



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

“Evaluación de lactato deshidrogenasa como biomarcador  
de inflamación en el desarrollo de infarto de miocardio en  
ratas Wistar hembras”

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN FARMACIA**

**P R E S E N T A:**

**DE LA BARREDA SOLIS DANIELA LISSETE**

**DE LA BARREDA SOLIS GABRIELA LIZBETH**

**ASESORA: DRA. JAZMÍN FLORES MONROY**

**COASESORA: M. EN C. DIANA RAMÍREZ HERNANDEZ**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



UNAM

DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN  
de la FES Cuautitlán.

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del 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 lactato deshidrogenasa como biomarcador de inflamación en el desarrollo de infarto de miocardio en ratas Wistar hembras.**

Que presenta la pasante: **Daniela Lissete De La Barreda Solis**  
Con número de cuenta: **420068127** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

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

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de marzo de 2024.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dra. Jazmín Flores Monroy	
<b>VOCAL</b>	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	
<b>SECRETARIO</b>	LF. Imelda Jaramillo Ugarte	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. Diego Lezama Martínez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dr. Samuel Álvarez Almazán	

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



UNAM  
CUAUTITLÁN  
DEPARTAMENTO  
DE TITULACIÓN

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del 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 lactato deshidrogenasa como biomarcador de inflamación en el desarrollo de infarto de miocardio en ratas Wistar hembras.**

Que presenta la pasante: **Gabriela Lizbeth De La Barreda Solis**  
Con número de cuenta: **420080471** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

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

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de marzo de 2024.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dra. Jazmín Flores Monroy	
<b>VOCAL</b>	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	
<b>SECRETARIO</b>	LF. Imelda Jaramillo Ugarte	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. Diego Lezama Martínez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dr. Samuel Álvarez Almazán	

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

### *Agradecimientos y Dedicatorias*

Dedicado a:

A mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas. Gracias a mi madre, Luz María, por estar dispuesta a acompañarme en cada decisión, porque aun cuando mis sueños eran grandes y arriesgados nunca dejaste de apoyarme. Gracias por no dejar que me derrumbara, por enseñarme a ser valiente, por siempre hacerme sentir protegida, segura y amada en cuestión de segundos, por darme lo mejor de ti, por ser mi fortaleza y mi mayor motivación. Gracias a mi padre, Omar, por todos los sacrificios que has tenido que hacer por mí, por ser siempre mi ejemplo de constancia y dedicación, por sacarme siempre adelante. Gracias a tu cariño incondicional, tu bondad, tu tiempo y tu comprensión, por cada buen consejo y tus palabras de aliento. A ustedes mamá y papá por ser el pilar más importante de mi vida y dedicar todo su esfuerzo en hacer que me convierta en la mujer que soy ahora; gracias a ustedes, a su esfuerzo, dedicación e inmenso amor es que me convertí en profesionalista y este sueño hecho realidad también es suyo.

A mis hermanas Karina y Luz María pues ellas fueron el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, sentaron en mí la base de responsabilidad y deseos de superación, en ustedes tengo el espejo en el cual me quiero reflejar pues sus virtudes infinitas y su gran corazón me llevaban a admirarlas cada día más. A mis sobrinos Leonardo y Chelsea por llenar mi vida con alegría y risas y permitirme superar con su amor cualquier obstáculo.

A mis amigas Fer, Yuri y Emma por ser mi punto de apoyo y mi equipo de aliento, gracias por hacer de cada día una trayectoria inolvidable durante la universidad, por siempre saber cómo arrancar una sonrisa mía y escucharme cuando más lo necesite. Jennifer por estar desde el inicio y tener siempre las palabras adecuadas de aliento y tranquilidad. Cada aventura, cada conversación y cada gesto de amistad que hemos compartido han dejado una huella imborrable en mi corazón, las quiero mucho.

Gracias a mis asesoras, la Dra Jazmín y a la maestra Diana por permitirme ser parte de su equipo, por todos los conocimientos adquiridos y todas las dudas que me ayudaron a resolver. Estoy profundamente agradecida por su apoyo durante la realización de este proyecto. Gran parte de los conocimientos que hoy poseo y que me guían en mis decisiones como profesional, los he adquirido gracias a la dedicación y al esfuerzo que ustedes hicieron en mis días de estudiante y tesista, son grandes mujeres y un ejemplo a seguir.

Agradezco a mi universidad por haberme permitido tener una de las mejores experiencias de mi vida. Son muchos los docentes que han sido parte de mi camino universitario, y a todos ellos les quiero agradecer por transmitir los conocimientos y consejos necesarios para hoy poder concluir satisfactoriamente mi carrera.

Gracias a los miembros de mi jurado por darse el tiempo de leer y aportar su conocimiento a la mejora de este trabajo.

Gracias a la vida, por los planes que han cambiado, por las pruebas en el camino y por enseñarme a vivir un día a la vez.

## ÍNDICE

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>I</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>3</b>
2.1. Aparato cardiovascular.....	3
2.1.1. El corazón .....	3
2.1.1.1. Anatomía y fisiología.....	3
2.1.1.2. Circulación pulmonar y sistémica.....	8
2.1.1.3. Circulación coronaria.....	9
2.1.2. La sangre.....	10
2.1.2.1. Composición y características físicas .....	10
2.1.2.2. Funciones .....	11
2.1.3. Los vasos sanguíneos.....	12
2.1.3.1. Estructura .....	12
2.2. Enfermedades cardiovasculares .....	14
2.2.1. Etiología.....	16
2.2.2. Epidemiología .....	22
2.3. Infarto de miocardio (IM) .....	27
2.3.1. Clasificación .....	29

2.3.2. Tratamiento .....	32
2.3.2.1. Valsartán.....	35
2.3.3. Metabolismo cardiaco y regulación inmunológica en el IM .....	36
2.3.4. Síntomas y diagnóstico .....	48
2.4. Biomarcadores.....	50
2.4.1. Lactato deshidrogenasa (LDH).....	50
2.4.2. Citocinas proinflamatorias .....	52
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>54</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>54</b>
4.1. Objetivo general .....	54
4.2. Objetivos específicos.....	55
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>55</b>
5.1. Material .....	55
5.2. Preparación de soluciones .....	59
5.3. Preparación de kit.....	59
5.4. Metodología para la experimentación.....	60
5.4.1. Simulación de cirugía .....	60
5.4.2. Inducción de IM.....	61
5.4.3. Tratamiento no farmacológico .....	62
5.4.4. Tratamiento farmacológico .....	62

5.4.5. Determinación de la actividad LDH por kit ELISA .....	63
5.5. Análisis estadístico .....	65
5.6. Diseño experimental.....	66
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
6.1. Comportamiento conductual durante el nado forzado .....	67
6.2. Determinación de la actividad LDH con kit ELISA .....	67
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>69</b>
<b>8. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>81</b>
<b>9. REFERENCIAS.....</b>	<b>82</b>
<b>Índice de figuras.....</b>	<b>100</b>
<b>Índice de tablas.....</b>	<b>101</b>
<b>Índice de gráficas .....</b>	<b>102</b>

**Abreviaturas**

**8-OHdG:** 8-HIDROXI-2-DESOXIGUANOSINA

**AA:** ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA

**ADH:** HORMONA ANTIDIURÉTICA

**AHA:** AMERICAN HEART ASSOCIATION

**AI:** ANGINA INESTABLE

**ANG II:** ANGIOTENSINA II

**AP-1:** FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN AP-1

**ARN:** ÁCIDO RIBONUCLEICO

**ATP:** TRIFOSFATO DE ADENOSINA

**CK:** CREATINA QUINASA

**CLR:** RECEPTORES DE LECTINAS TIPO C

**CO<sub>2</sub>:** DIÓXIDO DE CARBONO

**CPT:** CARNITINA PAMITOILTRANSFERASA

**DAI:** DESCENDENTE ANTERIOR IZQUIERDA

**DAMP:** PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS AL PELIGRO

**DNA:** ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO

**ECG:** ELECTROCARDIOGRAMA

**ECV:** ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

**EDCF:** FACTOR DE CONSTRICCIÓN DERIVADO DEL ENDOTELIO

**EDHF:** FACTOR HIPERPOLARIZANTE DERIVADO DEL ENDOTELIO

**EE.UU.:** ESTADOS UNIDOS

**ELAMS:** FACTOR QUIMIOTÁCTICO DE LOS MONOCITOS

**ELISA:** ENSAYO INMUNOABSORVENTE LIGADO A ENZIMAS

**FADH<sub>2</sub>:** FLAVIN ADENIN DINUCLEÓTIDO EN SU FORMA REDUCIDA

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

**HKII:** HEXOQUINASA II

**IAM:** INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

**ICP:** INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

**IL-1:** INTERLEUCINA 1

**IL-10:** INTERLEUCINA 10

**IL-13:** INTELEUCINA 13

**IL-1R:** RECEPTOR DE INTERLEUCINA 1

**IL-1ra:** ANTAGONISTA NATURA AL RECEPTOR DE IL-1

**IL-1β:** INTERLEUCINA 1β

**IL-4:** INTERLEUCINA 4

**IL-5:** INTERLEUCINA 5

**IL-6:** INTERLEUCINA 6

**IL-6R:** RECEPTOR DE INTERLEUCINA 6

**IL-8:** INTERLEUCINA 8

**IL-9:** INTERLEUCINA 9

**IM:** INFARTO DE MIOCARDIO

**IMaEST:** INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO  
ST

**IMAsEST:** INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

**INEGI:** INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA GEOGRÁFICA E INFORMAT

**INF- $\gamma$ :** INTERFERON GAMMA

**JAK:** JANUS QUINASA

**LDH:** LACTATO DESHIDROGENASA

**LDL:** LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD

**MAPK:** PROTEINA QUINASA ACTIVADA POR MITÓGENO

**MCP:** FACTOR DE MIGRACIÓN DE MONOCITOS

**MCT:** TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO

**MDA:** MALONDIALDEHÍDO

**MMPs:** METALOPROTEINASAS

**mPTP:** PORO DE TRANSICIÓN DE PERMEABILIDAD MITOCONDRIAL

**MTP:** TRANSPORTADOR DE PIRUVATO MITOCONDRIAL

**NAD:** NICOTINA ADENINA DINUCLEÓTIDO REDUCIDA

**NAD<sup>+</sup>:** NICOTINA ADENINA DINUCLEÓTIDO OXIDADA

**NADP:** NICOTINAMIDA ADENINA-DINUCLEÓTICO-FOSFATO

**NF- $\kappa$ B:** FACTOR NUCLEAR KAPPA-B

**NLR:** RECEPTORES PARA DOMINIO DE OLIGOMERIZACIÓN PARA LA UNIÓN A NUCLEÓTIDOS

**NO:** ÓXIDO NÍTRICO

**O<sub>2</sub>:** OXÍGENO

**OH<sup>-</sup>:** GRUPO HIDROXILO

**OMS:** ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

**ONOO<sup>-</sup>:** PEROXINITRITO

**PAMP:** PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS

**PCR:** PROTEÍNA C REACTIVA

**PGI<sub>2</sub>:** PROTAGLANDINA I<sub>2</sub>

**PRR:** RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES

**RLR:** RECEPTORES DE TIPO 1 INDUCIBLES POR ÁCIDO RETINOICO

**ROS:** ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

**SCA:** SÍNDROME CORONARIO AGUDO

**SEED:** SISTEMA EPIDEMIOLÓGICO Y ESTADISTICO DE LAS DEFUNCIONES

**SFBC:** MÉTODO UV OPTIMIZADO

**STAT:** TRANSCRIPCIÓN DE VÍAS DE ACTIVACIÓN Y SEÑALIZACIÓN

**TGF- $\beta$ :** FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE  $\beta$

**TLR:** RECEPTORES TIPO TOLL

**TNFR:** RECEPTOR DE TNF

**TNF- $\alpha$ :** FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) suelen representar 17,9 millones de muertes al año; convirtiéndolas como la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Gudelj & Lauc, 2023). De acuerdo con datos del INEGI, el infarto agudo al miocardio es la principal causa de muerte por enfermedad cardiovascular en México con 76.4% de los más de 200 mil decesos que se registran en el país por afecciones cardiovasculares (Cruz Martínez, 2023).

El IM es una forma de ataque cardíaco grave que daña el músculo cardíaco debido a la falta de oxígeno causado principalmente por el bloqueo del flujo sanguíneo al corazón. El IM se origina cuando una de las arterias coronarias es obstruida por una trombosis causada por la ruptura de una placa aterosclerótica, lo que conlleva a la isquemia miocárdica grave y la necrosis miocárdica.

El diagnóstico tardío de esta enfermedad se debe en gran parte a que los síntomas del IM suelen ser asintomáticos y solo entre el 50 y el 57 % de los pacientes con IM pueden diagnosticarse con precisión por medio de un electrocardiograma (ECG) (Young Kim y otros, 2022).

Debido a que la isquemia miocárdica grave y la necrosis miocárdica conducen a la liberación de una cantidad significativa de enzimas cardíacas a la circulación (Zhu y otros, 2022), surge la importancia del estudio de los biomarcadores para el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización del efecto del tratamiento de los pacientes con IM (Wu y otros, 2021).

Los biomarcadores cardíacos como las citocinas proinflamatorias juegan un papel fundamental en el proceso inflamatorio; sin embargo, su cuantificación en el diagnóstico de IM requiere de un equipo que resulta tanto difícil y costoso de conseguir como de encontrar para una colaboración. Además de ser limitada el número de cuantificaciones permitidas por un equipo como el kit de citometría de flujo. Esto ha generado la importancia de explorar nuevas alternativas

para el diagnóstico temprano de la enfermedad. La cuantificación de la actividad de la Lactato Deshidrogenasa (LDH) es de gran importancia clínica ya que la concentración de esta isoenzima en suero refleja patologías tisulares específicas. Lo que significa que esta enzima puede servir como indicador general de enfermedades agudas y crónicas; sin embargo, a la fecha no se ha identificado con exactitud si su actividad juega algún rol importante sobre los principales biomarcadores asociados a inflamación.

Con base a lo anterior, se busca evaluar la confiabilidad de un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para determinar la actividad LDH como un método para valorar el perfil inflamatorio durante la evolución de IM con un modelo de tratamiento farmacológico y uno no farmacológico, determinando si la actividad de este marcador puede ser usado como indicador de daño miocárdico en pacientes con IM. Esto debido a que este marcador ha sido utilizado en múltiples estudios, en donde, la LDH se encuentra elevada en pacientes con enfermedad de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria (Zeng y otros, 2022).

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Aparato cardiovascular**

Está formado por el corazón, la sangre y por vasos sanguíneos, cuyas funciones hacen que el aparato cardiovascular resulte fundamental para la supervivencia del ser humano (Latarjet & Ruiz Liard, 2019, Tammy R. Dugas, 2020).

La función del aparato cardiovascular es transportar materiales como nutrientes, agua y gases que ingresan al cuerpo desde el ambiente externo, materiales que se mueven de una célula a otra y productos de desecho que eliminan estas células. Siendo su función principal la entrega de oxígeno a los tejidos del cuerpo; debido a que, un suministro constante de oxígeno a las células es particularmente importante, ya que muchas células privadas de oxígeno se dañan irreversiblemente en un corto período de tiempo (Unglaub Silverthorn, 2019).

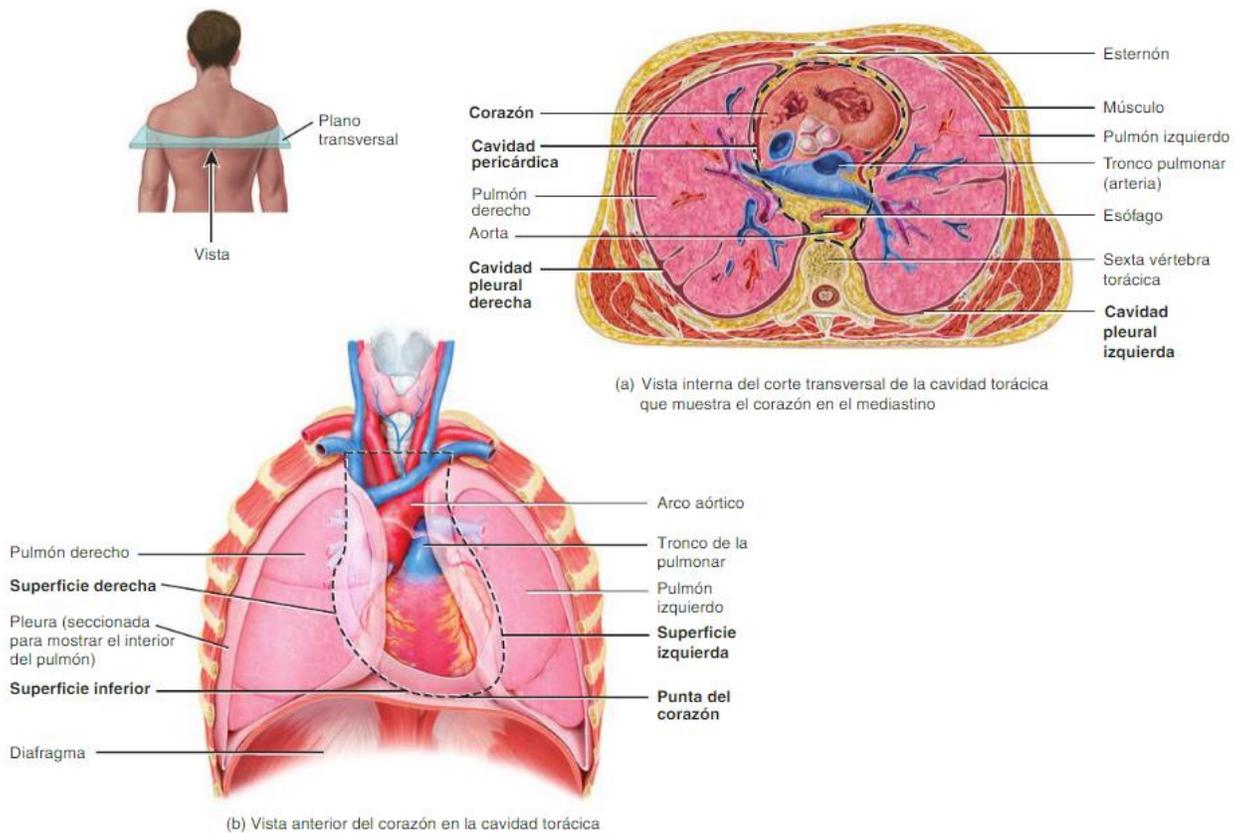
#### **2.1.1. El corazón**

Es el órgano central que forma parte del aparato cardiovascular. “Corazón” palabra que de acuerdo con la *Real Academia de la Lengua Española* se define como: “Órgano de naturaleza muscular, común a todos los vertebrados y a muchos invertebrados, que actúa como impulsor de la sangre y que en el ser humano está situado en la cavidad torácica” (Garrido, 2023).

