación auricular. En este sentido, el uso de estrógeno oral conjugado puede aumentar el efecto inflamatorio y favorecer el desarrollo de la FA. Además, se ha postulado que la remodelación auricular y el estrés oxidativo desempeñan

un papel en la génesis de la FA. Estudios realizados han identificado una relación entre el estrés oxidativo y la liberación anómala de calcio intracelular a través del receptor de rianodina tipo 2 (RyR2), lo cual promueve la aparición de la FA(Tsai et al., 2016).

3.7.4 ANTECEDENTES (ESTUDIOS CLINICOS)

Dentro de los estudios más importantes y conocidos en el mundo del tratamiento hormonal es el estudio Women's Health Initiative el cual fue aleatorizado, doble ciego y controlado por placebos, participaron alrededor 27000 mujeres posmenopáusicas aproximadamente de 63 años las cuales recibieron terapia de remplazo hormonal o placebo a 16608 mujeres (sin histerectomía)se les administro estrógenos equinos (625mg) por día junto con acetato de medroxiprogesterona a las 10739 mujeres (con histerectomía) restantes se le administro estrógenos equinos conjugado sin oposición. En este estudio se monitoreo principalmente la incidencia de; Tromboembolismo venoso como trombosis profunda y embolia pulmonar, Infarto agudo al miocardio, accidente cerebro vascular y cáncer de mama. El Tromboembolismo venoso aumento un 33% con un TRH con estrógenos equinos conjugados sin oposición y un 59% más con el acetato de medroxiprogesterona. Como se mencionó con anterioridad se sabe que los estrógenos desempeñan un resultado cardioprotector en este caso el tratamiento sin oposición no desempeño efectos significativos, aunque en mujeres menores de 59 años mostraba un tendencia a disminuir el riesgo de infarto, en el caso del uso de acetato de medroxiprogesterona la incidencia de riesgo aumento significativamente principalmente en los infartos al miocardio no mortales. En el caso de los accidentes cerebro vasculares la TRH sin oposición aumento su riesgo un 39% el acetato de medroxiprogesterona no aumento los riesgo de manera significativa(Mueck, 2012).

Existe también el estudio que realizo *Clarkson TB* en donde se utilizo a monos cynomolgus hembras a quienes se les indujo la menopausia mediante ovariectomía en este experimento se demostró que los conjugados equinos tienen un efecto cardioprotector reduciendo la placa aterosclerótica coronaria asimismo se señaló que el compuesto acetato de medroxiprogesterona eliminaba este efecto cardioprotector y que la progesterona por otra parte no tenían efecto significativo(Mueck, 2012).

3.7.5 EFECTOS SOBRE LA CONDUCCION

Para las mujeres el riesgo de enfrentar una enfermedad coronaria aumenta un 32% más al pasar los 40 años. La isquemia e insuficiencia cardiaca representan 79% de las defunciones por afecciones cardiacas. Las enfermedades isquémicas son las mas frecuentes

umentando de 1.4 por 100 000 mujeres en el rango de edad entre 20 y 39 años a 27.6 por cada 100 000 para mujeres de entre 40 y 59 años(Ramos Morales et al., 2013).

Como ya se demostró con anterioridad las enfermedades cardiovasculares en mujeres ocupan los primeros lugares en mortalidad, siendo la isquemia la causa subyacente principal, la Isquemia se puede definir como el desequilibrio en el aporte-demanda ya que no existe la capacidad por parte del corazón de aumentar el flujo sanguíneo (por obstrucciones parciales o totales), como respuesta a el aumento del oxígeno, afectando a él endocardio, por lo que se desata una caída en la saturación venosa y una disminución del ATP provocando alteraciones en las contracciones (disnea o disminución en la contractibilidad), aumento en la presión tele diastólica y caídas en la presión sistólica del ventrículo izquierdo.

En corazones sin patologías la activación de los ventrículos sucede por impulsos eléctricos, los cuales han sido conducidos por sistemas especializados (sistema de Purkinje) que tiene terminaciones por debajo del endocardio donde luego son transportadas por el miocardio por el cual se genera una actividad eléctrica sincrónica con un ritmo sinusal normal, por otro lado cuando hay un corazón patológico, existen contracciones con alteraciones ya que la activación del ventrículo viene de un sitio anormal y es conducido hasta el miocardio, por lo que tendrá retrasos temporales en la relajación y contracción lo que ocasionara un corazón deficiente, tanto en sístole como en diástole y por consiguiente el tiempo para la activación completa de todo el corazón será mayor, este fenómeno podrá ser notado atravez del electrocardiograma en el segmento QRS justo como pasa en la isquemia, en un corazón sano el impulso eléctrico se genera en el nodo sinusal, cuando la mujer llega a la menopausia tiende a padecer problemas en con el inicio de tal impulso por lo que existen distintos lugares anómalos en los cuales puede surgir, como el nodo auroventricular o incluso en el Haz de Hiz ocasionando fibrilaciones auriculares o diversos tipos de ritmos (Hernandez Perales & Hernández Sandoval, 2012).

Cuando existe una isquemia reversible (aturdimiento del miocardio) en el ventrículo izquierdo existe un empeoramiento de síntomas relacionados a isquemia y desenlaces clínicos, cuando existe una isquemia por un largo periodo se producen cambios en la arquitectura del corazón, como desarreglo de miofibrillas ocasionando alteraciones regionales en la fibra miocárdica y alteración eléctricas (Hernandez Perales & Hernández Sandoval, 2012).

4. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

En el 2021 las enfermedades cardiovasculares representaron la principal causa de muerte en mujeres mayores de 65 años según el INEGI, si bien esto es causado por diversos factores, la menopausia es uno de las más importantes, ya que en este proceso las mujeres experimentan diversos cambios metabólicos y fisiológicos que repercuten en el funcionamiento adecuado del sistema cardiovascular aumentando el riesgo de desarrollar diversas patologías como isquemias , infartos agudos al miocardio, hipertrofias entre otras.

5. JUSTIFICACIÓN

Las Enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la mujer mexicana, un factor de riesgo importante que predispone a las ECV es la menopausia, que consiste en el cese de la producción de hormonas sexuales. En México la edad promedio de la menopausia, es alrededor de los 50-53 años por lo que, a partir de estas edades, aumentan su incidencia en México. Se ha reportado que los estrógenos tienen efectos cardioprotectores, que se pierden después de la menopausia, por lo que se elevan los eventos patológicos cardiovasculares detonando un aumento en la mortalidad en la mujer. La terapia de remplazo hormonal (TRH) ha sido propuesta como una buena estrategia para aminorar el deterioro de la función eléctrica del corazón. Sin embargo, se ha descrito que el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia hasta el inicio de la TRH es un factor determinante para obtener el efecto cardioprotector que los estrógenos proveen, por lo que se propone evaluar el efecto de la terapia de reemplazo estrogénico (TRE) temprana y tardía sobre la actividad eléctrica del corazón.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Las alteraciones en la actividad eléctrica del corazón causadas por la ovariectomía podrán ser evitadas con la terapia de reemplazo estrogénica temprana?

7. HIPOTESIS

Con base en los efectos cardioprotectores del estradiol y la hipótesis del tiempo, esperamos que la terapia de reemplazo estrogénica temprana mejore la activación y la conducción eléctrica del corazón de ratas Wistar hembra ovariectomizadas

8. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los cambios electrocardiográficos de ratas Wistar hembra ovariectomizadas con terapia de reemplazo hormonal estrogénica temprana y tardía, para determinar si la terapia es efectiva al prevenir el deterioro de la función eléctrica cardíaca a través del análisis electrocardiográfico.

9. OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar la cirugía de ovariectomía bilateral en rata Wistar hembra, para simular el estado posmenopáusico.
- Administrar 17β -Estradiol, por vía oral a rata Wistar hembra a 3 días post-ovariectomía y a 10 semanas post-ovariectomía.
- Obtener electrocardiograma
- Realizar análisis electrocardiográfico

10. METODOLOGIA

10.1 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Todos los procedimientos fueron realizados con aprobación del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Experimentación (CICUAE), clave de registro C 19_13 (ver anexo, p.93). Se contó con ratas Wistar hembra de 18 meses de edad, distribuidas aleatoriamente en 6 grupos; Grupo 1) Sham joven (joven-sham), grupo 2) Sham-vieja, 3) Ovariectomía a 10 semanas (OVX-10 sem), grupo 4) OVX con Terapia de reemplazo hormonal temprana (OVX-TRTm), grupos 5) OVX con terapia de reemplazo hormonal tardía (OVX-TRTd) y grupo 6 Ovariectomía a 20 semanas (OVX-20 sem) n= 6 para cada grupo experimental. 3 días posteriores a la cirugía de ovariectomía comenzó la terapia de reemplazo con 17β -Estradiol a una dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ diario durante 10 semanas (sólo para el grupo OVX-TRTm), En tanto para el grupo OVX-TRTd la Terapia de reemplazo hormonal comenzó 8 semanas posteriores al comienzo de la cirugía de ovariectomía. Al final de las 10 semanas se realizó un electrocardiograma.

10.2 OVARECTOMIA

Para la ovariectomía, se inició anestesiando a las ratas mediante la administración de pentobarbital vía intraperitoneal en una dosis de 55 mg/Kg. Una vez anestesiadas, se realizaron 2 incisiones longitudinales (8 mm) en el lomo de las ratas, a 2 cm de la línea media a través de la piel y la pared muscular. Después de ubicar los ovarios, se realizó una ligadura ajustada con hilo de seda alrededor del oviducto y los vasos sanguíneos ováricos. Luego, se cortó el oviducto después de la ligadura y se extrajeron los ovarios. Después de esto, se suturó la capa muscular y la piel. Todos los animales fueron tratados con analgésicos postoperatorios utilizando una dosis de 6 mg/Kg de tramadol durante un período de 7 días.

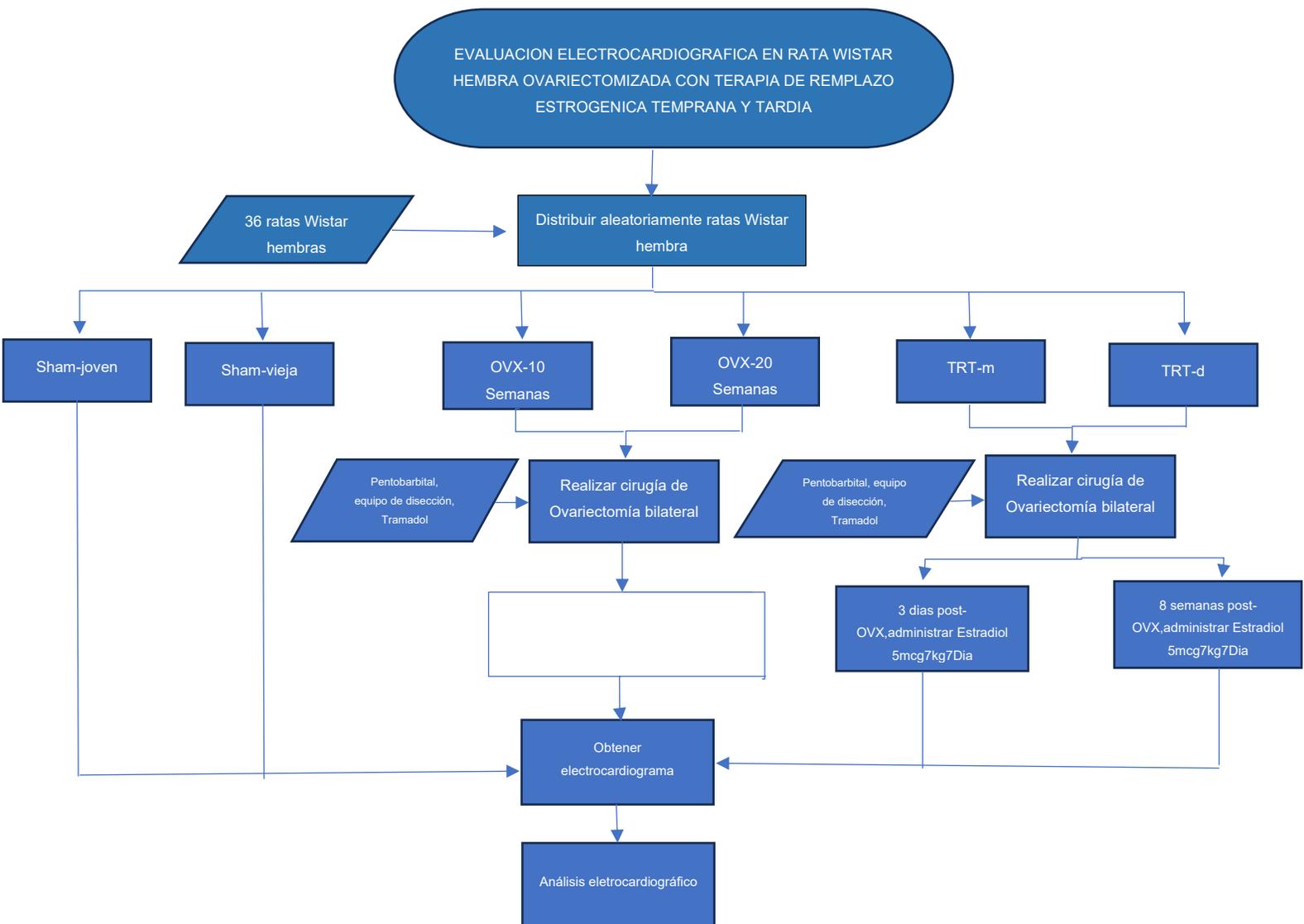
10.3 TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICA

La terapia de reemplazo estrogénica inició 3 días después a la ovariectomía (grupo OVX-TRTm) y 8 semanas post-ovariectomía (grupo OVX-TRTd), para ello se preparó una solución de 17β -Estradiol (Sigma Aldrich) de 372 $\mu\text{g}/\text{mL}$, posteriormente se disolvieron 20 μL de esta solución en 0.3 g de Nutella® por cada 350 g de peso corporal, estos fueron administrados por vía oral cada 24h, con una dosis diaria de 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ de 17β -Estradiol, en un periodo de 10 semanas, posteriormente se realizó un electrocardiograma para su análisis.

10.4 OBTENCION ELECTROCARDIOGRAFICA

Es una técnica no invasiva, que se realiza bajo anestesia con ketamina-xylazina a una dosis de 40 mg/kg y 15 mg/kg y se coloca a la rata en posición decubito dorsal. se conectan electrodos por encima de la piel, a pata trasera izquierda, pata delantera izquierda y pecho para obtener la III derivación bipolar del triángulo de Eithoven, el registro se obtiene mediante el software AcqKnowledge y los parámetros a evaluar son: intervalo PR, RR, complejo QRS, segmento ST e intervalo QT.