##### **2.1.1.1. Anatomía y fisiología**

Se caracteriza por ser un órgano circulatorio pequeño, su volumen y peso varían según el sexo y la edad; el corazón de un hombre es más grande que el de una mujer. Al nacer pesa unos 25 g, a la edad de 10 años entre 100 y 125 g y en adultos entre 200 y 250 g. El volumen depende del trabajo de los músculos y del esfuerzo físico al que se somete la persona, el esfuerzo aumenta su volumen debido a la hipertrofia del músculo cardíaco (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

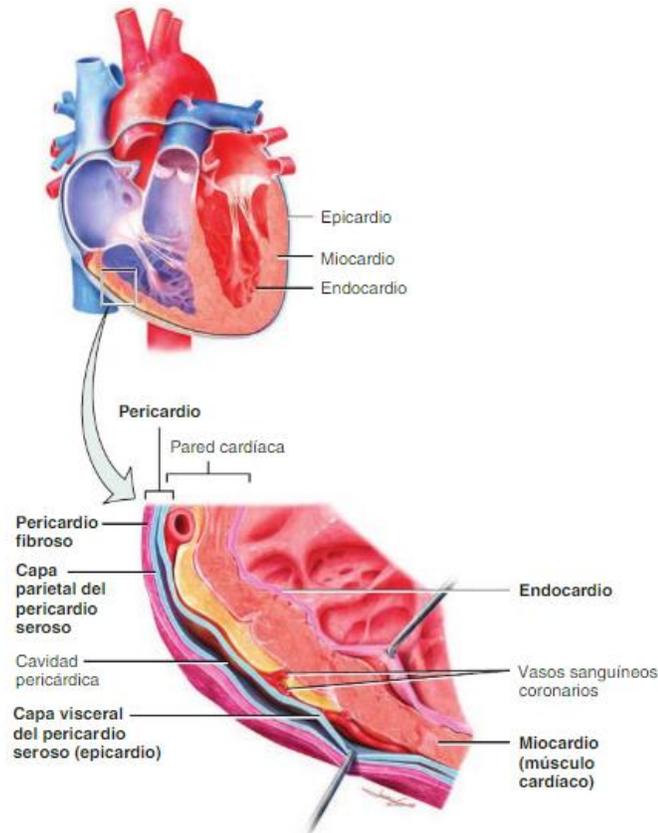
El corazón se encuentra ubicado en el tórax, en la parte inferior del mediastino, entre los dos pulmones, rodeado por su pleura (**Fig. 1a**), por encima del diafragma y delante de la columna vertebral (**Fig. 1b**). El corazón está formado por un **vértice** o punta (ápice) apoyado sobre el diafragma, la **base** del corazón es su superficie posterior, la **cara anterior** ubicada detrás del esternón y las costillas, la **cara inferior** localizada entre el vértice y el borde derecho descansando principalmente sobre el diafragma, el **borde derecho** que se orienta hacia el pulmón derecho y se extiende desde la superficie inferior hasta la base, y el **borde izquierdo** orientado hacia el pulmón izquierdo y se extiende desde la base hasta la punta (**Fig. 1b**) (Tortora & Derrickson, Principios de Anatomía y Fisiología 15a edición, 2018).



**Figura 1.** Ubicación del corazón y estructuras asociadas en el mediastino. La figura muestra (a) vista interna del corte transversal de la cavidad torácica que muestra el corazón en el mediastino y (b) vista anterior del corazón en la cavidad torácica (Tortora & Derrickson, 2018a).

El corazón está constituido de una membrana encargada de recubrir y proteger al corazón llamada **pericardio (Fig. 2)** la cual le permite tener un cierto movimiento que garantice una contracción cardíaca rápida y vigorosa. Está compuesta por una **capa fibrosa** más superficial constituido por tejido conectivo más denso, resistente e inelástico, el pericardio fibroso evita la distensión excesiva del corazón, provee protección y lo sujeta al mediastino; y una **capa serosa** más profunda constituida por una doble capa más delgada y delicada que rodea al corazón (**Fig. 2**). Entre ambas capas serosas, se localiza la cavidad pericárdica (**Fig. 2**), espacio contenido de un líquido seroso que funciona como lubricante que permite disminuir la fricción al momento de la contracción y relajación del corazón.

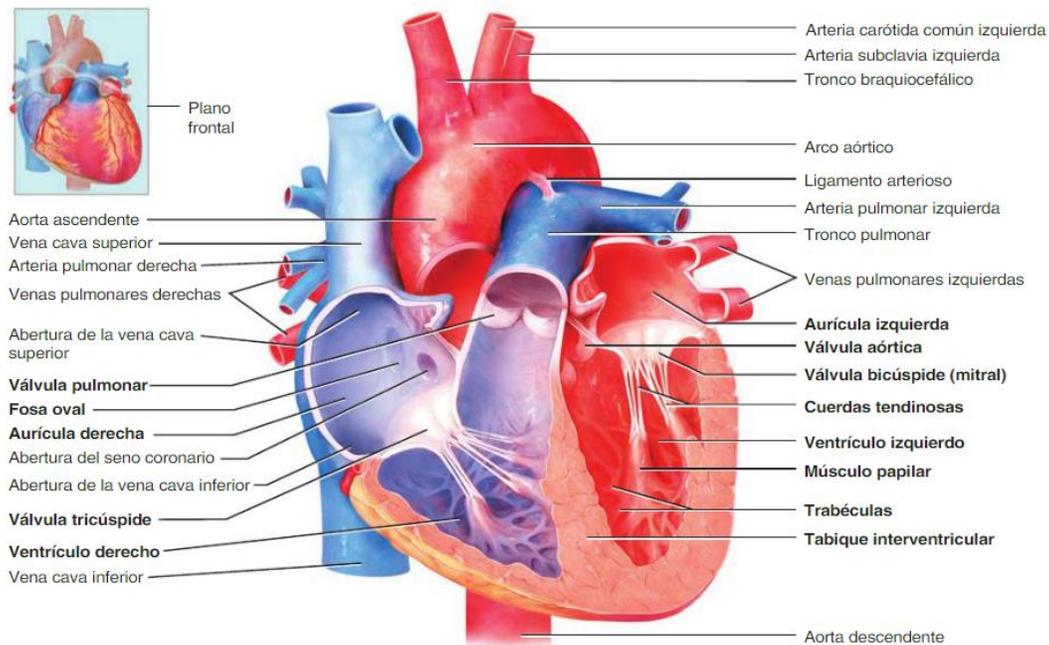
La pared cardíaca se compone de tres capas, donde las características de cada una de ellas le permiten al corazón llevar a cabo sus funciones de la forma más eficaz. Desde la capa más externa a la más íntima del corazón (**Fig. 2**), estas capas son: el **epicardio** (conocido también como capa visceral del pericardio seroso) que es una lámina delgada y transparente formada por mesotelio, le imparte una textura suave a la superficie externa del corazón y contiene vasos sanguíneos y linfáticos que irrigan al miocardio; el **miocardio** está compuesto por tejido muscular cardíaco representando cerca del 95% de la pared cardíaca y es responsable de la acción de bombeo del corazón ya que está constituido por una capa de músculo cardíaco estriado que permite la contracción del corazón; y el **endocardio** que es una fina capa de endotelio que se localiza sobre una capa delgada de tejido conectivo formado por un revestimiento endotelial liso que tapiza las cámaras del corazón y recubre las válvulas cardíacas, esta capa minimiza la superficie de fricción cuando la sangre pasa por el corazón (Garrido, 2023, Tortora & Derrickson, 2018).



**Figura 2.** Pericardio y pared cardíaca. La figura muestra al pericardio compuesto por tres capas que rodean y protegen el corazón (*Tortora & Derickson, 2018b*).

Desde el punto de vista funcional, el corazón consta de una bomba doble con cuatro cámaras: las aurículas derecha e izquierda y los ventrículos derecho e izquierdo. La función de bombeo que realiza el corazón depende, entre otras cosas, de la contracción y relajación sincronizada de estas aurículas y ventrículos (Tamargo & Delpón, 2020). La **aurícula derecha** forma la cara anterior del corazón y recibe sangre de tres venas: vena cava superior, cava inferior y el seno coronario. Esta aurícula está separada del ventrículo derecho por una válvula de tres cúspides denominada válvula tricúspide. En la aurícula derecha se localiza el nodo sinusal, marcapasos natural del corazón. La **aurícula izquierda** forma la mayor parte de la base del corazón caracterizada por la delgadez de sus paredes y recibe la sangre de los pulmones por medio

de cuatro venas pulmonares. La sangre pasa desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. El **ventrículo derecho** forma la mayor parte de la cara anterior del corazón y su interior está tapizado por una serie de elevaciones de fibras musculares que se denominan trabéculas carnosas, éste se encuentra separado del ventrículo izquierdo por el tabique interventricular y la sangre pasa desde el ventrículo derecho, a través de la válvula pulmonar, hacia una gran arteria, el tronco pulmonar. El **ventrículo izquierdo** presenta la pared más gruesa de las cuatro cámaras, la sangre pasa desde el ventrículo izquierdo, a través de la válvula aórtica, hacia la aorta ascendente (**Fig. 3**). El ventrículo izquierdo es el encargado de llevar a cabo la función principal del corazón, es la bomba que impulsa la sangre a todo el cuerpo a través de la arteria aorta, aunque parte de ella se desvía hacia las arterias coronarias encargadas de nutrir al propio corazón (Garrido, 2023, Tortora & Derrickson, 2018).

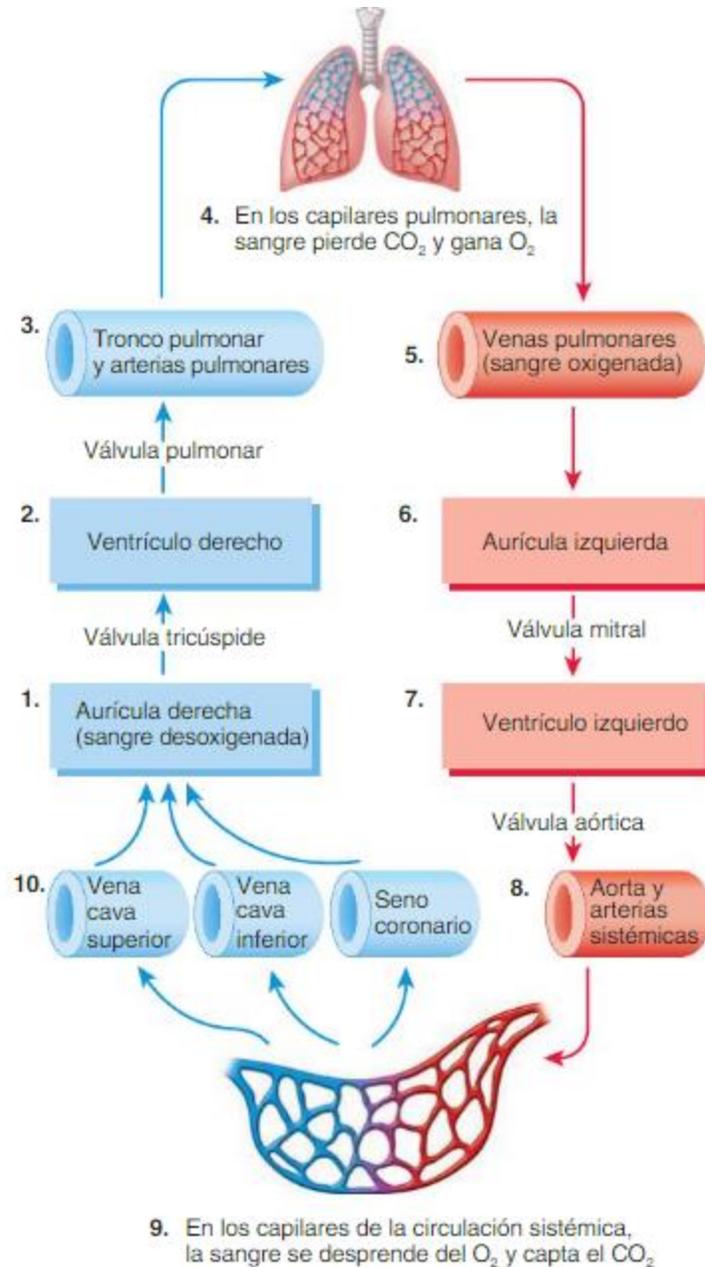


**Figura 3.** Anatomía interna del corazón. La figura muestra la estructura de las cuatro cámaras que componen al corazón (Tortora & Derickson, 2018c).

### 2.1.1.2. Circulación pulmonar y sistémica

El corazón bombea sangre dentro de dos circuitos cerrados: la circulación sistémica y la circulación pulmonar. El lado izquierdo del corazón es la bomba de la circulación sistémica (**Fig. 4**), ya que se encarga de recibir sangre oxigenada desde los pulmones. El ventrículo izquierdo eyecta sangre hacia la aorta y desde esta última la sangre se dirige hacia arterias sistémicas cada vez más pequeñas que la transportan hacia los órganos. En los tejidos sistémicos, las arterias forman arteriolas caracterizadas por ser vasos de menor diámetro que se ramifican en una red de capilares sistémicos donde tiene lugar el intercambio de nutrientes y gases. La sangre después de descargar el oxígeno ( $O_2$ ), toma el dióxido de carbono ( $CO_2$ ) y, en la mayoría de los casos, la sangre circula por un solo capilar entrando en una vénula sistémica. Estas últimas transportan la sangre desoxigenada uniéndose para formar las venas sistémicas, de mayor tamaño, llevando la sangre de nuevo al corazón por la aurícula derecha.

Por otro lado, la parte derecha del corazón es la bomba del circuito pulmonar (**Fig. 4**) encargado de recibir la sangre desoxigenada, ésta es eyectada por el ventrículo derecho dirigiéndose al tronco pulmonar, el cual se va dividiendo en las arterias pulmonares quienes transportan sangre a ambos pulmones. De esta forma, en los capilares pulmonares, la sangre libera  $CO_2$  y capta  $O_2$  inspirado para que, nuevamente, la sangre oxigenada fluya hacia las venas pulmonares regresando a la aurícula izquierda (Tortora & Derrickson, 2018).



**Figura 4.** Sistema de circulación sistémica y pulmonar. La figura muestra un diagrama del flujo sanguíneo a través de la circulación sistémica y pulmonar (*Tortora y otros, 2018d*).

### 2.1.1.3. Circulación coronaria

Es la propia red de vasos sanguíneos que posee el miocardio. Las arterias coronarias nacen de la arteria ascendente y rodean al corazón; así cuando el corazón se contrae, fluye poca sangre por las

arterias coronarias, comprimiéndose hasta cerrarse. Mientras que, cuando el corazón se relaja, la elevada presión en la aorta permite la circulación de la sangre a través de las arterias coronarias hacia los capilares y luego, hacia las venas coronarias (Tortora & Derrickson, 2018). Las arterias coronarias irrigan el corazón y se originan directamente en la aorta. Hay dos ramas principales: la arteria coronaria izquierda, que se divide en la arteria descendente anterior y la arteria circunfleja, y la arteria coronaria derecha (Aguilar Ferrándiz y otros, 2017). Una vez que la sangre pasa a través de las arterias coronarias, llega a los capilares, donde libera el oxígeno y los nutrientes al miocardio, recogiendo el dióxido de carbono y los productos de desecho, dirigiéndose a las venas coronarias.

### **2.1.2. La sangre**

Algunas de las células del cuerpo no son capaces de moverse para buscar y obtener oxígeno y nutrientes o de poder eliminar dióxido de carbono y otros desechos por si solas; en cambio, estas necesidades se cumplen gracias a dos líquidos: la sangre y líquido intersticial. La sangre es un tejido conectivo líquido constituido de células rodeadas por una matriz extracelular líquida llamada plasma. El líquido intersticial es quien rodea las células corporales, siendo renovado constantemente por la sangre.