10.5 DIAGRAMA METODOLOGICO



11. RESULTADOS

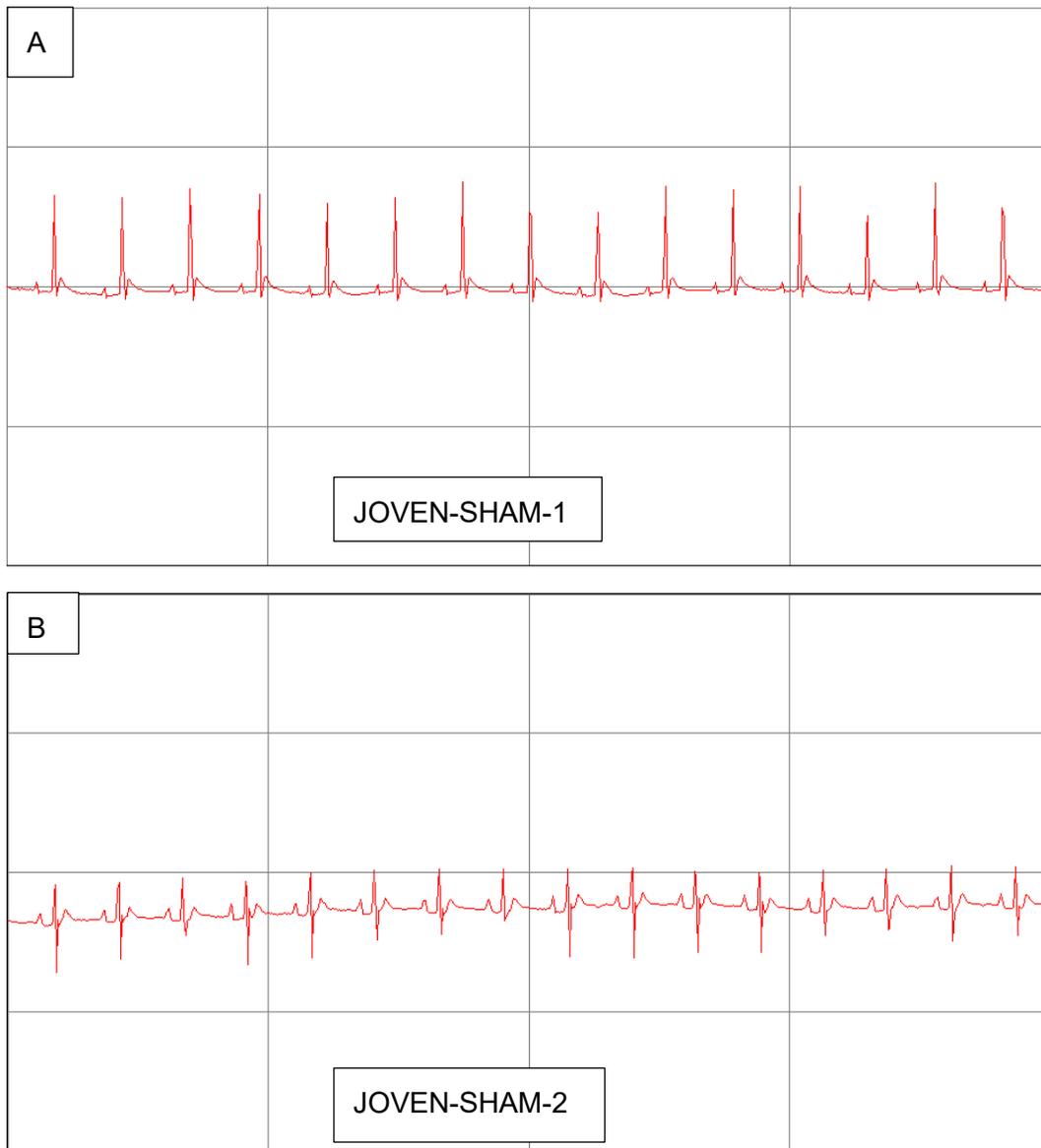


Figura 1. Electrocardiogramas realizados a ratas jóvenes sin tratamiento hormonal.

En la figura 1 se muestran dos electrocardiogramas correspondientes a 2 ratas jóvenes sin ningún tipo de tratamiento (A y B). Ambos registros electrocardiográficos son únicamente de la derivación III sin modificaciones significativas

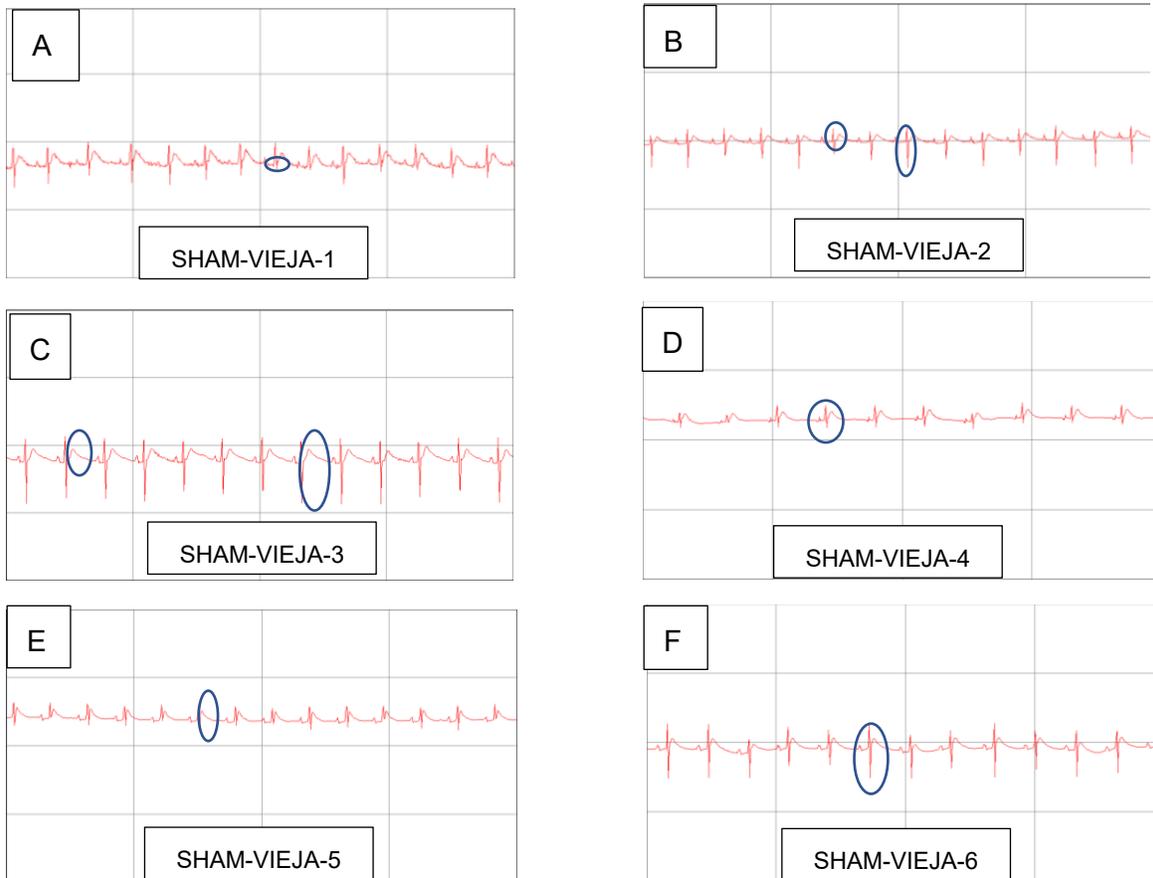


Figura 2. Electrocardiogramas realizados a ratas viejas sin tratamiento hormonal. Registro electrocardiográfico de la derivación III; A) Se observan ondas T altas, con desniveles señalados por la presencia de ruido B) muestra ondas P altas y en pico, siguiendo con el complejo QRS con onda R baja seguida de onda S profunda. C) Se observan ondas T altas y en el complejo QRS onda S profunda. D) Se observa la reducción del voltaje en el complejo QRS con onda T alta. E) Se observa la reducción del voltaje en el complejo QRS con onda T alta F) Complejo QRS con onda S profunda y onda T alta.

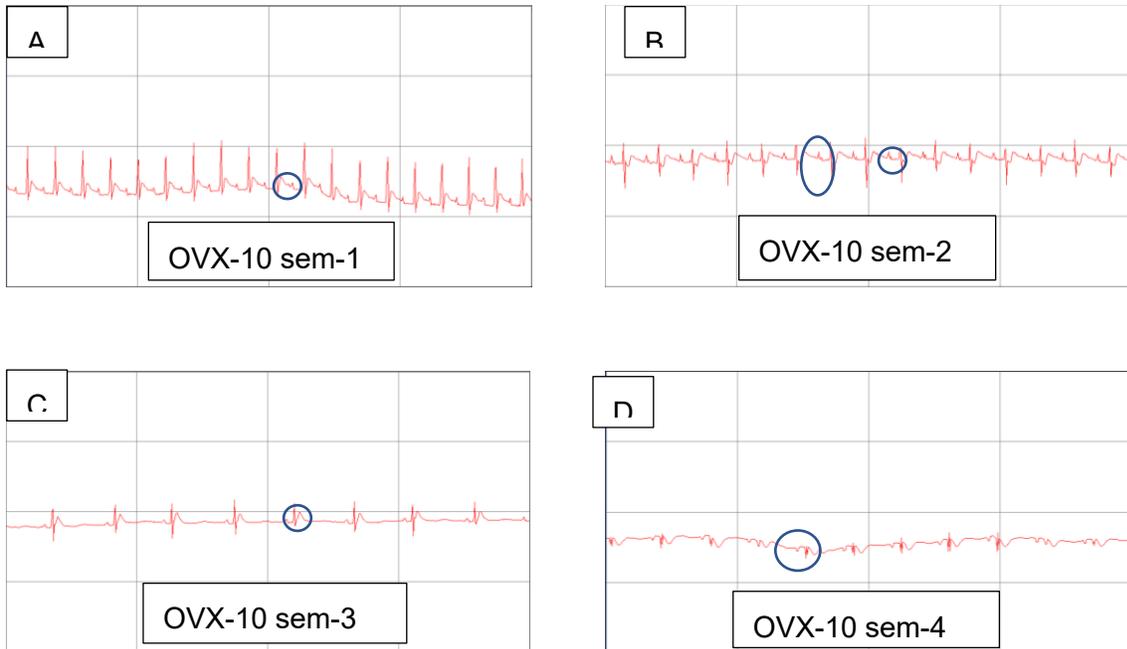


Figura 3 Electrocardiogramas realizados a ratas 10 semanas posterior a ovariectomía. Registro electrocardiográfico de Derivación III en la figura A) Onda T alta. B) presenta una onda P mitral y depresión del segmento ST C) Onda T alta. D) Potenciales del QRS polifásicos y de pequeña amplitud.

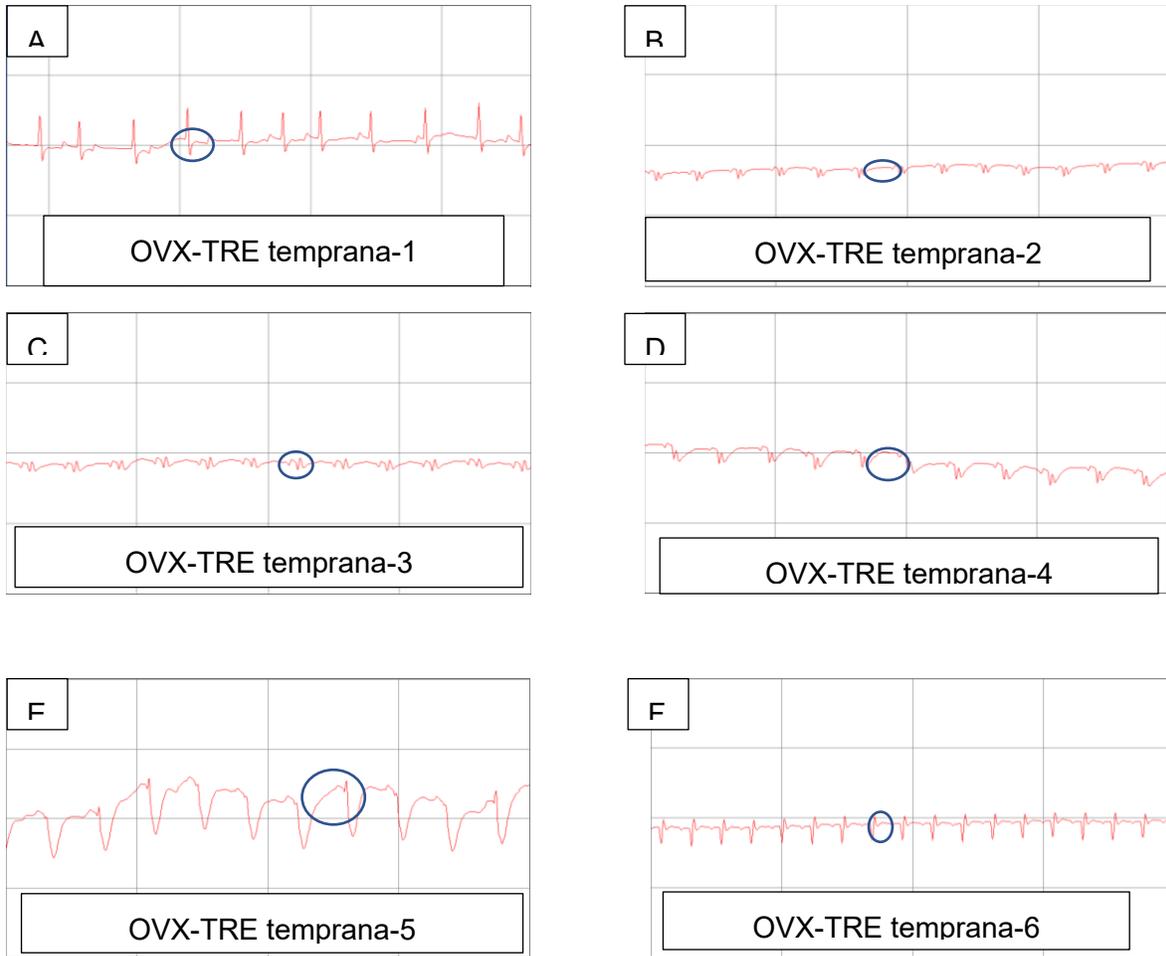


Figura 4 Electrocardiogramas realizados a ratas con 10 semanas posterior a ovariectomía con terapia hormonal temprana. Registro electrocardiográfico de Derivación III: en figura A) la onda P no presenta anomalías sin embargo existe depresión del segmento ST. B, C Y D) Potenciales del QRS polifásicos y de pequeña amplitud E) se puede notar ondas con morfología variable y alto voltaje indicativo de fibrilación auricular con ausencia de ondas. F) Presenta inversión de la onda P y complejo QRS en forma QR con onda Q profunda y onda S reducida.

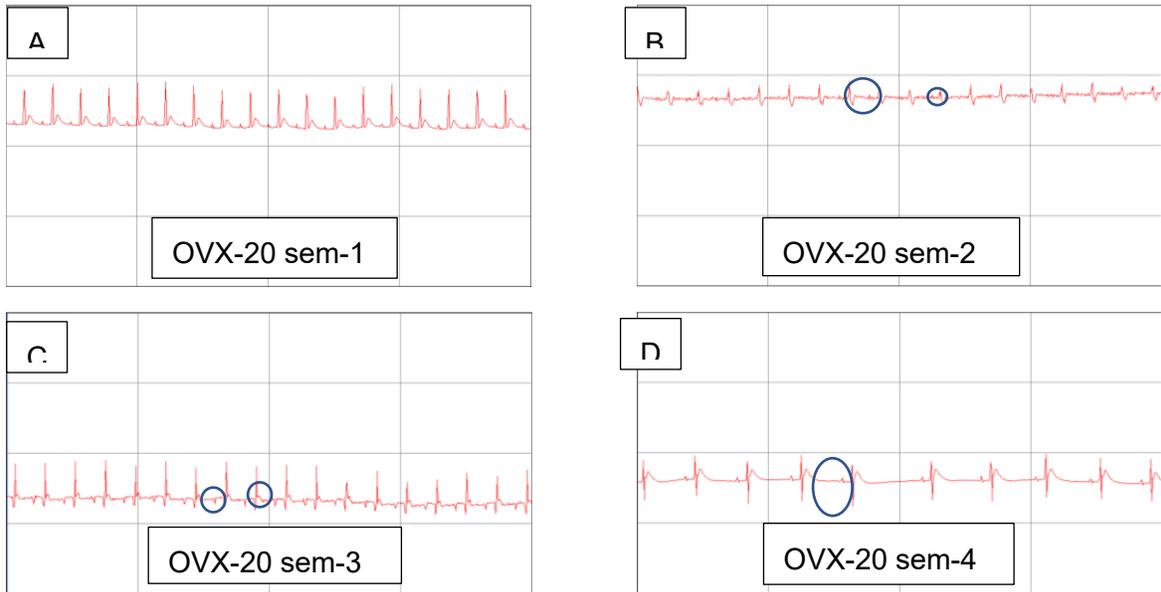


Figura 5 Electrocardiogramas realizada a ratas tras 20 semanas posterior a ovariectomía. Registro electrocardiográfico de Derivación III; en la figura A) Electrocardiograma con morfología regular. B) Se aprecia la inversión de la onda P junto con un complejo QRS fragmentado de mayor amplitud; C) hay onda P invertida con elevación del segmento ST. D) Elevación del segmento ST.