#### **2.1.2.1. Composición y características físicas**

La sangre es más densa, viscosa y pegajosa que el agua, está constituida por dos componentes: el plasma representando el 55%, y los elementos formes representando el 45% de la sangre.

**Plasma:** Contiene 91.5% de agua y 8,5% de solutos donde el 7% de estos últimos son proteínas llamadas proteínas plasmáticas.

**Elementos formes:** Estos incluyen tres componentes principales: los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Los glóbulos rojos son los encargados de transportar oxígeno desde

los pulmones hacia las células corporales y CO<sub>2</sub> desde las células corporales hacia los pulmones. Los glóbulos blancos o leucocitos ayudan a proteger al cuerpo contra patógenos y sustancias extrañas. Las plaquetas son fragmentos celulares que liberan químicos que promueven la coagulación sanguínea cuando los vasos sanguíneos están dañados.

El color de la sangre varía con su contenido de oxígeno, cuando está saturada con oxígeno, es rojo brillante; mientras que cuando no lo está, es rojo oscuro. La sangre constituye aproximadamente el 20% del líquido extracelular, y representa hasta el 8% de la masa corporal total (Tortora & Derrickson, 2018).

#### **2.1.2.2. Funciones**

Las tres funciones principales que presenta la sangre son:

- A. **Transporte:** Se encarga del transporte de productos de desecho para así eliminarlos del cuerpo. Además, transporta oxígeno desde los pulmones hacia las células corporales y el CO<sub>2</sub> desde las células corporales hacia los pulmones para la exhalación. También se encarga de llevar nutrientes del tracto gastrointestinal a las células corporales y hormonas desde las glándulas endocrinas hacia otras células corporales.
- B. **Regulación:** La sangre se encarga de contribuir a la regulación del pH a través del uso de sustancias amortiguadoras (buffers). Además, ayuda a regular la temperatura corporal por medio de las propiedades del agua contenida en el plasma permitiendo absorber calor y enfriar y de la tasa de flujo variable a través de la piel.
- C. **Protección:** La sangre, además, protege, al coagularse, contra la pérdida excesiva del sistema cardiovascular al presentarse una herida y contra la enfermedad por medio de la actividad fagocítica de los glóbulos blancos y de proteínas como anticuerpos,

interferones y complemento (Tortora & Derrickson, Principios de Anatomía y Fisiología 15a edición, 2018).

### **2.1.3. Los vasos sanguíneos**

“El aparato cardiovascular contribuye a la homeostasis de otros aparatos y sistemas del cuerpo a través del transporte y la distribución de la sangre, que llevan sustancias (como oxígeno, nutrientes y hormonas) y retiran los desechos. Los vasos sanguíneos son las estructuras que realizan estas importantes tareas y forman un sistema cerrado de conductos que reciben la sangre desde el corazón, la transportan hasta los tejidos del cuerpo y luego la devuelven al corazón” (Tortora & Derrickson, 2018, p.737). Los vasos sanguíneos se dividen en tres tipos: arterias, venas y capilares.

#### **2.1.3.1. Estructura**

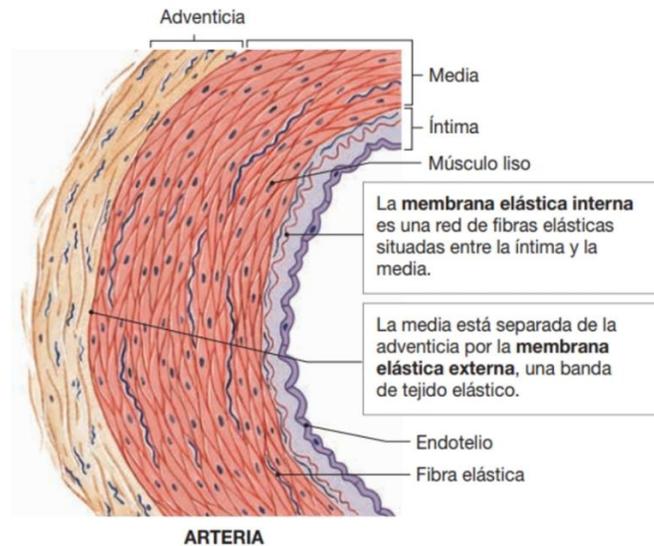
La pared de un vaso sanguíneo está constituida por tres capas o tunicas diferentes (**Fig. 5**):

- A. **Túnica íntima.** Es la capa más interna del vaso sanguíneo y consta del revestimiento endotelial del vaso y una capa subyacente de tejido conectivo que contiene cantidades variables de fibras elásticas (Martini y otros, 2017). Esta capa se encuentra en contacto directo con la sangre a medida que fluye por la luz del vaso. Está conformada por varias partes: la capa más interna, el endotelio caracterizado por ser una capa delgada de células planas que envuelve la superficie interna de todo el aparato cardiovascular. La membrana basal, ubicada por debajo del endotelio que proporciona soporte físico para la capa epitelial y cumple una función indispensable al guiar el movimiento de las células durante la reparación tisular de las paredes de los vasos sanguíneos. Por último, la parte más externa de la capa interna, la lámina elástica interna constituida por una capa delgada de fibras elásticas, dicha capa facilita la difusión de sustancias por la capa interna hacia la capa media (Tortora & Derrickson, 2018).

- B. **Túnica media.** También se conoce como la capa intermedia y contiene capas concéntricas de tejido muscular liso sostenido por tejido conectivo laxo. Las células musculares lisas de la capa intermedia rodean la luz del vaso sanguíneo (Martini y otros, 2017). En la mayoría de los vasos sanguíneos, ésta es una capa gruesa conformada por células de músculo liso y fibras elásticas. Las células de músculo liso tienen la función de regular el diámetro de la luz, pues un aumento en la estimulación simpática estimula la contracción de este, generando vasoconstricción. Por otro lado, cuando se reduce la estimulación simpática o en presencia de sustancias químicas tales como ácido láctico o en respuesta a la tensión arterial, las fibras del músculo liso se relajan, produciendo vasodilatación (Tortora & Derrickson, 2018).
- C. **Adventicia exterior o túnica externa.** Esta capa es muy gruesa y consta de fibras de colágeno con bandas dispersas de fibras elásticas. Es responsable de la formación de un tejido conectivo que cubre el vaso (Martini y otros, 2017).

El interior de los vasos sanguíneos consta de una estructura simple constituida de una sola capa de células, llamado endotelio (**Fig. 5**). La cual es responsable de la secreción de vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), las prostaglandinas como la  $I_2$  ( $PGI_2$ ) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), así como sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, y el factor de constricción derivado del endotelio (EDCF) (Guadalajara Boo, 2018a). Además, es muy activo en la regulación del tono de los músculos vasculares y en la síntesis de factores relacionados con la proliferación, migración, diferenciación y crecimiento de las células musculares lisas de la pared media vascular y los fibroblastos de la capa íntima. Para ello, sintetiza mediadores paracrinos (moléculas de acción solamente local), como el NO, la endotelina, las

citocinas inflamatorias, los péptidos promotores del crecimiento, etc. (Aguilar Ferrándiz y otros, 2017).



**Figura 5.** Estructura interna de los vasos sanguíneos. La pared de las arterias y las venas contiene tres tipos de capas: adventicia, media central y una íntima interna. El endotelio se encarga de recubrir el interior de los vasos sanguíneos (Martini y otros, 2017).

## 2.2. Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “son enfermedades que constituyen un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos que incluyen cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares y cardiopatías reumáticas”. Los factores de riesgo conductuales más importantes que desencadenan una ECV son la dieta malsana, la inactividad física, el consumo de tabaco y el consumo nocivo de alcohol (OMS, 2023).

La enfermedad cardiovascular más común es la cardiopatía coronaria o isquemia miocárdica (arterias coronarias estrechas u obstruidas). La trombosis aterosclerótica, la angina inestable, el **infarto de miocardio** y la muerte súbita cardíaca, también conocida como Síndromes Coronarios Agudos (SCA), son manifestaciones catastróficas de la isquemia miocárdica (Moreno

& del Portillo, 2016). La isquemia miocárdica es producto del aumento de la demanda metabólica, disminución del aporte de oxígeno o de nutrientes, inducida por un trombo en una arteria coronaria o una placa aterosclerótica (Crispin, 2018).

Una reducción súbita del flujo sanguíneo coronario o una isquemia aguda suele ser secundaria a una obstrucción epicárdicas debida a trombosis aterosclerótica o vasoespasmos coronario. También conocida como bajo flujo, bajo suministro o bajo intercambio, esta isquemia es responsable de síndromes coronarios agudos y muerte súbita (Moreno & del Portillo, 2016).

En los primeros segundos después de la oclusión de la arteria coronaria, la presión de oxígeno en el miocardio cae rápidamente y se produce una disfunción ventricular; porque la falta de oxígeno afecta el metabolismo del calcio sarcomérico y altera la rigidez miocárdica y la relación presión/volumen diastólico. La isquemia de escape luego se manifiesta como dolor torácico, seguido de insuficiencia cardíaca diastólica y congestión pulmonar. Si no se corrige, el deterioro persistente del metabolismo del calcio en el sarcómero produce disfunción sistólica y sinergismo regional que puede producir inestabilidad hemodinámica (Moreno & del Portillo, 2016)

Una vez que se reduce el flujo sanguíneo coronario y el tejido subperfundido utiliza las reservas de oxígeno almacenadas en forma de oxihemoglobina y oximioglobina, el metabolismo energético del miocardio cambia inmediatamente de la glucólisis aeróbica a la mitocondrial y anaeróbica. Sin embargo, la glucólisis anaeróbica es entonces insuficiente para satisfacer las necesidades de los miocitos, lo que provoca una disminución de ATP y una acumulación de ADP. La fosfocreatina, la principal fuente de energía almacenada, comienza a agotarse rápidamente después de la isquemia, lo que provoca acidosis tisular y fuga de potasio del espacio extracelular. Si no se restablece el flujo, los niveles de ATP caerán, desencadenando una cascada irreversible de muerte de miocitos (Moreno & del Portillo, 2016).

### 2.2.1. Etiología

Datolli-García et. al. (2021) describen que los factores de riesgo actualmente se pueden dividir en factores modificables y no modificables que permiten cambios en el estilo de vida y tratamiento del paciente con el fin de reducir la ocurrencia de eventos cardiovasculares y por ende la mortalidad.

#### *Factores de riesgo no modificables.*

(Marrón y otros, 2023; Dattoli-García C. A. y otros, 2021; Powell-Wiley y otros, 2021; Ha Park y otros, 2020).

- **Edad:** En hombres y en mujeres de más de 35 años, la incidencia de ECV aumenta; sin embargo, actualmente, es más frecuente que los jóvenes sean diagnosticados con IM lo cual se asocia principalmente a factores de riesgo modificables.
- **Género:** En general, los hombres son más propensos a sufrir enfermedades del corazón.
- **Etnicidad:** En general, los hispanos, los latinos y los asiáticos del sudeste son grupos étnicos con el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad de las arterias coronarias.
- **Antecedentes familiares:** Son uno de los métodos más útiles para estimar el riesgo de enfermedades comunes.

#### *Factores de riesgo modificables.*

(Marrón y otros, 2023; Dattoli-García C. A. y otros, 2021; Powell-Wiley y otros, 2021; Ha Park y otros, 2020).

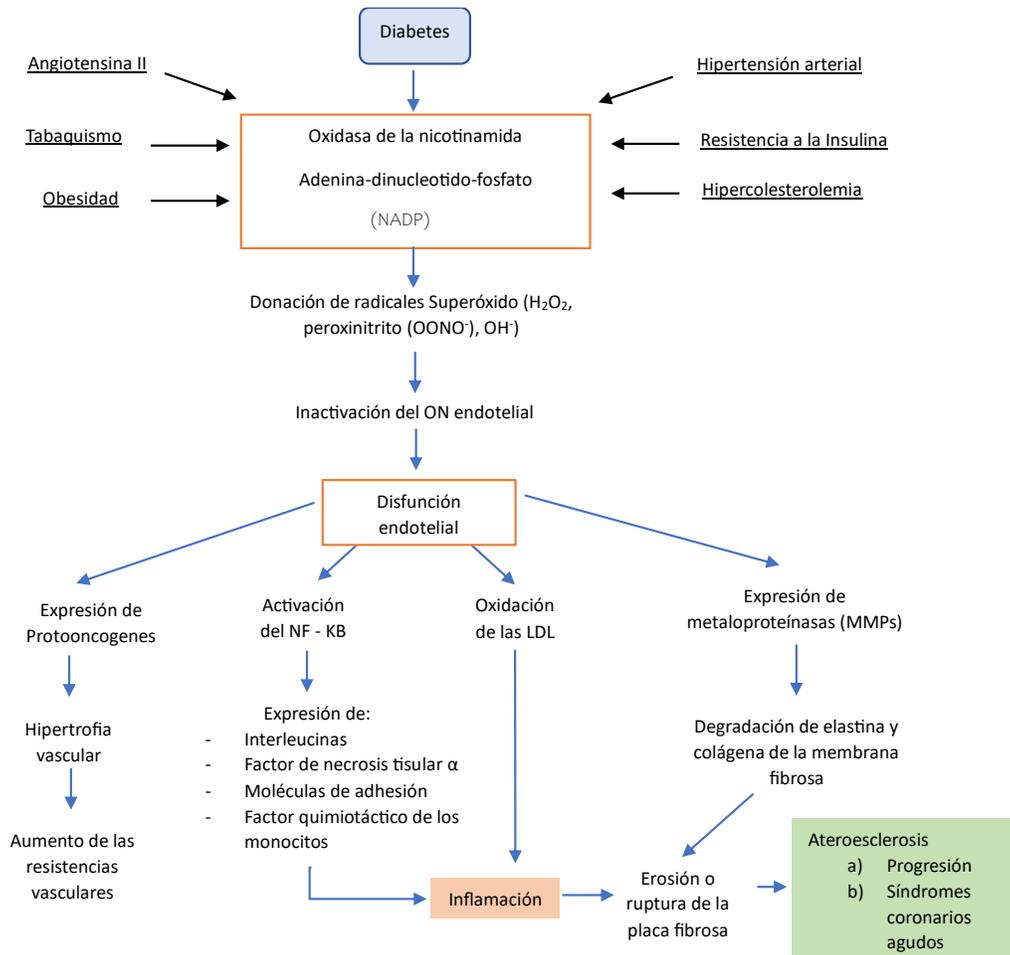
- **Hipertensión.** Es uno de los factores de riesgo más importantes para la enfermedad cardíaca debido al estrés oxidativo y mecánico en la pared arterial.

- **Diabetes mellitus:** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes.
- **Obesidad:** Acelera las lesiones ateroscleróticas tempranas a través de varios mecanismos que incluyen la resistencia a la insulina y la inflamación.
- **Tabaquismo:** Fumar cigarrillos puede dañar casi todas las partes del cuerpo porque el humo del cigarrillo contamina la sangre, que circula por el resto del cuerpo, con las sustancias químicas del humo.
- **Dietas poco saludables:** Las grasas trans aumentan el riesgo de ECV debido a los efectos adversos sobre los lípidos, la función endotelial, la resistencia a la insulina y la inflamación.
- **Estilo de vida sedentario:** Un estilo de vida sedentario se asocia con trastornos metabólicos como niveles elevados de triacilglicéridos plasmáticos y colesterol de LDL y disminución de la sensibilidad a la insulina.

Típicamente, los procesos que pueden atacar la estructura endotelial pueden causar “disfunción endotelial” (**Fig. 6**) a través de mediadores inflamatorios (Guadalajara Boo, 2018a).

Guadalajara Boo describe que la disfunción endotelial puede ser causada por una variedad de factores que incluyen el hipercolesterolemia, el tabaquismo, los niveles elevados de angiotensina II, la obesidad, la hipertensión, la diabetes, entre otros. Todos los cuales activan la oxidasa de la nicotinamida adenina-dinucleótido-fosfato (NADP), que genera radicales libres de oxígeno, que a su vez inactivan el NO sintasa. Esto indica una caída rápida en la concentración de NO en el endotelio vascular, lo que lleva a varios fenómenos moleculares que son perjudiciales para la función de la arteria afectada. Estos fenómenos moleculares dan lugar a una intensa acción inflamatoria del endotelio vascular que, por un lado, conduce a su erosión o ruptura, dando lugar a

la progresión del proceso aterosclerótico, que obstruye progresivamente la luz de las arterias y, finalmente, conduce también a la ruptura del endotelio vascular, dando lugar a síndromes isquémicos agudos como el IM (Guadalajara Boo, 2018a).



**Figura 6.** Diagrama general de la disfunción endotelial. Algunos factores de riesgo, como la diabetes, estimulan el estrés oxidativo que, a través de los radicales superóxidos, inactiva la producción de NO y provoca una disfunción endotelial que conduce a la aterosclerosis. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peróxido de hidrógeno; ONOO<sup>-</sup>, peroxinitrito; OH<sup>-</sup>, grupo hidroxilo; NF-Kb, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activas; LDL, lipoproteína de baja densidad; MMPs, metaloproteinasas (Guadalajara Boo, 2018b).