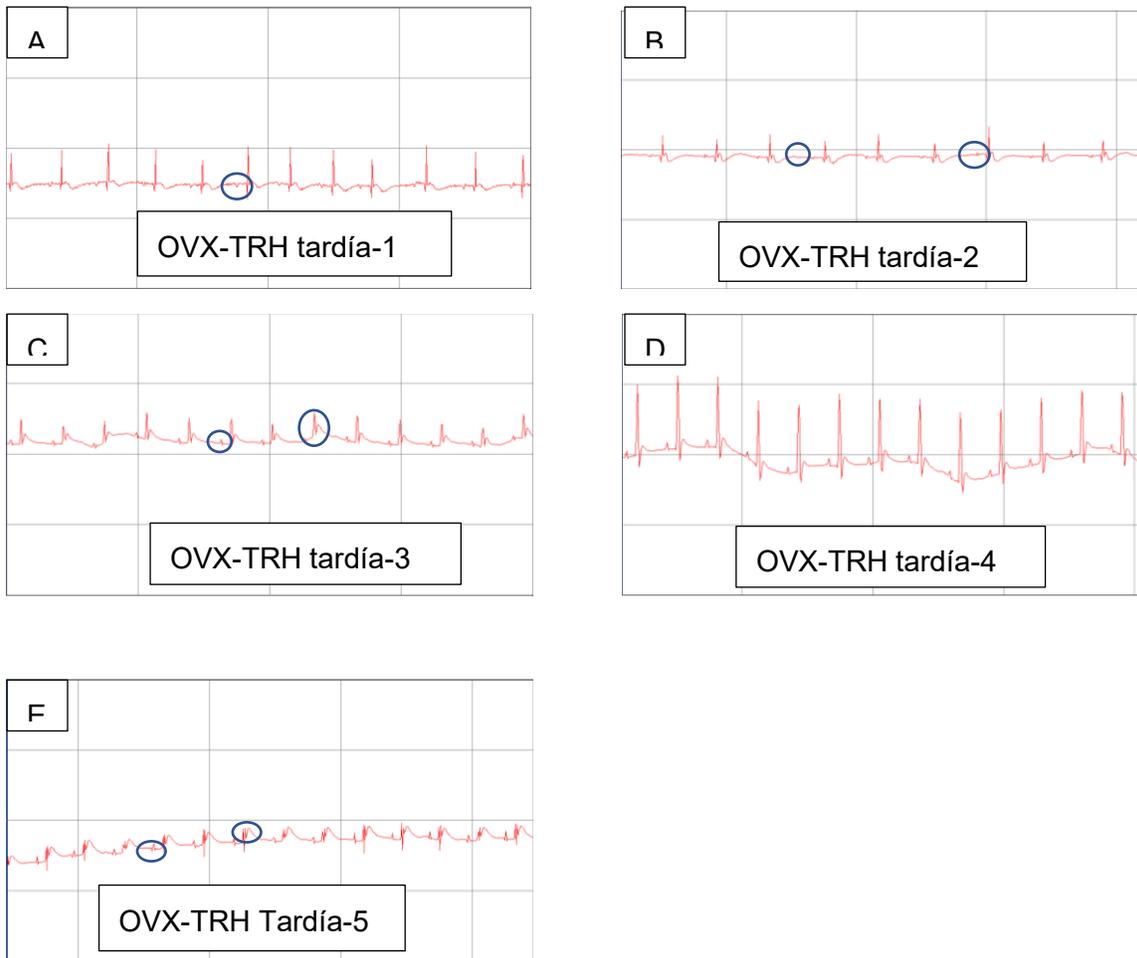


Figura 6 Electrocardiogramas realizada a ratas con ovariectomía y terapia hormonal tardía. Registro electrocardiográfico de Derivación III; en la imagen A) Inversión de la onda P. B) Inversión de la onda P y elevación del segmento ST. C) se puede identificar un onda P mitral y elevación del segmento ST. D) electrocardiograma con morfología regular. E) Existen ondas P con desniveles al principio y al final de la onda junto con complejos QRS en forma de rSR' y un desnivel en el punto J.

Tabla 2. Parámetros Electrocardiográficos en rata Wistar hembra con terapia de reemplazo estrogénica temprana y tardía

Parámetro	Sham	OVX-10 sem	OVX-TRTm	OVX-20 sem	OVX-TRTd
Intervalo RR (ms)	309.3 ± 17	325.0 ± 57.9	326.3 ± 38.3	282.5 ± 57.6	361.0 ± 40.0
FC (latido/ min)	195.8 ± 9.9	203.7 ± 36.5	192.5 ± 24.7	233.2 ± 34.0	172.9 ± 25.4
Amplitud P (ms)	24.2 ± 2.9	20.0 ± 3.5	25.0 ± 7.1	18.8 ± 2.4*	24.0 ± 1.0
PR (ms)	83.3 ± 8.2	73.8 ± 12.8	87.5 ± 8.3	90.0 ± 4.6	86.0 ± 2.9
QRS (ms)	28.3 ± 2.0	21.3 ± 3.8	23.0 ± 4.6	32.5 ± 4.8	31.0 ± 5.6#
QT (ms)	119.2 ± 10.3	103.8 ± 4.3	118.8 ± 10.1	91.3 ± 16.6	93.0 ± 14.2
QTc (ms)	83.3 ± 7.5	73.0 ± 6.7	80.7 ± 3.5	66.8 ± 9.3	62.4 ± 11.7
ST (ms)	5.8 ± 1.0	13.8 ± 4.3	10 ± 4.3	5.0 ± 0.0	11.0 ± 1.9

*Estos resultados son la media ± el error estándar (n=7). ANOVA de una vía seguido de una prueba post hoc Student-Newman Keuls, *P<0.05 vs sham, #P<0.05 vs OVX-TRTm, &P<0.05 vs OVX-10 sem*

12. DISCUSION DE RESULTADOS

El envejecimiento en los seres humanos es un proceso gradual y ajustado que abarca aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Tan solo por la diferencia de edad, la vejez en el sexo femenino parece ocasionar problemas cardiovasculares como ligeras isquemias de primer grado, en nuestros resultados estos eventos se pudieron observar en el electrocardiograma. En comparación con las hembras jóvenes, en el grupo control envejecido la onda T (figura 1.A) que representa la repolarización ventricular, se observa más alta, esto se podría interpretarse como una complicación en la salida de K⁺ o como la primera fase de una isquemia de primer grado, en donde, las ondas T se vuelven ondas altas y puntiagudas (Sclarovsky & García-Niebla, 2009). De acuerdo con esta información, es posible que en nuestro estudio las hembras viejas hayan desarrollado algún tipo de evento isquémico como consecuencia del envejecimiento. Además de las alteraciones en la onda T, el grupo sham envejecido mostró ondas P altas y en pico, en la derivación III (figura 1 .C). Estos hallazgos, comúnmente expresan crecimiento biauricular (Bayés de Luna et al., 2017), lo que puede estar sucediendo es una estenosis mitral causada por la vejez, ya que con el pasar del tiempo existe una calcificación acelerada lo que causa una

degeneración mixoide ocasionando un aumento de volumen en la aurícula izquierda por una regurgitación mitral, esto a su vez puede llegar a ocasionar estenosis o incluso isquemia (como en Figura 1.C). Una patología mitral en la mayoría de los casos va acompañada de patologías en válvulas tricúspides ocasionadas de igual manera por calcificaciones aceleradas que causan un crecimiento biauricular (Azpitarte, 2011).