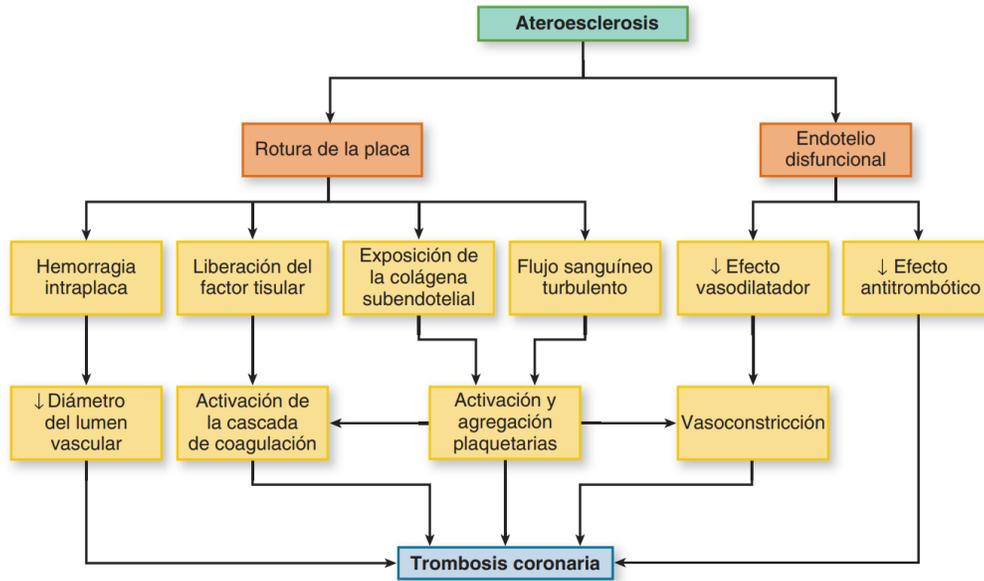
### ***Placa de ateroma y su rotura***

La enfermedad aterosclerótica (**Fig. 7**) se caracteriza por el endurecimiento de las arterias debido a la acumulación de grasa, colesterol o ciertas sustancias que pueden adherirse a la pared y formar placas (Crispin, 2018). La disfunción endotelial, así como la inflamación son factores que tienen un papel importante en el inicio de la formación de la placa aterosclerótica. Martínez Sánchez y Altamirano Castillo (2014) describen que la aterosclerosis consiste en dos fenómenos:

1. **Aterosis:** acumulación de lípidos intracelulares y extracelulares, formación de células espumosas y respuesta inflamatoria
2. **Esclerosis:** endurecimiento cicatricial de la pared arterial caracterizado por aumento del recuento de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación, necrobiosis y aumento de la infiltración inflamatoria.

Debido a un estrechamiento del diámetro de la luz arterial, hay una reducción del flujo sanguíneo al tejido (isquemia) o trombosis de la luz en el caso de placas ateroscleróticas complicadas. Cuando este proceso afecta a las arterias coronarias, que son las encargadas de irrigar el corazón, se denomina arterioesclerosis coronaria, base anatomopatológica de la cardiopatía isquémica (Aguilar Ferrándiz y otros, 2017).

La base de este proceso es la complicación de una placa de ateroma preexistente en el vaso coronario que desencadena varios procesos: “la adhesión, activación y agregación plaquetaria con activación de la cascada de coagulación y la consecuente formación de un trombo que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario” (Martínez Sánchez & Altamirano Castillo, 2014).



**Figura 7.** Diagrama general del mecanismo para la formación del trombo coronario. Los factores que contribuyen a la formación del trombo coronario son el daño a la placa, y una vasoconstricción inapropiada y pérdida de las defensas antitrombóticas normales por efecto de la disfunción del endotelio (Lilly L. S., 2016).

La disfunción endotelial juega un papel importante en este proceso, ya que este puede llegar a alterar la permeabilidad y la función del endotelio vascular, lo que resulta en aumento de la permeabilidad de los lípidos, especialmente el colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Aguilar Ferrándiz y otros, 2017).

El sistema inmunitario reconoce estas moléculas (LDL) como extrañas y, por lo tanto, se produce el factor quimiotáctico de los monocitos (ELAMS) que junto con la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), atrae gradualmente los monocitos al endotelio, lo que hace que ELAMS los una a la superficie endotelial, luego ingresa al subendotelio a través del factor de migración de monocitos (MCP) y fagocita los ésteres de colesterol acumulados allí, formando células espumosas. Así, las LDL se oxidan en las células espumosas, provocando un intenso proceso inflamatorio en el subendotelio, promoviendo la síntesis de colágeno y la migración de las células musculares lisas desde la capa

media de la pared vascular para formar una capa fibrosa, que aísla el proceso inflamatorio, y finalmente activa el sistema inmunológico, provocando la migración de los linfocitos T hacia el proceso inflamatorio, formando así la placa de ateroma (núcleo lipídico compuesto por ésteres de colesterol y células espumosas) y una capa fibrosa (células musculares lisas y colágeno) (Guadalajara Boo, 2018a).

Pueden producirse pequeñas erosiones endoteliales posteriores en la placa de ateroma, que normalmente pueden repararse mediante la adhesión y agregación de plaquetas; sin embargo, si el proceso de erosión endotelial continúa, la luz arterial se cierra gradualmente y se desarrolla una oclusión crítica, y luego el proceso de aterosclerosis coronaria puede desencadenar el fenómeno del SCA (Guadalajara Boo, 2018a).

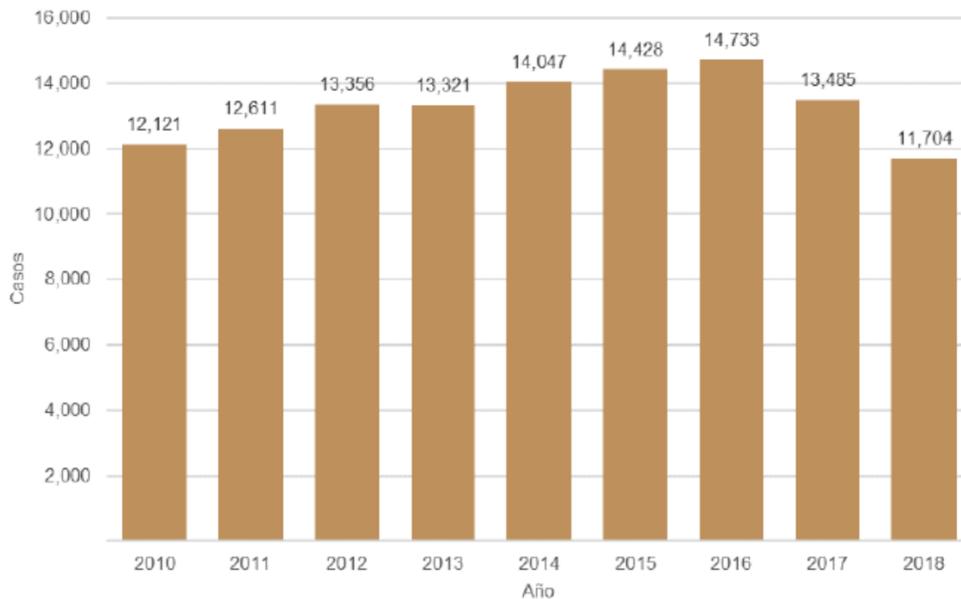
Guadalajara Boo (2018) describe que pueden ocurrir dos fenómenos: Si el trombo ocluye completamente la arteria dará lugar a un infarto del miocardio transmural (infarto “Q”) o a muerte súbita, pero si la oclusión coronaria es subtotal dará lugar a un cuadro clínico de angina inestable o a infarto subendocárdico (p. 886).

### ***Causas no ateroesclosas***

Además de la formación aguda de los trombos, existen algunos otros mecanismos que pueden conducir a un infarto, tales como la rotura de la placa ateroesclosa con sobreposición de trombo, síndromes vasculíticos, embolia coronaria (por ejemplo, debido a endocarditis, válvulas cardíacas artificiales), anomalías congénitas de las arterias coronarias, trauma o aneurisma coronario disección coronaria espontánea, espasmo coronario severo (primario o causado por cocaína), aumento de la viscosidad de la sangre (por ejemplo, policitemia vera, trombocitos) y aumento marcado de la demanda miocárdica de oxígeno (por ejemplo, estenosis aórtica grave) (Lilly L. S., 2016).

### 2.2.2. Epidemiología

**A nivel nacional.** En México se registraron 1 millón 999 mil 806 altas hospitalarias por cardiopatía isquémica entre 2010 y 2018 (**Fig. 8**), según la secretaria de salud, siendo el pico más alto en 2016 con un total de 14 mil 733 altas. Si bien el número de altas hospitalarias por cardiopatía isquémica fue significativo entre 2010 y 2016, en 2017 y 2018 hubo una disminución del 8,4% y 20 55%, respectivamente, en comparación con 2016 (Salud S. d., 2018).



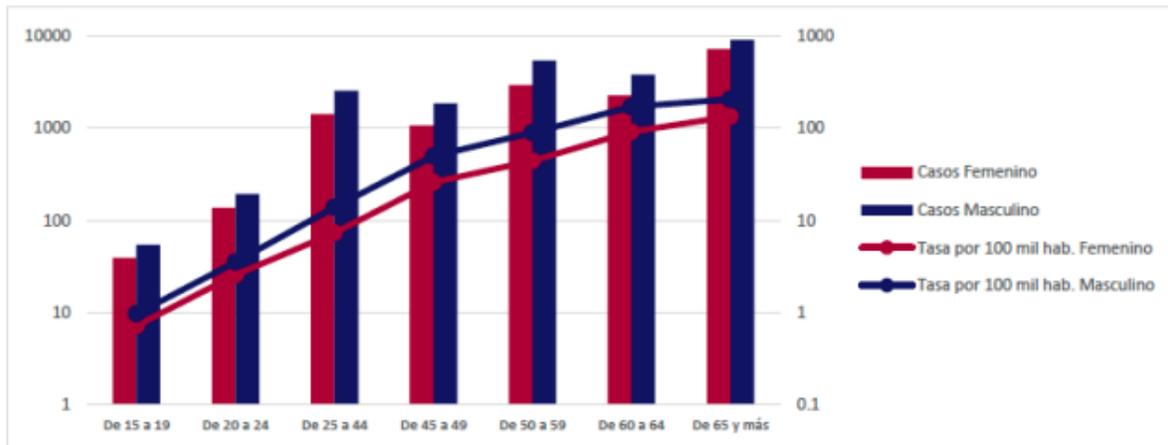
**Figura 8.** Egresos hospitalarios por cardiopatía isquémica en México de 2010-2018. El mayor número de egresos se registró en el año 2016 con 14,733 muertes por enfermedad isquémica del corazón (*Salud S. d., 2018*).

Además, según el Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED), en 2010-2016, la enfermedad cardíaca fue la principal causa de muerte. Los datos suman 105,144 muertes en 2010, 105,710 en 2011, 109,309 en 2012, 116,375 en 2013, 121,427 en 2014, 128,731 en 2015 y 136,342 en 2016 (*Salud S. d., 2020*).

En cuanto a la distribución por grupos de edad, en 2015 el pico más alto se registró en el grupo de edad de 55 a 59 años, con un total de 2,000 egresos por cardiopatía isquémica. En el periodo 2016-2018, el grupo de edad de 60 a 64 años registró el mayor número de salidas: 2,109 en 2016, 1,943 en 2017 y 1,658 en 2018 (Salud S. d., 2018).

En cambio, el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) informa que en 2015 la cardiopatía isquémica fue una de las principales causas de muerte en el país entre los hombres de 30 a 44 años con un porcentaje de 6.1% y entre las mujeres con un porcentaje de 5.0%. En el mismo año, pero en la población de 45 a 50 años, la causa de muerte por cardiopatía isquémica fue significativamente mayor, alcanzando el 12,1% en el sexo masculino y 7.3% para mujeres (INEGI, 2017).

Según datos de la secretaria de salud, en 2020 la incidencia de esta enfermedad fue de 29,9 casos por cada 100.000 habitantes. Chihuahua tuvo 91,1 casos por cada 100.000 habitantes y fue el estado con mayor incidencia; Guerrero en cambio tuvo una incidencia de 6.3 casos. La edad y el sexo también predominaron en el sexo masculino de 65 años y más, con 206.4 casos por 100.000 habitantes (**Fig. 9**) (Salud S. d., 2021).



**Figura 9.** Incidencia de cardiopatía isquémica por edad y sexo en México 2020. En el año 2020, el mayor número de casos por enfermedad isquémica del corazón se presentaron en hombres de 65 y más (*Salud S. d., 2021*).

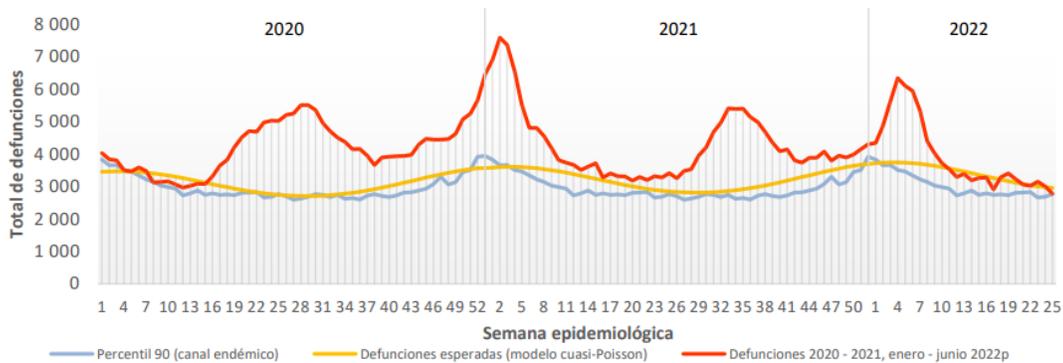
Por otra parte, datos del INEGI reportan que, en 2020, el 92.4% (1 003 645) de las muertes fueron por enfermedades y problemas de salud, un incremento de 3.6% respecto a 2019. Estas causas representan tres de las principales causas de muerte del país: enfermedad cardíaca (218 885, 20.2%), COVID-19 (201 163, 18.5%) y diabetes mellitus (151 214, 13.9%) (INEGI, 2021).

En el mismo año, las enfermedades del corazón fueron la segunda causa de muerte entre hombres y mujeres en Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Coahuila de Zaragoza, Sinaloa y Sonora, mientras que en Yucatán, Veracruz, Tlaxcala, Tamaulipas, San Luís Potosí, Puebla, Oaxaca, Nayarit, Morelos, Jalisco, Guanajuato, Durango, Chiapas y Colima, las enfermedades del corazón fueron la principal causa de muerte, superando las muertes de hombres y mujeres registradas por COVID-19 (INEGI, 2021).

En 2021, la secretaria de salud afirmó que la tasa de incidencia de enfermedad de las arterias coronarias a nivel nacional fue de 21 casos por 100,000 habitantes; la unidad con mayor incidencia a junio de 2021 fue Chihuahua con 63.2 casos por 100,000 habitantes, seguida de

Sinaloa con 56.2 casos y Baja California con 55.7 casos. Los casos de la enfermedad fueron más frecuentes en mujeres de 65 años o más, así como en hombres (Salud S. d., 2022).

En la información preliminar registrada por el INEGI, para inicios del 2022, las enfermedades del corazón se ubicaron entre las diez primeras causas de muerte. Si bien se esperaban 386 153 muertes este año, se registraron 545 403 (Fig. 10). En el período enero-junio de 2022 se registraron 57 075 defunciones por enfermedades del corazón en hombres y 48 780 en mujeres (INEGI, 2023).



**Figura 10.** Mortalidad por enfermedades del corazón en México de 2020 a 2022. En el año 2020, 2021 y 2022 se registraron más defunciones de las esperadas (INEGI, 2023).

**A nivel internacional.** Los ataques cardíacos (con costo aproximados de \$12, 100 millones) y la cardiopatía isquémica (con un costo aproximado de \$9,000 millones) se encontraban entre las diez afecciones más costosas tratadas en los hospitales de EE. UU. en 2013 (American Heart Association, 2021).

Según los datos de la American Heart Association (AHA) de 2005 a 2014, la incidencia anual estimada de IM en los Estados Unidos fue de 605 000 nuevos ataques y 200 000 recurrentes. Aproximadamente cada 39 segundos, un estadounidense sufre un ataque al corazón. Entre 2008 y 2018, la tasa de mortalidad anual por enfermedad de las arterias coronarias se redujo en un 27.9 %

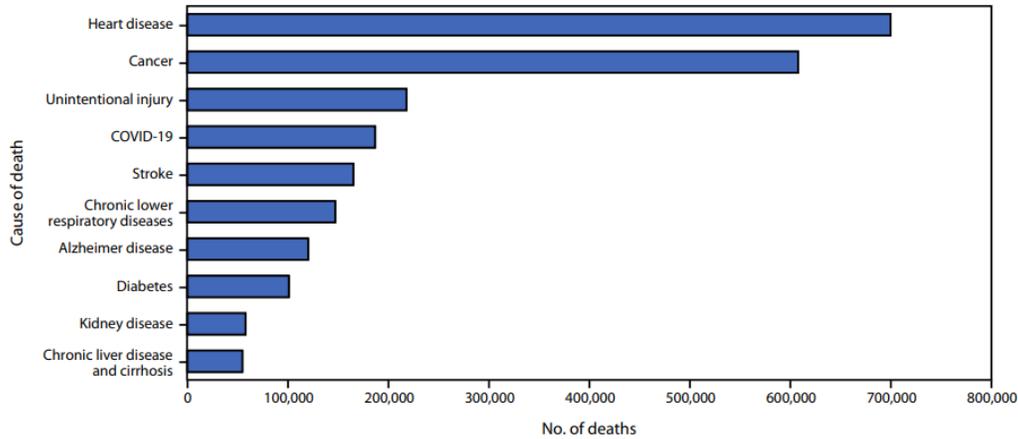
y el número real de muertes se redujo en 9.85; sin embargo, la carga y los factores de riesgo siguen siendo alarmantes (American Heart Association, 2021).