Por otro lado, los complejos QRS con morfología rS observados en el mismo grupo (una onda R pequeña seguida de una onda S profunda), según Surawicz et al., sugieren que pueden ser ocasionadas por hemibloqueos anteriores izquierdos, estas patologías encontradas en ratas viejas sin tratamiento son explicados por el envejecimiento. Según Charles F. et al., a través de los años, diferentes procesos se modifican, por ejemplo; la elastasa aumenta y por consiguiente disminuyen las cantidades de elastina que se encuentran en las arterias centrales, por lo que tendrán una menor retracción elástica, junto con una disminución en la producción de NO, dando lugar a una reducción en la dilatación del endotelio de los vasos sanguíneos. Esto ocasiona alteraciones estructurales, además se desarrolla la incapacidad de absorción energética de la onda pulsátil de eyección sistólica de la sangre, lo que provoca una mayor energía cinética, promoviendo el aumento del flujo sanguíneo, que a su vez ocasiona un reflejo prematuro, generando un aumento en la post carga cardiaca, todo esto junto con la reducción en la distensibilidad y elasticidad origina una pérdida en la perfusión coronaria, ocasionando desde isquemias de grado uno hasta isquemias crónicas miocárdicas (Jackson & Wenger, 2011).

Con respecto a la ovariectomía como simulación del proceso menopáusico, en el grupo con 10 sem post cirugía, las ondas T altas y puntiagudas se podrían explicar también cómo isquemias grado uno (Sclarovsky & García-Niebla, 2009). En este grupo, al igual que en el Sham-viejas se observa la presencia de ondas P altas por un crecimiento auricular izquierdo, que de igual forma se puede deber a la calcificación acelerada.

Aunado a ello los desniveles del segmento ST encontrados, podrían representar un infarto agudo al miocardio con depresión del segmento ST, provocados por largos periodos isquémicos y de mayor severidad (Watanabe et al., 2000). La sospecha de estos eventos isquémicos puede confirmarse con los complejos QRS polibifasicos encontrados, los cuales son característicos de infartos agudos al miocardio o de cicatrices miocárdicas (con complicaciones en los ventrículos). En acuerdo con nuestros resultados, Michalson et al. describe que la pérdida estrogénica provoca el crecimiento de los miocitos sin impedimentos ya que, sin estrógenos presentes se aminora el bloqueo de las vías de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), desencadenando las primeras fases de hipertrofia, lo cual

ocasionara la disfunción de estos causando alteraciones en los niveles de Ca^{+2} intracelular, aumentando el estrés oxidativo y creando disfunción en los sarcómeros, lo que conlleva a una remodelación metabólica, energética y finalmente la muerte cardiomiocítica. La muerte celular activa a los fibroblastos cardiacos, los cuales por la disminución del NO y la presencia de monocitos y macrófagos (infiltrantes que secretan mediadores proinflamatorios y profibróticos), harán que se diferencien estos fibroblastos a miofibroblastos, ocasionando fibrosis y lesiones de colágeno que podrían provocar mayores eventos isquémicos e infartos (Michalson et al., 2018). Además como lo sugiere Xu et al. Un cambio estrogénico puede desencadenar obesidad e hipertensión, por lo tanto, también se desarrollaran cardiopatías isquémicas como se aprecia en este grupo (figura 2.A.C).(Xu et al., 2008). Conforme a estas indagaciones podemos sugerir que el grupo con ovariectomía presentó posibles infartos por la ausencia de estrógenos.

Por otra parte el grupo sometido a cirugía con tratamiento hormonal inmediato también presento depresión en el segmento ST en algunos registros(figura 4.A), esto podría deberse a una isquemia miocárdica grado 2 (Watanabe et al., 2000). Uno de los hallazgos más importantes dentro de este grupo es el registro de un sujeto con posible fibrilación auricular (FA). Tsai et al., demostró en su experimento, en donde participaron 6,746 mujeres, que si bien los casos de patologías de FA en mujeres postmenopáusicas con tratamiento de reemplazo hormonal disminuían, no se erradicaban por completo (Tsai et al., 2016). Por lo que encontrar electrocardiogramas con segmentos R-R sumamente irregulares y ondas P variables en un sujeto de este grupo podría no estar relacionado con la administración de la TRE.

Por otro lado, también se encontraron complejos QRS poli bifásicos y complejos en donde existe una Q profunda y una S disminuida por un posible bloqueo de rama derecha del haz de his o un infarto agudo al miocardio. Babiker et al., estudió el proceso de remodelación y el tamaño del infarto miocárdico, en ratones hembra después de la terapia de reemplazo hormonal, en donde demostró haber obtenido resultados contrarios a los reportados, en donde se refieren al estradiol como un agente cardioprotector. Babieker et al., explicó que existe una actividad antagonista entre los ER (α y β) pues al experimentar con ratones deficientes en $Er\alpha$ y deficientes en $Er\beta$ encontró que, el $Er\beta$ disminuye las áreas de infartos y $Er\alpha$ las aumenta. Por lo que, en el grupo Ovx-TRTm pudo haber expresado resultados opuestos a las esperados debido a la actividad contradictoria entre los ER con relación a los IAM(Babiker et al., 2007).

El grupo en donde se evaluó la actividad eléctrica del corazón 20 semanas posterior a la ovariectomía fue donde mayores alteraciones electrocardiográficas se registraron; por ejemplo la presencia de ondas P invertidas, el ensanchamiento del complejo QRS y la elevación del segmento ST. Con respecto a la inversión de la onda P, esta se presenta por alteraciones en la conducción eléctrica, haciendo que el impulso cardiaco en vez de originarse en el nodo sinusal como lo esperado, se origine en el nodo-auroventricular lo que ocasiona que ascienda el impulso por las aurículas a través de un haz anómalo, esto es ocasionado por isquemias que llegan a provocar áreas grandes de infarto afectando la función del nodo sinusal (Jackson & Wenger, 2011). Además de encontrar ondas P invertidas, estas en comparación con las ondas P del grupo control son significativamente menos amplias, lo que implica un acortamiento del tiempo en la despolarización auricular. El ensanchamiento del complejo QRS se presenta regularmente como un marcador de hipertrofia. Según Bacharova et. al. la hipertrofia es el crecimiento de cardiomiocitos que ocasiona una prolongación en el tiempo de propagación del impulso eléctrico, por lo que el potencial de acción tarda en atravesar la pared ventricular engrosada (a niveles anatómicos), creando una remodelación eléctrica, ocasionando alteraciones en la conducción intraventricular (Bacharova, 2009). Esta hipertrofia puede ser explicada ya que al haber una ausencia de estrógenos por mayor tiempo, los efectos protectores se aminoran. De acuerdo con nuestros resultados, Lee et. al., reporto a través de investigaciones en ratones hembra con hipertrofia (con antecedentes de infarto), que el Estradiol atenúa la hipertrofia y la fibrosis del VI, ya que este a través de 2 vías de señalización (GPER y ER α) fosforila rápidamente a Akt en la serina 437, conllevando a una fosforilación de la serina 1177 en la eNOS, lo que nos lleva efectos benéficos en la reducción en el tamaño de los cardiomiocitos (Lee et al., 2014). Esto confirma que el ensanchamiento del complejo QRS el cual es un indicador hipertrófico es modificado por la ausencia de estrógenos tal como se muestra en nuestros resultados.

La posible razón, por la que la amplitud, en el complejo QRS del grupo Ovx-20 sem sea significativamente mayor al grupo Ovx-10 sem puede deberse al tiempo que transcurre después de la pérdida de hormonas sexuales. Según López-Grueso et al., el paso del tiempo ocasiona, aparte de una mayor presencia de cardiomiocitos hipertróficos, una pérdida proporcional de subtipos receptores estrogénicos α y β provocando una menor expresión de estos, repercutiendo en el sistema de conducción eléctrica de este grupo ((López-Grueso et al., 2014).

En el grupo con ovariectomía y terapia tardía se encontraron; ondas P invertidas, desniveles del segmento ST (posiblemente por niveles elevados de troponina) y segmentos QRS polifásicos, los cuales en conjunto pueden llegar a significar Infarto Agudo al Miocardio, ocasionados por posibles isquemias prolongadas. Además, se presentaron ondas P mitrales ocasionadas por crecimientos biauriculares, causados por posibles patologías en la válvula mitral y la válvula tricúspide.

Si bien, estos resultados y patologías deberían ser distintos por la implementación de la terapia estrogénica, pudo haber ocurrido algo similar a lo que sucedió en el experimento de la Women's Health Initiative (WHI), en donde en lugar de obtener resultados positivos, al momento de administrar la TRH, estos fueron perjudiciales. Pese a que, en tal experimento se haya utilizado como terapia de reemplazo hormonal, conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona y en este, Estradiol puro, los resultados fueron similares, ya que la terapia no mejoró el estado de las ratas. Xian et al., lo justifica por el promedio de vida en el que las mujeres participaron en el WHI, dado que las mujeres contaban con alrededor de 63 años, y considerando que la menopausia se presenta alrededor de los 50-53 años, las participantes tenían al menos 10 años sin terapia, ocasionando daños endoteliales irreversibles, esto debido a una baja biodisponibilidad del NO por una deficiencia estrogénica, lo que ocasionó inflamación en células endoteliales e incluso necrosis irreversible, por lo que, el tratamiento estrogénico no sería capaz de revertir estos efectos, ya que existe una pérdida grande de interacción con sus receptores. Además, si existen lesiones vasculares, se llegan a producir barreras de difusión por lo que el poco NO restante no se podrá difundir con facilidad y no será del todo efectivo (Xu et al., 2008). Incluso Congli et al., expone que una terapia de reemplazo tardía desencadena acciones promotoras de senescencia, dado que existe un bloqueo del ER y una conversión de Estradiol a catecolestradioles por CYP450, provocando acumulación y daños en el ADN (Congli et al., 2011). Suponemos que sucede algo similar en este experimento, debido a daños irreversibles en los receptores estrogénicos, por el paso del tiempo, la TRE no podrá surtir el efecto benéfico esperado. Esta idea puede confirmarse teniendo en cuenta la amplitud del complejo QRS, en donde el proceso de despolarización es significativamente más lento en este grupo, que en el de terapia temprana, ocasionado por patologías que retardan la conducción cardíaca.

13. CONCLUSIONES

La menopausia trae consigo diversas patologías cardiovasculares, las cuales pueden llegar a ser mortales. La terapia de remplazo hormonal temprana en comparación con la tardía llega a prevenir el deterioro que ocasiona la ovariectomía en la conducción eléctrica del sistema cardiovascular, consiguiendo reducir algunas enfermedades, aunque no las erradican por completo. Esto podría deberse a que en la TRE temprana aun no existen alteraciones irreversibles causadas por la ausencia estrogénica.

Por lo que el tiempo transcurrido después de la menopausia es un factor clave para un mejor desempeño de la TRE.

14. REFERENCIAS

- Azpitarte, J. (2011). Valvulopatías en el anciano: ¿cuándo operar? *Revista Española de Cardiología*, 64(8), 3-9.
- Babiker, F. A., Lips, D. J., Delvaux, E., Zandberg, P., Janssen, B. J. A., Prinzen, F., . . . Doevendans, P. A. (2007). Oestrogen modulates cardiac ischaemic remodelling through oestrogen receptor-specific mechanisms [Article]. *Acta physiologica (Print)*, 189(1), 23-31.
- Bacharova, L. (2009). Electrocardiography–left ventricular mass discrepancies in left ventricular hypertrophy: electrocardiography imperfection or beyond perfection? *Journal of Electrocardiology*, 42(6), 593-596.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.06.007>
- Bayés de Luna, A., Escobar-Robledo, L. A., & Massó van Roessel, A. (2017). La onda P normal y patológica [10.1016/j.carcor.2017.05.002]. *Cardiocyte*, 52(3), 91-98.
<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2017.05.002>
- Jackson, C. F., & Wenger, N. K. (2011). Enfermedad cardiovascular en el anciano [10.1016/j.recesp.2011.05.001]. *Revista Española de Cardiología*, 64(8), 697-712.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.05.001>
- Lee, T. M., Chang, N. C., & Lin, S. Z. (2014). Both GPER and membrane oestrogen receptor- α activation protect ventricular remodelling in 17 β oestradiol-treated ovariectomized infarcted rats [Article]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18(12), 2454-2465-2465. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12430>
- Michalson, K. T., Groban, L., Howard, T. D., Shively, C. A., Sophonsritsuk, A., Appt, S. E., . . . Register, T. C. (2018). Estradiol Treatment Initiated Early After Ovariectomy Regulates Myocardial Gene Expression and Inhibits Diastolic Dysfunction in Female Cynomolgus Monkeys: Potential Roles for Calcium Homeostasis and Extracellular Matrix Remodeling. *J Am Heart Assoc*, 7(21), e009769. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009769>
- Reynolds, H. R., Diaz, A., Cyr, D. D., Shaw, L. J., Mancini, G. B. J., Leipsic, J., . . . Maron, D. J. (2023). Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 16(1), 63-74.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.015>
- Sclarovsky, S., & García-Niebla, J. (2009). Current role of electrocardiography in acute ischemic syndromes: is it an outdated technique? *Rev Esp Cardiol*, 62(4), 456-459.
[https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)71678-0](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)71678-0)
- Tsai, W. C., Haung, Y. B., Kuo, H. F., Tang, W. H., Hsu, P. C., Su, H. M., . . . Lai, W. T. (2016). Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep*, 6, 24132. <https://doi.org/10.1038/srep24132>
- Vaccarino, V., Sullivan, S., Pimple, P. M., Shah, A. J., Obideen, M., Huang, M., . . . Gay, H. (2018). Mental stress-induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: Sex differences and mechanisms [Article]. *Circulation*, 137(8), 794-805-805.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030849>
- Watanabe, T., Akutsu, Y., Yamanaka, H., Michihata, T., Okazaki, O., Katagiri, T., & Harumi, K. (2000). Exercise-induced ST-segment depression: imbalance between myocardial oxygen demand and myocardial blood flow. *Acta Cardiol*, 55(1), 25-31.
<https://doi.org/10.2143/AC.55.1.2005714>
- Xu, X., Xiao, J.-C., Luo, L.-F., Wang, S., Zhang, J.-P., Huang, J.-J., . . . Song, H.-P. (2008). Effects of ovariectomy and 17 β -estradiol treatment on the renin–angiotensin system, blood pressure, and endothelial ultrastructure. *International Journal of Cardiology*, 130(2), 196-204. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.08.041>

- Abrahams, P. H., & Morando, A. (2020). *Abrahams y McMinn. Atlas Clínico de Anatomía Humana* (8 edición ed.) [ElectronicNon-fictionElectronic document].
- Anabel, H.-R., Andres, F.-C., & Rafael, L.-L. (2016). Mathematical Modelling of the Cardiovascular System Haemodynamics. In (Vol. 112, pp. 53-64): Instituto Politecnico Nacional/Centro de Investigacion en Computacion.
- Azpitarte, J. (2011). Valvulopatías en el anciano: ¿cuándo operar? *Revista Española de Cardiología*, 64(8), 3-9.
- Babiker, F. A., Lips, D. J., Delvaux, E., Zandberg, P., Janssen, B. J. A., Prinzen, F., . . . Doevendans, P. A. (2007). Oestrogen modulates cardiac ischaemic remodelling through oestrogen receptor-specific mechanisms [Article]. *Acta physiologica (Print)*, 189(1), 23-31.
- Bacharova, L. (2009). Electrocardiography–left ventricular mass discrepancies in left ventricular hypertrophy: electrocardiography imperfection or beyond perfection? *Journal of Electrocardiology*, 42(6), 593-596.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.06.007>
- Bayés de Luna, A., Escobar-Robledo, L. A., & Massó van Roessel, A. (2017). La onda P normal y patológica [10.1016/j.carcor.2017.05.002]. *Cardiocore*, 52(3), 91-98.
<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2017.05.002>
- Congli, Z. H. U., Liang, Z., Yong, Z., Jing, X. U., Jian, S., Rolfe, B. E., & Campbell, J. H. (2011). Effects of estrogen on stress-induced premature senescence of vascular smooth muscle cells: A novel mechanism for the time window theory of menopausal hormone therapy [Article]. *Atherosclerosis*, 215(2), 294-300.
- Cove, C. L., Albert, C. M., Andreotti, F., Badimon, L., Van Gelder, I. C., & Hylek, E. M. (2014). Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: Possible mechanisms [Article]. *Thrombosis and haemostasis*, 111(3), 385-391.
- Davies, A., & Scott, A. (2015). *Starting to read ECGS : a comprehensive guide to theory and practice* [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Springer.
- Filipoiu, F. M. (2014). *Atlas of heart anatomy and development* [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Springer.
- Gilroy, A. M., Voll, M., & Wesker, K. (2020). *Anatomía : manual para el estudiante* (Segunda edición ed.) [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Editorial Médica Panamericana.
- Harris, P. R. (2016). The Normal Electrocardiogram: Resting 12-Lead and Electrocardiogram Monitoring in the Hospital. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 28(3), 281-296.
<https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.04.002>
- Hernandez Perales, H. J., & Hernández Sandoval, S. (2012). *Correlación de la isquemia miocárdica con asincronía de la contracción medida por tomografía computada con emisión de fotón único sincronizada con electrocardiograma* [Theses].
- Iaizzo, P. A. (2015). *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices* (Third edition ed.) [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Springer.
- Jackson, C. F., & Wenger, N. K. (2011). Enfermedad cardiovascular en el anciano [10.1016/j.recesp.2011.05.001]. *Revista Española de Cardiología*, 64(8), 697-712.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.05.001>
- John, A. B. (2005). Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): Nelson, D., and Cox, M. In (Vol. 33, pp. 74-75): Wiley.