En el año 2018, la cardiopatía isquémica fue la principal causa de muerte en los Estados Unidos con un 42.1%, seguida del accidente cerebrovascular con un 17,0%, hipertensión con un 11, 0%, insuficiencia cardíaca con un 9,6% y enfermedad arterial con un 2,9% (American Heart Association, 2021).

Datos del AHA reportan que durante el periodo 2015-2018, el 3.7% de hombres y el 2.1% de mujeres mayores a 20 años en Estados Unidos tuvieron previamente un ataque cardíaco. En el año 2019 esta cifra aumento, causando la muerte de 4,475 hombres hispanos y de 3,068 mujeres hispanas en Estados Unidos (American Heart Association, 2022).

Por otro lado, según la Organización Mundial de la Salud, en el 2019 la Cardiopatía isquémica ha contribuido a 73,6 muertes por cada 100.000 habitantes. Guayana, seguida de Haití y República Dominicana, fueron los primeros 3 países con más defunciones registradas debidas a las enfermedades isquémicas del corazón con cifras de 192.9, 185.4 y 144.4, respectivamente, mientras que Estados Unidos de América registro 73.5 defunciones (OPS, 2021).

De acuerdo con AHA, se estima que 244 millones de personas vivían con cardiopatía isquémica en el año 2020, registrando datos de 141,0 millones para hombres y 103,1 millones para mujeres. En el año 2022, la enfermedad cardíaca fue la principal causa de muerte en los Estados Unidos (**Fig. 11**) (Association, 2022; Ahmad y otros, 2023).



**Figura 11.** Principales causas de muerte en Estados Unidos en 2022. En el año 2022, las cardiopatías fueron la principal causa de muerte en Estados Unidos (*Ahmad y otros, 2023*).

Batillana-Dhoedt (2020) reporta que más de siete millones de personas mueren cada año como consecuencia de la cardiopatía isquémica (el 12,8% de todas las muertes totales) y se espera que las muertes por esta misma causa aumenten para los próximos años, de manera que para el año 2030 se reporten 24,2 millones de muertes anuales.

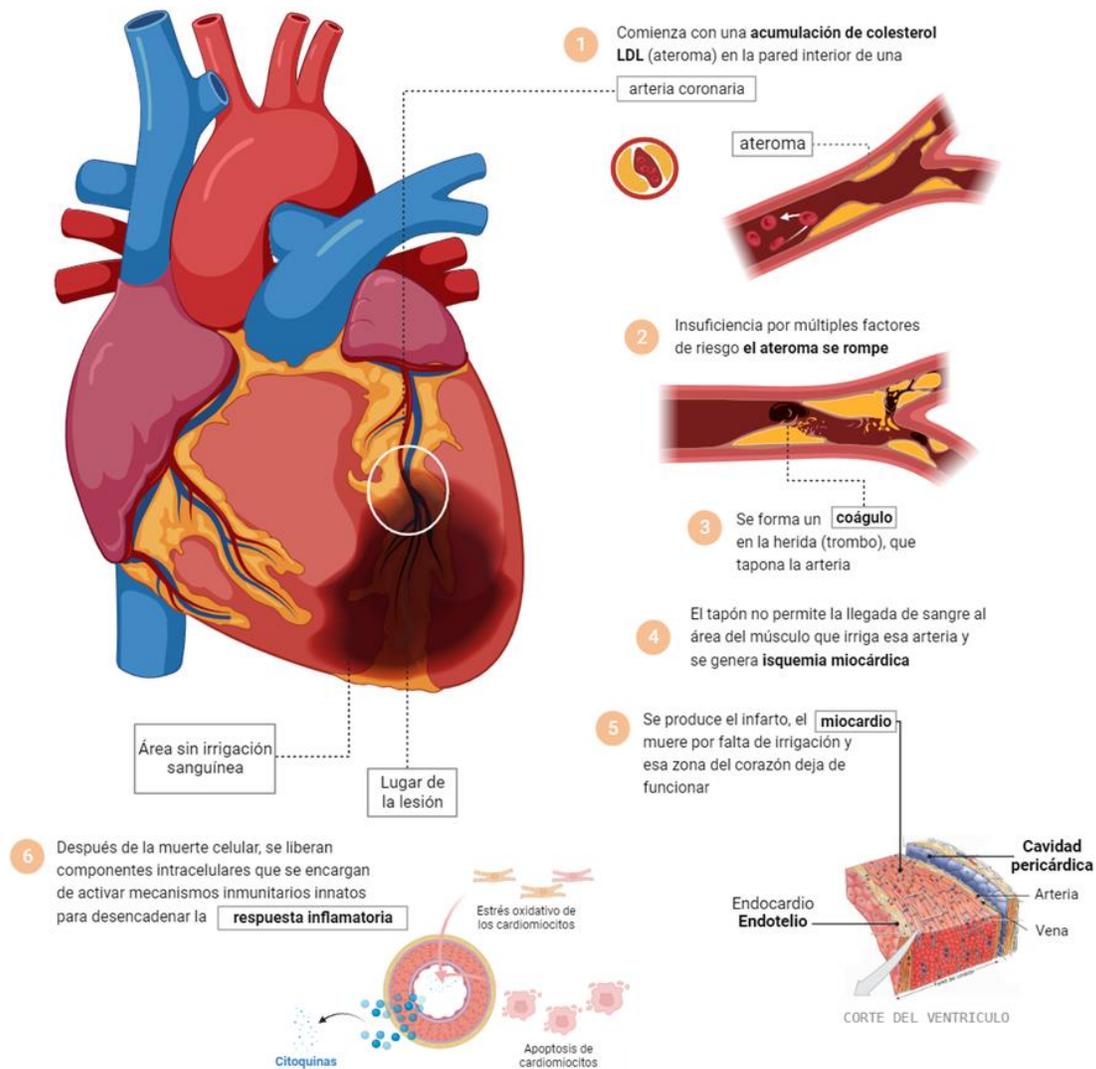
### 2.3. Infarto de miocardio (IM)

Una obstrucción completa del flujo sanguíneo en una arteria coronaria puede llevar a un IM. Un infarto es la muerte de un área de tejido que se produce por la interrupción al flujo sanguíneo; de tal forma, que el músculo cardíaco pierde su fuerza al presentarse la muerte del tejido cardíaco distal obstruido y ser reemplazado por tejido cicatrizal no contráctil (Tortora & Derrickson, 2018).

El IM es una ECV que sigue siendo la principal casusa de muerte en adultos de 60 años para hombres y 70 años para mujeres en todo el mundo; sin embargo, la población adulta joven ha experimentado cambios en el estilo de vida a lo largo de las décadas que favorecen la aparición de aterosclerosis en sus etapas iniciales y la consecuente aparición prematura de eventos cardiovasculares. Hay que decir que el infarto de miocardio puede ser “silencioso” y pasar

desapercibido, o puede ser un evento catastrófico, con empeoramiento hemodinámico y muerte súbita, abrumando a pacientes y profesionales sanitarios (Dattoli-García C. A. y otros, 2020, Tajer, 2013).

El IM al ser parte del grupo de los SCA se produce a partir de eventos que representan etapas de un mismo proceso fisiopatológico mostrados de manera general en la **Fig. 12**.



**Figura 12.** Eventos involucrados en el IM. La figura muestra los pasos generales implicados en la formación de la placa de ateroma que conduce a una isquemia miocárdica, seguida

del IM. El estrés oxidativo y la muerte del tejido desencadenan la respuesta inflamatoria. Autoría propia (creado con BioRender.com).

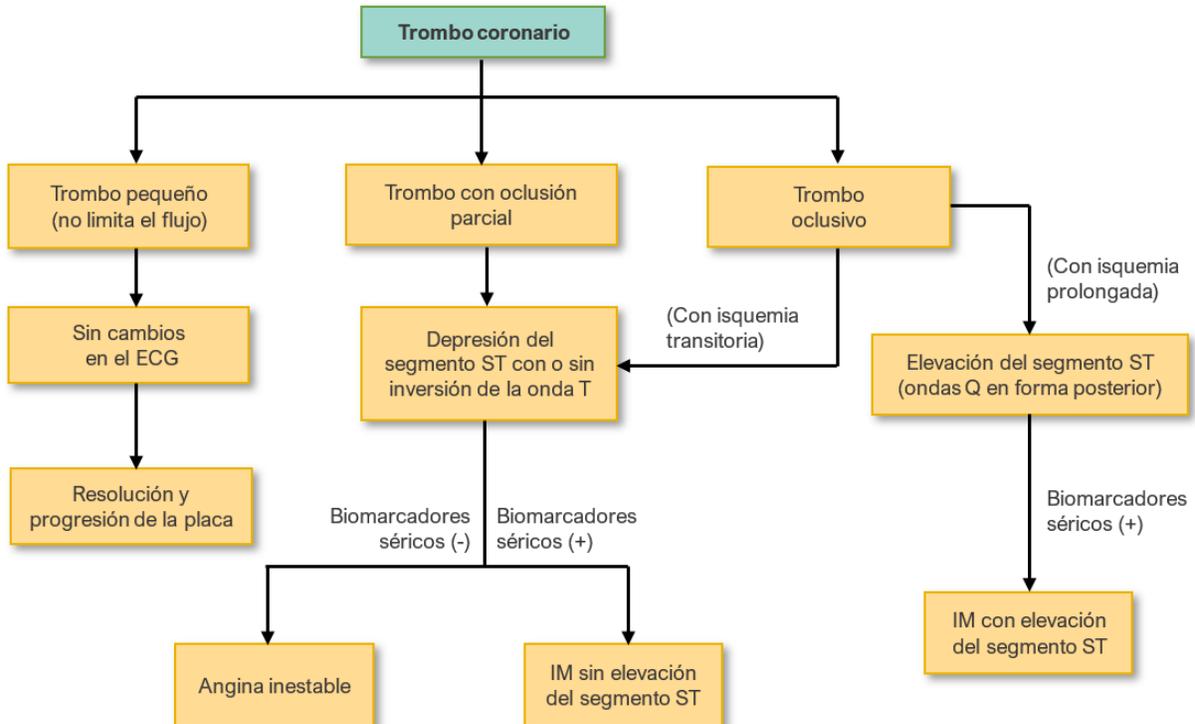
### **2.3.1. Clasificación**

**Clasificación de acuerdo con la ubicación del infarto.** Bansal et ál. describe dos tipos de IM según la localización: IM anterior e IM inferior.

El miocardio anterior recibe sangre de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI). La isquemia persistente debida a la oclusión de la arteria DAI conduce a un IM anterior. En general, este tipo de IM conlleva un mayor riesgo de complicaciones y un peor pronóstico (Bansal y otros, 2022).

El IM de la pared inferior, por otro lado, es causado por la oclusión de la arteria coronaria, lo que resulta en una disminución del flujo sanguíneo a esa zona del miocardio; se deben principalmente a isquemia e infarto en la parte inferior del corazón. Típicamente, este tipo de infarto se desarrolla como un pequeño infarto inferior con bajo riesgo de complicaciones y buen pronóstico (Warner & Tivakaran, 2023).

**Clasificación de acuerdo con características electrocardiográficas de un infarto.** En general, el IM suele clasificarse como IM con elevación del segmento ST o IM sin elevación del segmento ST (**Fig. 13**) (Lilly L. S., 2016).



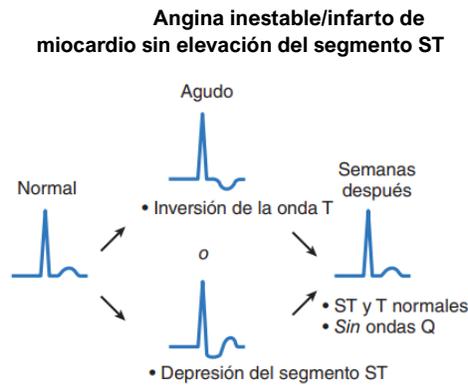
**Figura 13.** Diagrama general de las consecuencias de la trombosis coronaria. Un trombo que genera oclusión parcial disminuye el lumen arterial, restringe el flujo sanguíneo, y puede inducir angina inestable o IM sin elevación del segmento ST. Un trombo que genera una oclusión total con isquemia prolongada es la causa más frecuente de IM con elevación del segmento ST (Lilly L. S., 2016).

Con una velocidad de oclusión corta, a menudo se producen pequeños infartos que no cubren todo el grosor de la pared del corazón, estos tipos de infartos se conocen como infartos subendocárdicos o IM sin elevación del segmento ST (**Fig. 14**) porque las ondas Q generalmente no son visibles en el ECG en estos tipos de infartos (Stern y otros, 2021) y son caracterizado por ser:

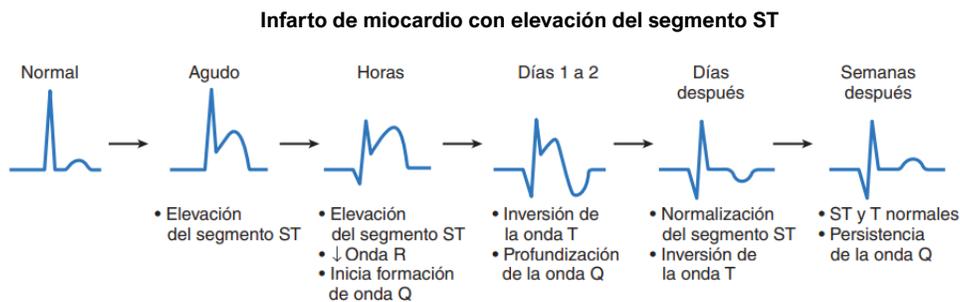
- Menos grave, por lo general sólo daña el tejido subendocárdico.
- Por lo general debido a la oclusión incompleta de una arteria coronaria.

Por otro lado, si la oclusión de la arteria coronaria se prolonga y se produce una necrosis de espesor total, se produce un infarto transmural o un IM con elevación del segmento ST (**Fig. 15**) (Stern y otros, 2021). Caracterizado por:

- Incluye isquemia transmural o infarto.
- Generalmente debido a la oclusión completa de una arteria coronaria.
- Asociado con un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo.



**Figura 14.** Anomalías en el ECG en la AI y el IM sin elevación del segmento ST. En el infarto miocárdico sin elevación del segmento ST pueden presentarse una depresión del segmento ST y/o inversión de la onda T (*Lilly L. S., 2016*).



**Figura 15.** Evolución en el ECG en el IM con elevación del segmento ST. En el infarto miocárdico con elevación del segmento ST se presenta con una secuencia temporal de alteraciones:

elevación inicial del segmento ST, seguida en el transcurso de algunas horas por la inversión de la onda T y la aparición de ondas Q patológicas (*Lilly L. S., 2016*).

### **2.3.2. Tratamiento**

#### ***Tratamiento farmacológico***

Aunque la causa subyacente del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMcEST) y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMsEST) es la misma, existe una diferencia importante en el tratamiento de ambos, ya que en el IAMcEST hay una oclusión completa de la arteria coronaria y resultados óptimos de su manejo o tratamiento requiere una terapia de reperfusión mecánica o farmacológica muy rápida (*Lilly L. S., 2016*).

El objetivo principal del tratamiento en el IM sin elevación del segmento ST es el uso de fármacos antiisquémicos para restaurar el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio y la anticoagulación para prevenir el crecimiento posterior y facilitar la trombolisis (*Lilly L. S., 2016*).

Por el contrario, en el IM con elevación en el segmento ST es importante lograr una reperfusión muy rápida del miocardio comprometido mediante revascularización coronaria mecánica percutánea o fármacos fibrinolíticos para limitar el daño miocárdico (*Lilly L. S., 2016*).

En la **Tabla 1** se muestran los diferentes medicamentos utilizados para el tratamiento del IM:

**Tabla 1.** Adyuvantes para el tratamiento del IM.

<b>Medicamento</b>	<b>Acción</b>
<b>Terapia antitrombótica</b>	
Ácido acetilsalicílico	Inhibe la síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas, un potente mediador de la activación plaquetaria.
Clopidogrel	Inhibidor de ADP plaquetario (subunidad P2Y12). Inhibidores irreversibles de la agregación plaquetaria.
Prasugrel	
Ticagrelor	
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:	Agentes antiagregantes potentes que bloquean la vía terminal común de agregación plaquetaria.
Abciximab	Agentes antiagregantes potentes que bloquean la vía terminal común de agregación plaquetaria.
Tirofibán	
Eptifibatida	
Heparina no fraccionada	Inhibe el factor de coagulación Xa, que reduce la tasa de síntesis de trombina, evitando la inevitable formación de coágulos de sangre.
Heparinas de bajo peso molecular	Inhibe los factores Xa y IIa de la cascada de la coagulación.