- Kim, C., & Wellons, M. (2023). Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Relation to Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 52(2), 195-210.
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.10.005>
- Kostopoulou, A., Zeljko, H. M., Bogossian, H., Ciudin, R., Costa, F., Heijman, J., . . . Irfan, G. (2020). Atrial fibrillation-related stroke in women: Evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management. *Clin Cardiol*, 43(1), 14-23.
<https://doi.org/10.1002/clc.23284>
- Lee, T. M., Chang, N. C., & Lin, S. Z. (2014). Both GPER and membrane oestrogen receptor- α activation protect ventricular remodelling in 17 β oestradiol-treated ovariectomized infarcted rats [Article]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18(12), 2454-2465-2465. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12430>
- López-Grueso, R., Gambini, J., Abdelaziz, K. M., Díaz, A., El Alami, M., Bonet-Costa, V., . . . Monleón, D. (2014). Early, but not late onset estrogen replacement therapy prevents oxidative stress and metabolic alterations caused by Ovariectomy [Article]. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(2), 236-246-246. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5112>
- Magnani, J. W., Moser, C. B., Murabito, J. M., Nelson, K. P., Fontes, J. D., Lubitz, S. A., . . . Benjamin, E. J. (2012). Age of natural menopause and atrial fibrillation: The Framingham Heart Study [Article]. *American Heart Journal*, 163(4), 729-734.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.01.010>
- Malinovsky, A. V. (2022). Lehninger's Scheme and Conclusions Need to Be Defined More Exactly. *RUSSIAN JOURNAL OF BIOORGANIC CHEMISTRY*, 48(1), 76-84.
<https://doi.org/10.1134/S1068162022010083>
- Marieb, E. N. (2008). *Anatomía y fisiología humana* [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Pearson Educación.
- Mehta, J., Kling, J. M., & Manson, J. E. (2021). Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 564781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.564781>
- Mendelsohn, M. E., & Karas, R. H. (1999). The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 340(23), 1801-1811.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402306>
- Michalson, K. T., Groban, L., Howard, T. D., Shively, C. A., Sophonsritsuk, A., Appt, S. E., . . . Register, T. C. (2018). Estradiol Treatment Initiated Early After Ovariectomy Regulates Myocardial Gene Expression and Inhibits Diastolic Dysfunction in Female Cynomolgus Monkeys: Potential Roles for Calcium Homeostasis and Extracellular Matrix Remodeling. *J Am Heart Assoc*, 7(21), e009769. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009769>
- Moore, K. L., Agur, A. M. R., Dalley, A. F., Gutiérrez, A., Vasallo, L., Fontán, F., & Vizcaíno, J. (2013). *Anatomía con orientación clínica* (7a edición ed.) [Computer FileElectronic document]. Wolters Kluwer.
- Mueck, A. O. (2012). Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*, 15 Suppl 1, 11-17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.669624>
- Ocaña Flores, B., & Cruz Corchado, M. (2013). "Proceso de atención de enfermería a un lactante mayor con alteración en las necesidades básicas secundario a tetralogía de Fallot" [Theses].
- OPERATIVE ANATOMY OF THE HEART. (2011). [eBook]. SPRINGER.
- Paul, D. T., & Gowd, B. M. P. (2012). Effect of Female Sex on Cardiac Arrhythmias. In (Vol. 20, pp. 297-303): Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

- Ramos Morales, L. E., de Jesús Gallardo Pérez, U., Cabrera Zamora, J., Salgado Boris, L., Simón, D. A., & Mahía Vilas, M. (2013). Riesgo aterogénico y enfermedades del corazón en mujeres de edad mediana [Article]. *Atherogenic risk and heart diseases in middle-aged women.*, 13(2), 21-31.
- Rautaharju, P. (2015). *The female electrocardiogram : special repolarization features, gender differences, and the risk of adverse cardiac events* [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Springer.
- Ruggiero, R. J., & Likis, F. E. (2002). Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy [Article]. *Journal of Midwifery and Women's Health*, 47(3), 130-138. [https://doi.org/10.1016/S1526-9523\(02\)00233-7](https://doi.org/10.1016/S1526-9523(02)00233-7)
- Sclarovsky, S., & García-Niebla, J. (2009). Current role of electrocardiography in acute ischemic syndromes: is it an outdated technique? *Rev Esp Cardiol*, 62(4), 456-459. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)71678-0](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)71678-0)
- Silverthorn, D. U., Johnson, B. R., Ober, W. C., Ober, C. E., & Impaglizzo, A. (2019). *Fisiología humana : un enfoque integrado* (8a edición ed.) [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Editorial Médica Panamericana.
- Stanfield, C. L. (2011). *Principios de fisiología humana* (Cuarta edición ed.) [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Pearson Educación.
- Tao, Z., & Cheng, Z. (2023). Hormonal regulation of metabolism-recent lessons learned from insulin and estrogen. *Clin Sci (Lond)*, 137(6), 415-434. <https://doi.org/10.1042/CS20210519>
- The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. (2021). In: 2021.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principios de anatomía y fisiología* (15a. edición ed.) [ElectronicNon-fictionElectronic document]. Editorial Médica Panamericana.
- Tsai, W. C., Haung, Y. B., Kuo, H. F., Tang, W. H., Hsu, P. C., Su, H. M., . . . Lai, W. T. (2016). Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep*, 6, 24132. <https://doi.org/10.1038/srep24132>
- Watanabe, T., Akutsu, Y., Yamanaka, H., Michihata, T., Okazaki, O., Katagiri, T., & Harumi, K. (2000). Exercise-induced ST-segment depression: imbalance between myocardial oxygen demand and myocardial blood flow. *Acta Cardiol*, 55(1), 25-31. <https://doi.org/10.2143/AC.55.1.2005714>
- Xu, X., Xiao, J.-C., Luo, L.-F., Wang, S., Zhang, J.-P., Huang, J.-J., . . . Song, H.-P. (2008). Effects of ovariectomy and 17 β -estradiol treatment on the renin-angiotensin system, blood pressure, and endothelial ultrastructure. *International Journal of Cardiology*, 130(2), 196-204. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.08.041>
- Yarnoz, M. J., & Curtis, A. B. (2008). More Reasons Why Men and Women Are Not the Same (Gender Differences in Electrophysiology and Arrhythmias) [Review Article]. *The American Journal of Cardiology*, 101(9), 1291-1296. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.12.027>
- UniversidadCentraldeVenezuela.(2018).AnatomiadelCorazonDescripcióndeanatomíahumanadelcorazón.[Folleto].<https://www.studocu.com/latam/document/universidadcentral-de-venezuela/anatomia-normal/anatomia-del-corazon-descripcion-de-anatomia-humana-del-corazon/2939988765>

Alberto R. MEDER. (2018). Electrocardiografía. Manual para la práctica de las arritmias. <http://www.unlpam.edu.ar/images/extension/edunlpam/QuedateEnCasa/electrocardiografiamanual.pdf>