<b>Terapia coadyuvante</b>	
Nitroglicerina	Un vasodilatador coronario que reduce los síntomas de isquemia miocárdica al disminuir la poscarga y aumentar el flujo sanguíneo coronario.
Bloqueadores betaadrenérgicos:	Inhiben la actividad de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno. Reducen la isquemia miocárdica, el reinfarto y las taquiarritmias.
Metoprolol	
Bisoprolol	
Carvedilol	
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:	Inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona y limitan la remodelación del corazón.
Captopril	
Enalapril	
Ramipril	
Antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II:	Inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona y limitan la remodelación del corazón.
Valsartán	
Olmesartán	
Telmisartán	

*Nota.* En esta tabla se muestran los diferentes medicamentos utilizados para el tratamiento farmacológico del IM, así como la acción terapéutica de cada uno (Borrayo-Sánchez y otros, 2021; Lilly L. S., 2016).

### 2.3.2.1. Valsartán.

Es un fármaco de la familia de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II. Es una molécula pequeña, con un peso molecular de 435.5188 g/mol y fórmula química  $C_{24}H_{29}N_5O_3$ .

**Farmacocinética.** Después de una dosis oral, la actividad de Valsartán comienza en aproximadamente 2 horas y alcanza su punto máximo aproximadamente en 4 a 6 horas. Se une en gran medida a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina sérica. Valsartán sufre un metabolismo hepático mínimo y se elimina alrededor del 83% de la dosis en las heces y el 13% en la orina (DrugBank, s.f.).

**Mecanismo de acción.** Su mecanismo de acción se basa en la unión selectiva al receptor de la angiotensina 1, impidiendo la unión de la proteína angiotensina II y ejerciendo un efecto antihipertensivo (vasoconstricción, estimulación y síntesis de aldosterona y ADH, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio, entre otros). De manera general, los efectos fisiológicos que provoca el Valsartán son una disminución de la presión arterial, una disminución de los niveles de aldosterona, una disminución de la función cardíaca y un aumento de la excreción de sodio. Además, el Valsartán también afecta al sistema renina-angiotensina-aldosterona, que juega un papel importante en la homeostasis y en la regulación de las funciones renal, vascular y cardíaca (Biotecnológica, 2023).

**Indicaciones terapéuticas.** Valsartán se ha utilizado para tratar el IM porque, como se mencionó anteriormente, bloquea el receptor de angiotensina tipo 1, inhibe la liberación de aldosterona dependiente de Ang II y antagoniza el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto es útil para retardar el desarrollo de la insuficiencia cardíaca al reducir la excitabilidad del nervio simpático y el consumo de oxígeno del miocardio, mejorar la hemodinámica e inhibir la fibrosis miocárdica (Liu y otros, 2022).

### ***Tratamiento no farmacológico***

**Intervención coronaria percutánea primaria.** El método preferido es la reperfusión en pacientes con IAMcEST es el cateterismo cardiaco inmediato y la intervención coronaria percutánea de la lesión infartada. Este método, llamado ICP primaria, es muy efectivo para restaurar la perfusión coronaria.

Para proteger el miocardio tanto como sea posible, se supone que el tiempo entre el primer contacto con el médico y la realización de la ICP debe ser inferior a 90 minutos. Para reducir las complicaciones trombóticas, las personas que reciben este tratamiento deben ser tratadas con una combinación de medicamentos:

- El ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor P2Y12 con medicamentos antiplaquetarios que generalmente se administran antes de la cirugía.
- Los inhibidores plaquetarios GPIIb/IIIa a menudo se usan junto con la ICP
- La terapia anticoagulante se complementa con la heparina no fraccionada o la bivalirudina como terapia de primera línea.

(Lilly L. S., 2016)

### **2.3.3. Metabolismo cardiaco y regulación inmunológica en el IM**

**Metabolismo cardiaco en un corazón sano.** El metabolismo es indispensable para que se lleve a cabo la contractilidad y el gasto cardiaco normal que ayudan a perfundir a los diferentes órganos del cuerpo. Dicha función contráctil del corazón requiere un alto recambio de energía obtenida por la producción de ATP en la mitocondria (**Fig. 16**). El corazón puede extraer energía de diferentes fuentes; en reposo y durante condiciones aeróbicas, los dos sustratos principales para que se genere en buenas condiciones el metabolismo energético del corazón son los carbohidratos (el 60-90% de energía requerida), específicamente la glucosa, y los ácidos grasos libre (el 10-40% de energía

requerida). La utilización de un sustrato u otro depende principalmente del estado y las necesidades energéticas, por ejemplo, cuando existe un estado de aumento de las demandas metabólicas, es decir, aumento de la frecuencia cardíaca, el metabolismo miocárdico se favorece con la utilización de la **glucosa**, ya que esta vía produce mayores cantidades de energía por cantidad dada de oxígeno en comparación con la utilización de los **ácidos grasos libres** (Opie, 2014).

**Metabolismo de la glucosa.** La glucólisis se lleva a cabo en el citosol de la célula y clásicamente se divide en dos fases: la fase preparativa y la fase de beneficios o de rendimiento energético.

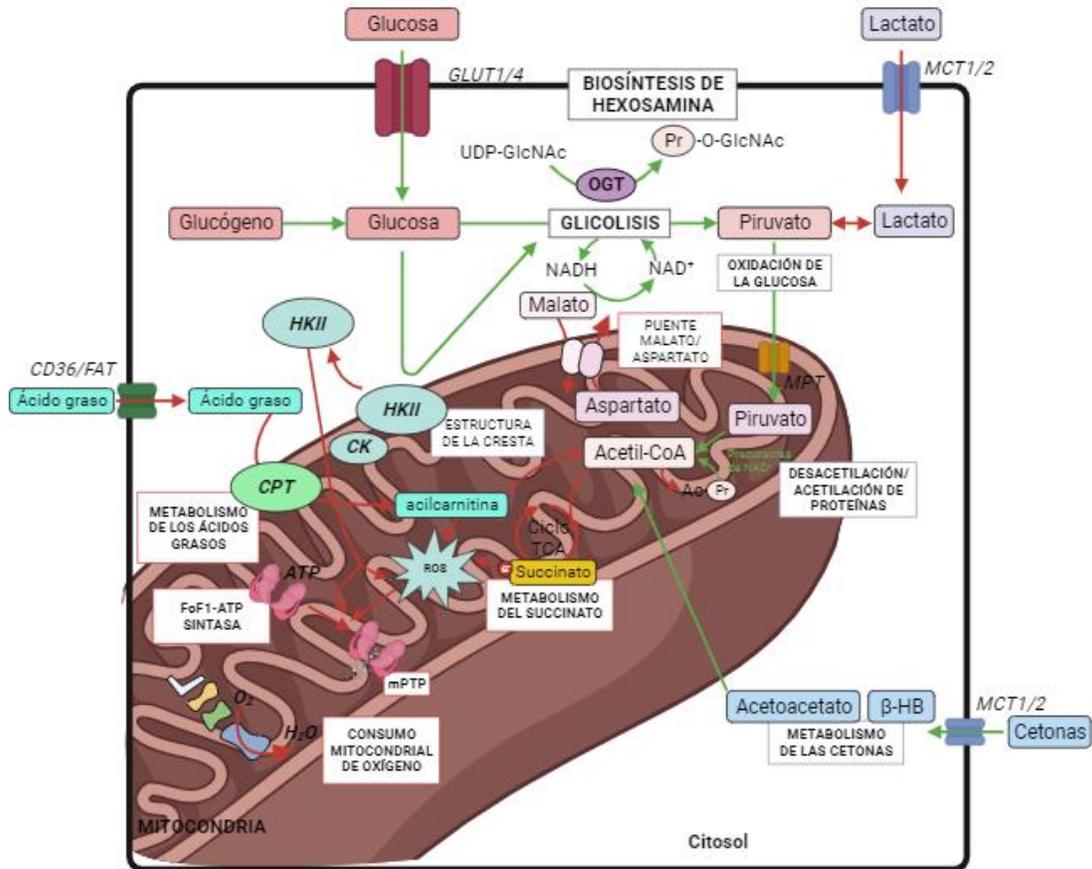
- A. **Fase preparativa:** En esta fase se da la transformación y escisión de la glucosa en dos triosas fosfato, el gliceraldehído-3-fosfato y la dihidroxiacetona fosfato. De igual manera, durante esta transformación se genera un gasto energético de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa.
- B. **Fase de beneficios o de rendimiento energético:** En esta fase se da la transformación de la molécula de gliceraldehído-3-fosfato en piruvato a partir de diferentes reacciones que liberaran energía. En esta fase, se obtienen cuatro moléculas de ATP y dos de NADH-H<sup>+</sup> por molécula de glucosa, obteniendo una ganancia neta de dos ATP y dos NADH+H<sup>+</sup> por molécula de glucosa. La energía obtenida a partir de este sustrato es utilizada posteriormente por la célula para desempeñar las funciones esenciales de la célula (Feduchi Canosa y otros, 2021).

**Metabolismo de los ácidos grasos libres.** En primer lugar, los ácidos grasos libres ingresan al cardiomiocito por difusión pasiva o por transporte mediado por proteínas a través del sarcolema, donde posteriormente son unidos a proteínas de unión a ácidos grasos (Feduchi Canosa y otros, 2021). Feduchi Canosa et ál. (2021) describe que una vez en la superficie de la

mitocondria, los ácidos grasos libres son transformados a Acil-CoA de cadena larga y transportados a la mitocondria a través de un sistema de lanzadera para posteriormente ingresar al proceso de  $\beta$ -oxidación que implica cuatro reacciones indispensables:

- A. **Deshidrogenación:** En esta etapa se produce una molécula con poder reductor,  $\text{FADH}_2$  y una molécula de enoil-CoA.
- B. **Hidratación:** En esta etapa la enoil-CoA se transforma en hidroxiacil-CoA.
- C. **Deshidrogenación:** Se produce cetoacil-CoA y en el proceso se reduce una molécula de  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .
- D. **Ruptura tiolica:** Se genera una molécula de acetil-CoA y un acil-CoA. El primero se incorpora en el ciclo de Krebs, mientras que el segundo acordado en dos carbonos inicia nuevamente la  $\beta$ -oxidación.

Finalmente, todos los productos originados en la  $\beta$ -oxidación son aprovechados en la mitocondria para rendir más energía.



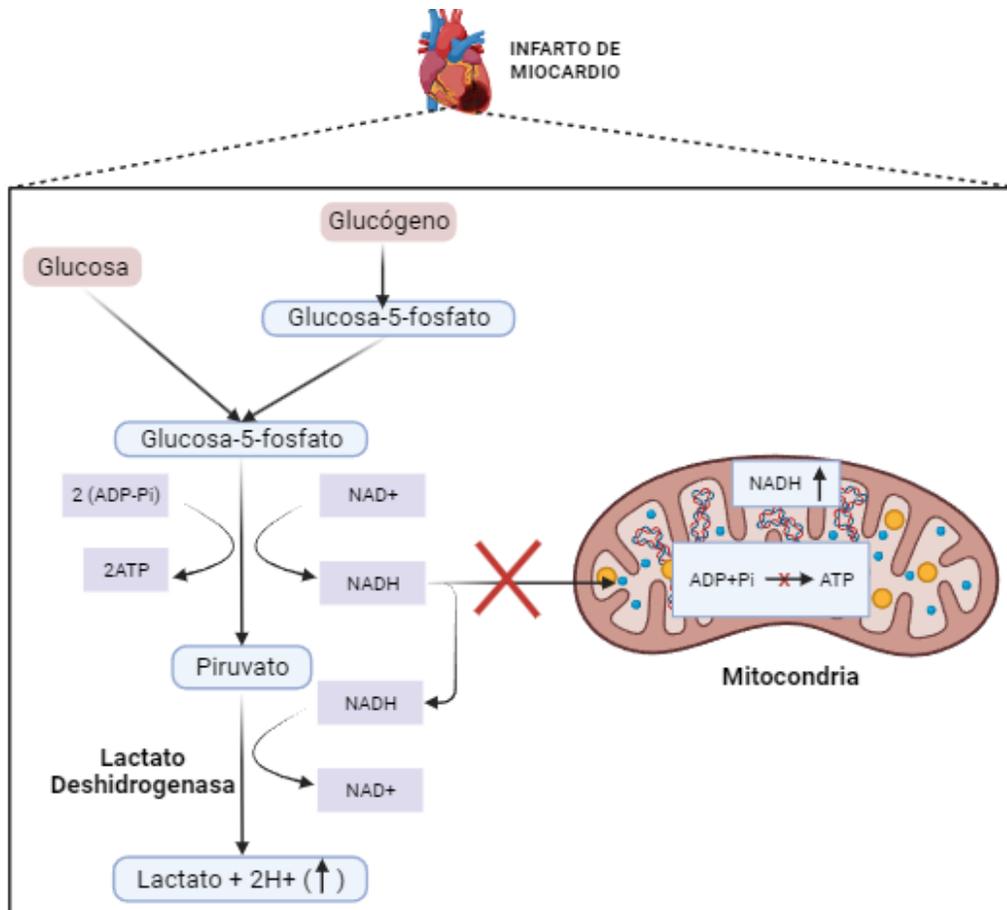
**Figura 16.** Metabolismo celular en un corazón sano. La figura resume las vías metabólicas involucradas en el metabolismo cardiaco. CK, creatina quinasa; CPT, carnitina palmitoiltransferasa, HKII, hexoquinasa II; MCT, transportador de monocarboxilato; MTP, transportador de piruvato mitocondrial; mPTP, poro de transición de permeabilidad mitocondrial (Zuurbier y otros, 2020).

**Metabolismo cardiaco involucrado en el IM.** Cuando el oxígeno es pobre, las células no pueden usar el mecanismo de la fosforilación oxidativa para generar ATP de manera eficiente. En consecuencia, la glucólisis será el mecanismo generador de ATP, produciendo 2 ATP netos por molécula de glucosa. Sin embargo, se requiere de  $\text{NAD}^+$  para permitir el sexto paso de la glucólisis porque el gliceraldehído fosfato deshidrogenasa usa  $\text{NAD}^+$  para convertir el gliceraldehído 3-

fosfato en D-1,3-bifosfoglicerato. Debido a la deficiencia de oxígeno, la molécula de  $\text{NAD}^+$  no se puede regenerar a través de la fosforilación oxidativa, por lo que la LDH será la encargada de generar  $\text{NAD}^+$  a partir de NADH para realizar la glucólisis (**glucólisis anaeróbica**) produciendo lactato como subproducto (**Fig. 17**) (Valvona y otros, 2015).

**Glucolisis anaerobia.** La glucólisis anaeróbica ayuda a satisfacer las necesidades energéticas a corto plazo en ausencia de oxígeno porque es 100 veces más rápido que la fosforilación oxidativa, aunque menos eficiente. Un corazón normal, en reposo, la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos proporciona alrededor de 60% al 90% de trifosfato de adenosina (ATP), mientras que el piruvato produce del 10% al 40% de ATP (Lazzeri y otros, 2015).

En general, la reacción química procede mediante la transferencia de un ion hidruro del NADH al piruvato en su carbono C2. El mecanismo molecular se basa en el primer paso de la unión del NADH a las enzimas. Una vez que el NADH se une, facilita la unión del lactato a través de la interacción entre el anillo de NADH y los residuos de LDH. La transferencia de un hidruro procede rápidamente en ambas direcciones, formando dos complejos terciarios; LDH,  $\text{NAD}^+$ -lactato y LDH-NADH-piruvato. Por lo tanto, el piruvato se disocia primero por la enzima y luego se libera  $\text{NAD}^+$ . La tasa de disociación de NADH y  $\text{NAD}^+$  es el paso limitante de esta reacción y la eventual conversión de piruvato en lactato que conduce a la regeneración de  $\text{NAD}^+$  se favorece termodinámicamente en la reacción (Farhana & Lappin, 2023).



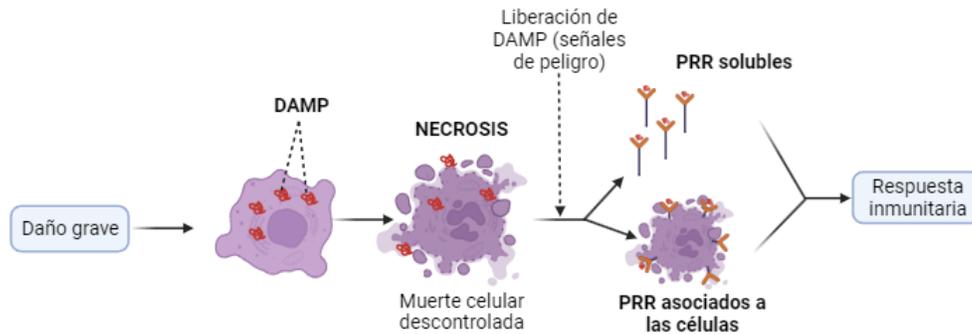
**Figura 17.** Metabolismo celular en el IM. La deficiencia de oxígeno determina la activación de la cadena respiratoria, por lo tanto, en las mitocondrias se acumula NADH y se deja de formar ATP por fosforilación oxidativa. La glucólisis anaerobia aporta poca energía en forma de ATP a la célula, con la consecuencia de la formación final de lactato y aumento de hidrogeniones. Autoría propia (creado con BioRender.com).

Por otro lado, el sistema inmunológico representa un papel indispensable en las respuestas a las lesiones que afectan a todos los órganos, incluido el corazón. El mecanismo general del sistema inmunitario en los tejidos sigue un patrón similar, independientemente de la causa de la lesión (Sattler & Kennedy-Lydon, 2017).

El corazón de los mamíferos adultos tiene poca capacidad de regeneración, por lo que la recuperación del IM depende de una secuencia organizada de eventos celulares que conducen a la formación de una cicatriz de colágeno. La reparación del IM se puede describir en tres fases superpuestas: fase inflamatoria, fase proliferativa y etapa de madurez (Frangogiannis, 2015).

**Aspectos básicos de la inmunología.** La inmunidad está conformada por dos bloques que trabajan en conjunto para mantener la integridad del cuerpo: la inmunidad innata o inespecífica y la inmunidad adaptativa o específica. La primera no tiene memoria inmunológica, pero sus mecanismos de defensa son más rápidos; por otro lado, la segunda tarda aproximadamente una semana en desarrollarse y es responsable de la memoria inmunológica (Regueiro González y otros, 2022).

El sistema inmunitario se caracteriza por ser un conjunto de células y moléculas que trabajan en conjunto para proteger al cuerpo ante agentes infecciosos, además de proporcionar un sistema de vigilancia para vigilar la integridad de los tejidos del huésped. La función esencial del sistema inmunitario es la de reconocer sustancias y organismos extraños y eliminarlos por medio de diferentes mecanismos celulares y moleculares. En este tipo de agresiones, las células y moléculas del sistema inmunitario innato se encargan de detectar la presencia de patrones moleculares, asociados a agentes infecciosos. Adicionalmente, se sabe que no solo la infección puede iniciar la respuesta inmunitaria, el daño tisular también puede hacerlo. En esta situación las moléculas que activan al sistema inmunitario se encuentran en el interior y se conocen como “señales de peligro” o patrones moleculares asociados con el peligro (DAMPs) (**Fig. 18**), las cuales son liberadas ante muerte celular, también conocida como necrosis, lo que da lugar a la liberación de componentes celulares que normalmente no salen de las células sanas (Delves y otros, Roitt Inmunología Fundamentos 12a edición, 2015).



**Figura 18.** Efectos de daño tisular en la respuesta inmunitaria. Los estímulos que conducen a necrosis causan daño celular grave, que conduce a la ruptura celular y a la liberación de DAMP intracelulares que atraen células del sistema inmunitario y favorecen a la inflamación (*Delves y otros, 2015*).

El sistema inmunitario utiliza un mecanismo de defensa para detectar infecciones y solicitar el envío de refuerzos a través de la sangre, a este mecanismo se le conoce como inflamación. Rojas-Espinosa define la inflamación como: “la respuesta vascular y exudativa de los tejidos del organismo ante una agresión, que tiene por función destruir, diluir y limitar el patógeno y a las células que esté pudiera haber dañado” (2017, p. 46).

Sin embargo, existen formas de inflamación que no se deben a una infección y que no necesariamente muestran signos de inflamación (bultos, decoloración, enrojecimiento y dolor). Los ejemplos incluyen la inflamación que resulta de un trauma físico y la inflamación que resulta que las células del sistema inmunitario reconozcan el peligro o las señales de advertencia (Rojas-Espinosa, 2017).

**Mecanismo de respuesta inflamatoria.** Chen et ál. (2018) describe que, aunque los diferentes procesos de la respuesta inflamatoria que existen dependen principalmente de la

naturaleza exacta del estímulo inicial y su ubicación en el cuerpo, todos comparten un mecanismo en común (**Fig. 19**):

- 1) Activación del receptor de reconocimiento de patrones**
- 2) Se activan las vías inflamatorias**
- 3) Se liberan marcadores inflamatorios**
- 4) Se reclutan células inflamatorias**

Finalmente se necesita de una resolución de la inflamación para evitar llegar a una inflamación crónica persistente.

**Activación del receptor de reconocimiento de patrones.** Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) expresados en células inmunes y no inmunes pueden ser activados por moléculas de microorganismos conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o bien al reconocer varias señales endógenas que se activan con el daño tisular o celular conocidas como patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs) y desencadenar una respuesta inflamatoria. Los DAMP son biomoléculas del huésped capaces de iniciar y mantener una respuesta inflamatoria no infecciosa (Chen y otros, 2018).

Las clases familiares de PRR incluyen receptores tipo toll (TLR), receptores de lectina (CLR), receptores de tipo 1 inducibles por ácido retinoico (RIG) (RLR) y los NOD (NLR). Los TLR son una familia de PRR de mamíferos altamente conservados que participan en la activación de la respuesta inflamatoria (Chen y otros, 2018). La respuesta que pueden desencadenar los diferentes receptores de reconocimiento de patrones son tres: la unión de moléculas de reconocimiento de patrones (humoral) solubles, como el complemento, la lectina de unión a la manosa, la proteína C reactiva o la lisozima, contra el agente infeccioso lo que da lugar a la muerte del agente a través de la destrucción de la pared celular microbiana; asociación con las células que

da lugar a la fagocitosis del microorganismo; y la interacción de los receptores de reconocimiento de patrones celulares que produce la activación de las diferentes vías de transducción de señales que termina en la liberación de proteínas mensajeras solubles tales como las citocinas y quimiocinas que se encargan de movilizar a los demás componentes del sistema inmunitario (Delves y otros, Roitt Inmunología Fundamentos 12a edición, 2015).

En el IM, las células cardíacas necróticas desencadenan una cascada inflamatoria para poder eliminar las células muertas, así como los restos del infarto. Después de la muerte celular, se liberan componentes intracelulares que se encargan de activar algunos mecanismos inmunitarios innatos para iniciar la respuesta inflamatoria. Los ligandos endógenos liberados posterior a la lesión (DAMP) son reconocidos por los receptores de superficie celular, en este caso por los receptores tipo Toll (TLR), como señales de alarma que posteriormente desencadenan la inflamación (Chen y otros, 2018).

**Activación de las vías inflamatorias.** Las vías inflamatorias influyen en la patogenia de muchas enfermedades crónicas e incluyen mediadores inflamatorios comunes y vías reguladoras. Los estímulos inflamatorios activan las vías de señalización intracelular, que luego desencadenan la producción de mediadores inflamatorios. Los estímulos inflamatorios primarios, incluidos los productos microbianos y las citocinas como IL-1 $\beta$ , la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Éstos median la inflamación a través de interacciones con receptores como: TLR, receptor de IL-1 (IL-1R), receptor de IL-6 (IL-6R) y receptor de TNF (TNFR). La activación del receptor desencadena importantes vías de señalización intracelular, incluida la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), el factor nuclear kappa-B (NF-kB) y la transcripción de vías de activación y señalización (STAT) y Janus quinasa (JAK).

**Vía NF-kB:** Esta vía es la encargada de regular la producción de citocinas proinflamatorias y reclutar células inflamatorias que ayudaran en la respuesta inflamatoria.

**Vía MAPK:** Son una familia de proteínas quinasas de serina/treonina que regula las respuestas celulares a una variedad de estímulos, incluido el estrés osmótico, los mitógenos, el choque térmico y las citoquinas inflamatorias (como IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6), que regulan proliferación, diferenciando supervivencia celular y apoptosis.

**Vía JAK-STAT:** Esta vía involucra varias citocinas, factores de crecimiento, interferones y moléculas relacionadas (leptina y la hormona de crecimiento). Es un mecanismo de señalización mediante el cual los factores extracelulares pueden controlar la expresión génica (Chen y otros, 2018).

Cheng et ál. (2023) describe que la activación de la vía NF-kB es importante en los procesos patológicos de la mayoría de las ECV como la hipertensión, aterosclerosis y manifestaciones relacionadas tales como el IM y la isquemia miocárdica. Posterior a la activación de esta vía, se producen citocinas inflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión a partir de células inmunitarias innatas y adaptativas, tales como los macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células T y células B.

**Marcadores inflamatorios.** Los estímulos activan células inflamatorias como macrófagos y adipocitos e inducen la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ; así como proteínas y enzimas inflamatorias. Estas moléculas tienen el potencial de ser utilizadas como biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y decisiones terapéuticas (Chen y otros, 2018).

Las proteínas sanguíneas inflamatorias, incluida la proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina, el amiloide A sérico, el fibrinógeno y la glicoproteína ácida alfa 1, ayudan a restaurar

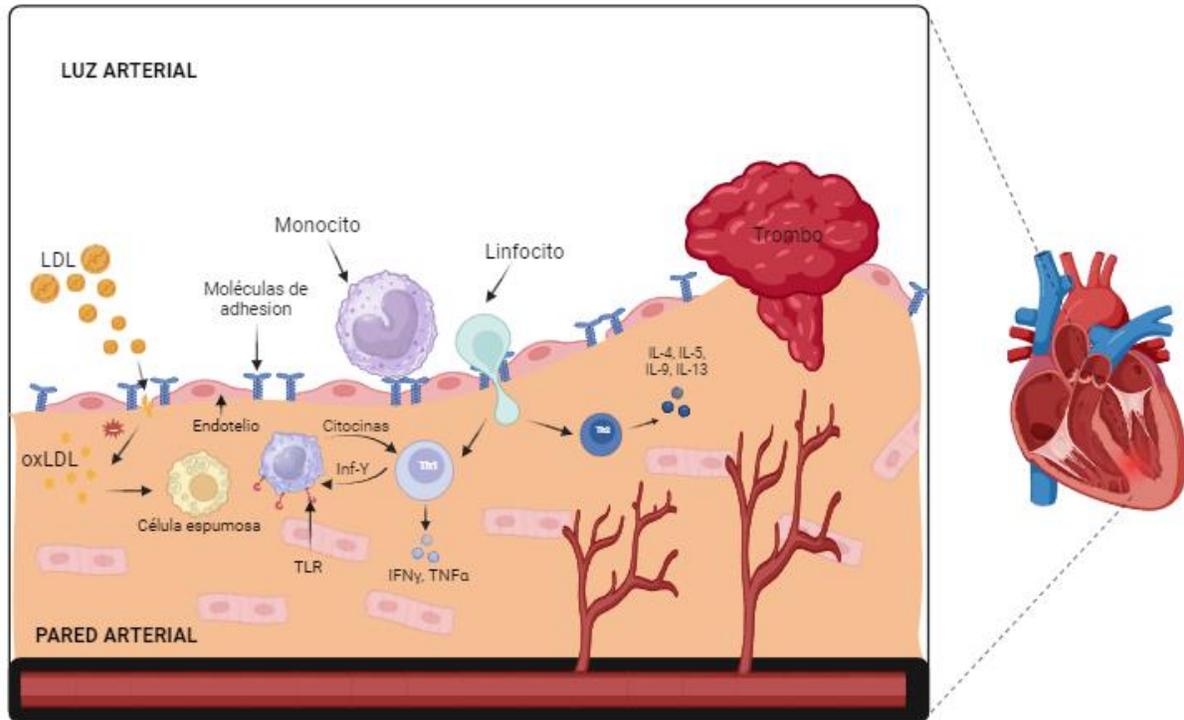
la homeostasis y a reducir el crecimiento microbiano independientemente de los factores, estrés o infecciones (Chen y otros, 2018).

Los sistemas de defensa antioxidante, incluidas las enzimas antioxidantes, afectan el estrés oxidativo, lo que puede inducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), malondialdehído (MDA), 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) e isoprostanos. Todos los cuales pueden activar múltiples factores de transcripción incluyendo NF- $\kappa$ B, la proteína activadora 1 (AP-1), p53 y STAT (Chen y otros, 2018).

Durante el IM, las quimiocinas reclutan leucocitos inflamatorios para el infarto y las citocinas promueven la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. Además, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e IL-10 promueven la reparación cardíaca al suprimir la inflamación, mejorar la modulación fenotípica de los miofibroblastos y promover el depósito de matriz extracelular (Chen y otros, 2018).

**Células inflamatorias.** En los sitios de daño tisular, las células epiteliales y endoteliales dañadas liberan factores que desencadenan la cascada inflamatoria, así como quimiocinas y factores de crecimiento que atraen neutrófilos y monocitos. Las primeras células que se sienten atraídas por el sitio de la lesión son los neutrófilos, seguidos de los monocitos, los linfocitos (células NK, células T y células B) y los mastocitos (Chen y otros, 2018).

**Resolución de la inflamación.** Después del proceso inflamatorio, se debe suprimir la respuesta inflamatoria para poder evitar la progresión de la inflamación aguda a la crónica persistente. La resolución de la inflamación puede incluir una reducción de la infiltración tisular por neutrófilos y la apoptosis de los neutrófilos agotados, la regulación de quimiocinas y citocinas, la conversión de macrófagos de células activadas clásicamente a células activadas alternativamente y el inicio de la cicatrización (Chen y otros, 2018).



**Figura 19.** Respuesta inflamatoria asociada al IM. Autoría propia (creado con BioRender.com).

La **Fig. 19** muestra el mecanismo clave implicados en la progresión de la aterosclerosis que conduce al IM. Inicialmente, las LDL ingresan al espacio subendotelial, donde se oxidan a oxLDL bajo el efecto de ROS lo que da lugar a la activación del endotelio que conduce a la aparición de monocitos y linfocitos. Las primeras captan oxLDL y se convierten en células espumosas, mientras que las segundas se diferencian en células Th1 o Th2. Estos eventos favorecen la aparición de TNF- $\alpha$ , interferones y citocinas proinflamatorias.

#### 2.3.4. Síntomas y diagnóstico

**Síntomas.** La isquemia miocárdica, consecuencia de la aterosclerosis que posteriormente puede derivar en un infarto, se manifiesta generalmente por dolor torácico, dolor en las extremidades superiores, dolor mandibular o malestar abdominal superior con el esfuerzo o en reposo (Ojha y

otros, 2022). Algunos otros síntomas que pueden ocurrir son disnea o fatiga, sudoración, náuseas, dolor abdominal, síncope y palpitaciones o manifestaciones más dramáticas (Ojha y otros, 2022).

Ferry et ál. (2019) evaluaron la aparición de síntomas en hombres y mujeres diagnosticados con IM. El dolor torácico fue el síntoma más informado por el 92% de las mujeres y el 91% de los hombres. Además, las mujeres eran más propensas que los hombres a informar palpitaciones y tenían más probabilidades de informar que su dolor se irradiaba hacia el hombro izquierdo, la espalda, el cuello o la mandíbula.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de un IM generalmente implica la evaluación de los síntomas clínicos, la evaluación electrocardiográfica y la medición de biomarcadores cardíacos circulantes.

Un procedimiento de diagnóstico importante es la rápida adquisición e interpretación de un electrocardiograma (ECG). Por lo tanto, el ECG sigue siendo actualmente uno de los métodos de diagnóstico realizados a los pacientes para detectar un infarto. Debido a que los cambios en el ECG durante el IM pueden cambiar, deben reconocerse e interpretarse dentro de los 10 minutos posteriores a la presentación del paciente y adquirirse e inviertalos de 15 a 30 minutos (Reddy y otros, 2015).

Por otro lado, la medición de biomarcadores cardíacos circulantes también representa una parte importante para el diagnóstico de IM. Aydin, S. (2019) revela que un marcador ideal debe tener las siguientes características:

- Susceptible a detección de afección cardíaca leve.
- Específico para el musculo cardiaco.
- Debe proporcionar información sobre la gravedad del infarto y el pronóstico de la enfermedad.
- Útil para el diagnóstico temprano y tardío.

- Fácil de medir, rápido, económico y cuantitativo.
- Debe tener y ser estable en condiciones de almacenamiento a largo plazo.

Una persona puede prevenir un ataque cardíaco conociendo sus factores de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias y tomando medidas tempranas para reducir ese riesgo. En este caso, para prevenir un infarto, sería más práctico evitar los factores de riesgo modificables, así como controlar el contenido de grasas, colesterol y sal en la dieta, controlar el tabaquismo, la nicotina, el alcohol, las drogas, la presión arterial, perder peso todos los días, reducir la ansiedad y el estrés (Lu y otros, 2015).

## **2.4. Biomarcadores**

Los biomarcadores circulantes de IM se pueden dividir en tres categorías:

1. Los biomarcadores que se originan a partir de tejidos miocárdicos dañados y se liberaron a la circulación sanguínea (por ejemplo, la LDH, la creatinina quinasa y troponina cardíaca).
2. Los biomarcadores con niveles aumentados en la circulación sanguínea debido a reacciones de los sistemas después de los eventos de IM (por ejemplo, ILs, factor de crecimiento similar a la insulina 1 y factor de crecimiento vascular endotelial).
3. Los biomarcadores con niveles séricos anormales antes de la ocurrencia del evento IM (por ejemplo, la glucosa, el aspartato aminotransferasa, y RNA).

(Wu y otros, 2021)

### **2.4.1. Lactato deshidrogenasa (LDH)**

La LDH se considera una enzima importante en la vía metabólica anaeróbica. Es una enzima que afecta la vía metabólica de la glucólisis anaeróbica con el lactato como producto final a partir de

la glucosa. Si el suministro de oxígeno es insuficiente, la formación de lactato en el metabolismo de la glucosa es fundamental (Gupta, 2022).

**Ubicación.** Es una enzima citoplasmática que se encuentra en casi todos los tejidos; especialmente el corazón, hígado, riñón y en el músculo esquelético; además los glóbulos rojos también tienen concentraciones moderadas de esta enzima (Crispin, 2018).

Farhana y Lappin (2023) describen que la LDH tiene cinco formas isoméricas unidas en tetrámeros de dos tipos de subunidades: en el músculo (M) y corazón (H). Las isoformas, denominadas isoenzimas, conforman desde la LDH-1 la LDH-5, y cada una tiene una expresión diferente en cada tejido. Esta expresión diferencial subyace a su importancia como marcador de diagnóstico clínico:

- La isoenzima LDH-1 está formada por cuatro subunidades cardíacas (4H) y es la principal isoenzima del tejido cardíaco.
- La isoenzima LDH-2 consta de tres subunidades cardíacas y una subunidad muscular (3H1M) y es la isoenzima principal del sistema reticuloendotelial y de los glóbulos rojos.
- La isoenzima LDH-3 consta de dos subunidades cardíacas y dos subunidades musculares (2H2M) y es la isoenzima principal en los pulmones.
- La isoenzima LDH-4 consta de una subunidad cardíaca y tres subunidades musculares (1H3M) y es la isoenzima principal del riñón.
- La isoenzima LDH-5 consta de cuatro subunidades musculares (4M) y se expresa predominantemente en el hígado y el músculo esquelético.

Estas cinco isoformas son responsables de catalizar la misma reacción global; sin embargo, difieren en su afinidad por la concentración inhibitoria del sustrato, el punto isoeléctrico y la movilidad electroforética (Farhana & Lappin, 2023).

**Importancia clínica.** La cuantificación de la actividad de la LDH es de gran importancia clínica ya que la concentración de isoenzimas LDH en suero refleja patologías tisulares específicas. Esto significa que esta enzima sirve como indicador general de enfermedades agudas y crónicas (Farhana & Lappin, 2023). De acuerdo con el artículo de Rihab Akasha y colaboradores, se encontró que el valor sérico de LDH total, en pacientes con IAM, se encuentran elevados entre 12 y 18 horas recién presentados los síntomas. Después se alcanza su máximo entre 48 y 72 horas y sus niveles vuelven a situarse por debajo del límite superior de referencia al cabo de 6 a 10 días (Akasha y otros, 2015).

Después de un daño tisular, las células liberan LDH en el torrente sanguíneo. La LDH sérica elevada, debido a la destrucción de órganos, ocurre como resultado de una muerte celular extensa que conduce a la pérdida de citoplasma. El IAM, anemia, embolia pulmonar, hepatitis, insuficiencia renal son algunas de las enfermedades que pueden llegar a causar este daño tisular (Farhana & Lappin, 2023). Por otro lado, una disminución de los niveles de LDH durante el tratamiento indica un mejor pronóstico y/o una buena respuesta al tratamiento en condiciones como el IAM o la lesión hepática (Farhana & Lappin, 2023).

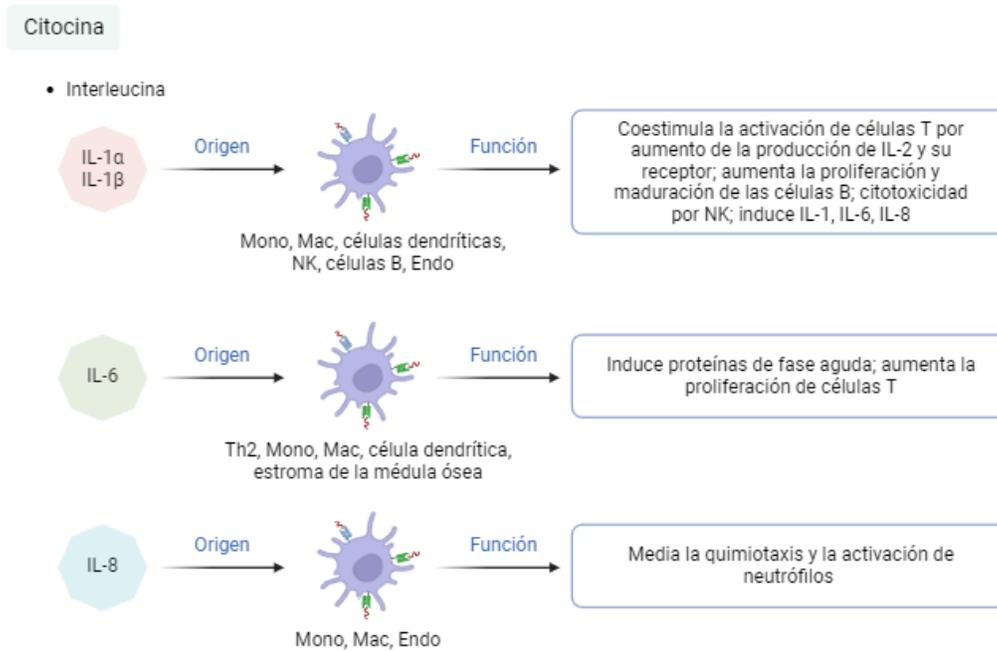
#### **2.4.2. Citocinas proinflamatorias**

Las citocinas son compuestos de señalización de proteínas que son esenciales para las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Estas proteínas son responsables de mediar una amplia cascada de respuestas celulares, como la migración celular, la replicación del ADN, la renovación celular y la proliferación de inmunocitos (Corbett, 2020).

Las principales citocinas proinflamatorias son las IL-1, IL-6 e IL-8, TNF- $\alpha$  y los interferones (Montoya Ruiz y otros, 2013).

**ILs.** Son un tipo de citocinas que realizan funciones como la modulación del crecimiento, la diferenciación y la activación de respuestas inflamatorias e inmunitarias (**Fig. 20**) (Justiz Vaillant & Quirie, 2022).

- A. **IL-1:** Hay dos formas de IL-1, IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Generalmente, macrófagos, linfocitos granulados grandes, linfocitos B, endotelio, fibroblastos y astrocitos son los encargados de liberar IL-1. Los principales objetivos de estas ILs son los linfocitos T, los linfocitos B, los macrófagos, las células endoteliales y tisulares. Además, la IL-1 genera la activación de los linfocitos, la estimulación de los macrófagos y el aumento de la adhesión leucocitaria/endotelial (Justiz Vaillant & Quirie, 2022). La IL-1  $\beta$  se encarga de la proliferación, apoptosis y diferenciación (Chen y otros, 2018).
- B. **IL-6:** Generalmente, linfocitos T y B, fibroblastos y macrófagos son los encargados de liberar IL-6. Los principales objetivos de esta IL son los linfocitos B y los hepatocitos. Además, sus principales efectos incluyen la diferenciación de celular B, la estimulación de proteínas de fase aguda y producción de citoquinas (Justiz Vaillant & Quirie, 2022).
- C. **IL-8:** Generalmente monocitos y fibroblastos se encargan de liberar IL-8. Sus principales dianas son los neutrófilos, basófilos, mastocitos, macrófagos y queratinocitos. Esta IL provoca la quimiotaxis de los neutrófilos, la angiogénesis, la liberación de superóxido y la liberación de gránulos (Justiz Vaillant & Quirie, 2022).



**Figura 20.** Función general de las ILs proinflamatorias. Origen y función de las ILs proinflamatorias. Endo, endotelio; IL, interleucina; Mac, macrófago; Mono, monocito, NK, natular killer (*Delves y otros, 2015*). Esquema de autoría propia (creado con BioRender.com).

### 3. HIPÓTESIS

La actividad de la LDH en suero aumenta después de una lesión del tejido miocárdico, por lo que podría fungir como biomarcador de inflamación en ratas Wistar hembra infartadas.

### 4. OBJETIVOS

#### 4.1. Objetivo general

Determinar los niveles de actividad de LDH en suero de rata Wistar hembra con IM bajo tratamiento farmacológico y no farmacológico, mediante un kit de ELISA, para evaluar si esta enzima funge como biomarcador de daño tisular y como alternativa al kit de cuantificación de ILs proinflamatorias.

## 4.2. Objetivos específicos

- Entrenar a un grupo experimental de ratas Wistar hembra en un ejercicio aerobio mediante nado forzado por 30 min diarios durante 6 semanas.
- Administrar a un grupo experimental de ratas Wistar hembra con valsartán a una dosis de 1.14 mg/kg/día durante 6 semanas.
- Inducir infarto miocárdico a tres grupos experimentales de ratas Wistar hembra mediante la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda y permitir la evolución del infarto por 6 semanas.
- Obtener muestra de suero de todos los grupos experimentales y cuantificar la actividad de la LDH por método colorimétrico.
- Justificar la ventaja de la cuantificación de la actividad LDH por kit de ELISA contra un kit de citometría de flujo para la cuantificación de ILs proinflamatorias.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. Material

#### *Reactivos biológicos*

Durante la etapa experimental se emplean 12 ratas hembra de la cepa Wistar, proporcionadas por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, campo 1. Los animales se alojan en la misma entidad en jaulas de animal de laboratorio de policarbonato transparente bajo condiciones controladas de luz/oscuridad y temperatura ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ), con acceso a agua purificada y alimento *ad libitum*. Todos los animales se manejan de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio y la NOM-062-ZOO-1999. Las manipulaciones experimentales se llevan a cabo entre las 9:00 y 13:00 h del día. Los animales se organizan en 4 grupos de 3 ratas cada uno en jaulas separadas (1 jaula para cada lote), como se muestra en la tabla a continuación:

**Tabla 2.** Distribución y organización de los cuatro grupos experimentales.

<b>Lote</b>	<b>Grupo</b>	<b>Tratamiento</b>
1	S	Simulación de cirugía (Sham)
2	EOC	Ejercicio nado forzado + oclusión
3	V	Tratamiento valsartán + oclusión
4	OC	Oclusión sin tratamiento

Cada reactivo biológico empleado en cada lote se marcó con marcador negro indeleble de la siguiente manera para su identificación:

**Tabla 3.** Marcado de modelo biológico rata Wistar hembra.

<b>Lote #</b>		
		
<b>Rata 1</b>	<b>Rata 2</b>	<b>Rata 3</b>

### ***Soluciones y reactivos***

Durante la experimentación se emplean como soluciones y reactivos: Germisin Iodopovidona, dosis de Valsartán, éter etílico, alcohol etílico (70%), tramadol 70 mg/kg, reactivos provistos por el kit de ELISA (reactivo A: Viales conteniendo NADH y reactivo B: Solución de buffer Tris, pH 7.2 conteniendo piruvato y cloruro de sodio).

***Material de laboratorio y consumibles***

Durante la experimentación se emplea material de laboratorio y consumibles proporcionado por la sección de Bioquímica y Farmacología Humana, material mostrado en la tabla a continuación:

**Tabla 4.** Materiales de laboratorio y consumibles empleados para la experimentación.

<b>Material de laboratorio y consumibles</b>	
Desecador (acondicionado para anestesia)	Tubos Eppendorf con tapa adherida
Algodones	Pañuelos pequeños
Tijeras quirúrgicas	Pinzas de hemostasia
Micropipetas (10-100 $\mu$ l)	Puntas para micropipeta
Micropipetas (5-50 $\mu$ l)	Microfibra
Tubos de centrifuga con tapa de rosca	Bomba de agua con manguera
Tina de vidrio (60x80x60cm)	Resistencia eléctrica
Jaula de animal de laboratorio de policarbonato transparente	Frasco de vidrio ámbar de boca ancha con tapa de rosca
Colador pequeño	Cronómetro
Termómetro	Bebedores para ratas
Secadora eléctrica	Propipeta
Pipeta serológica de 5 mL	Celdas de cuarzo
Jeringas de insulina de 1 mL	Tubo de vidrio
Hilo Nylon 5-0	

***Kit de Elisa para determinar la actividad LDH***

Se empleó el Método UV optimizado (SFBC) para la determinación de la actividad LDH en suero, para ello se empleó el kit LDH-P UV AA líquida con las siguientes características:

**Tabla 5.** Información adicional del kit de ELISA empleado para la determinación de la actividad LDH.

<b>Analito</b>	<b>Marca</b>	<b>Número catálogo</b>	<b>Línea</b>	<b>Presentación</b>
Lactato Deshidrogenasa	Wiener lab	1521304	AA	<b>Reactivo A:</b> 4 x 20 ml <b>Reactivo B:</b> 1 x 20 ml

El kit de ELISA antes referido cuenta con dos reactivos provistos:

**Tabla 6.** Contenido de los reactivos provistos por el kit de ELISA para la actividad LDH.

<b>Reactivos provistos</b>
<b>A. Reactivo A:</b> Viales conteniendo NADH
<b>B. Reactivo B:</b> Solución de buffer Tris, pH 7,2 conteniendo piruvato y cloruro de sodio

El contenido final de cada componente en ambos reactivos se muestra en la tabla a continuación:

**Tabla 7.** Concentración de los componentes de los reactivos provistos por el kit de ELISA para la actividad LDH.

<b>Componente</b>	<b>Concentración</b>
Tris	80 mM, pH 7,2
Piruvato	1,6 mmol/l
NADH	0,2 mmol/l
CINa	200 mmol/l

### ***Equipos***

Los equipos utilizados durante la experimentación fueron proporcionados por la sección de Bioquímica y Farmacología Humana, material mostrado en la tabla a continuación:

**Tabla 8.** Equipos empleados para la experimentación.

<b>Equipos</b>
Espectrofotómetro (marca Cole Parmer 2800 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER)
Balanza analítica (marca Sartorius)
Vortex (marca IKA)
Microplaca con calentamiento
Centrifuga

## 5.2. Preparación de soluciones

### *Dosis de valsartán*

Se pesan 0.003 g de valsartán en un frasco de vidrio ámbar con boca ancha y tapa de rosca en Balanza analítica, se disuelve en 1 mL de etanol 70% con micropipeta de 1 mL. Se coloca en refrigeración hasta su uso.

## 5.3. Preparación de kit

Para la determinación de la actividad LDH se emplea el Método UV optimizado (SFBC) en suero. Se reconstituye el reactivo A agregando el volumen correspondiente con pipeta serológica de 5 mL, manteniendo porción de 4 partes de reactivo A más una parte de reactivo B, se agita suavemente por inversión hasta disolución completa y se fecha. El reactivo A reconstituido se usa al momento y en caso de ser necesario se almacena a las condiciones indicadas:

**Tabla 9.** Condiciones de almacenamiento para los reactivos provistos por el kit de ELISA para la actividad LDH.

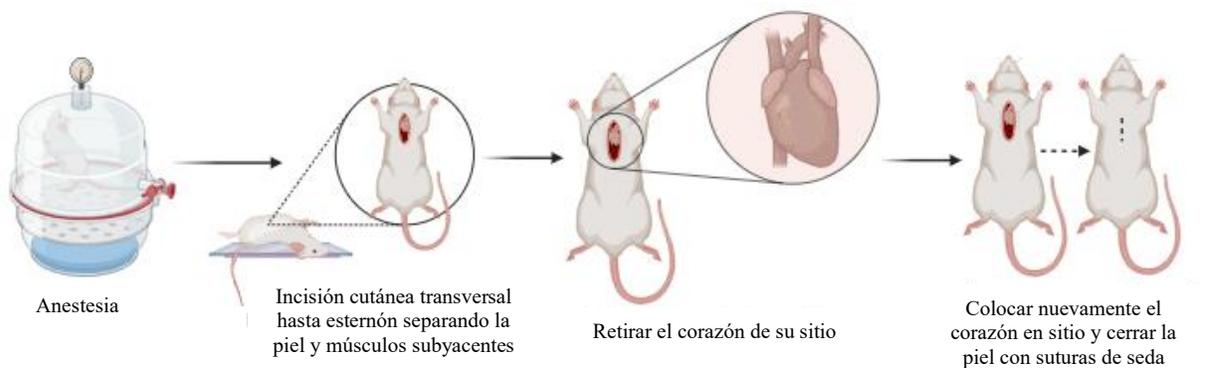
<b>Estabilidad</b>
<b>A. Reactivos Provistos:</b> Estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja
<b>B. Reactivo A reconstituido:</b> Estable 21 días en refrigerador (2-10°C) o 3 días a temperatura ambiente a partir del momento de su reconstitución

## 5.4. Metodología para la experimentación

### 5.4.1. Simulación de cirugía

Para iniciar la técnica se debe colocar al animal dentro de un desecador con un algodón con éter que simule una cámara de anestesia. Se asegura de que el animal alcance su plano adecuado de anestesia cuando éste se sujeta por la cola y no genera algún movimiento. Se coloca al animal en posición supina, teniendo en cuenta de que la extremidad trasera izquierda cruce la extremidad trasera derecha.

Se aplican técnicas asépticas consistentes durante la cirugía, primero eliminando el pelaje sobre el sitio quirúrgico y segundo la desinfección de este sitio, aplicando Germisin Iodopovidona. Se realiza una pequeña incisión cutánea transversal hasta el esternón con tijeras quirúrgicas, y se separa la piel y los músculos subyacentes. Se genera hemostasia con pinzas de hemostasia. Se retira el corazón y nuevamente se vuelve a colocar en su sitio. Se retira el separador de heridas y se cierra la piel con suturas con hilo de nylon 5-0. Se coloca nuevamente Germisin Iodopovidona y se proporciona analgesia postoperatoria (tramadol 70 mg/kg).



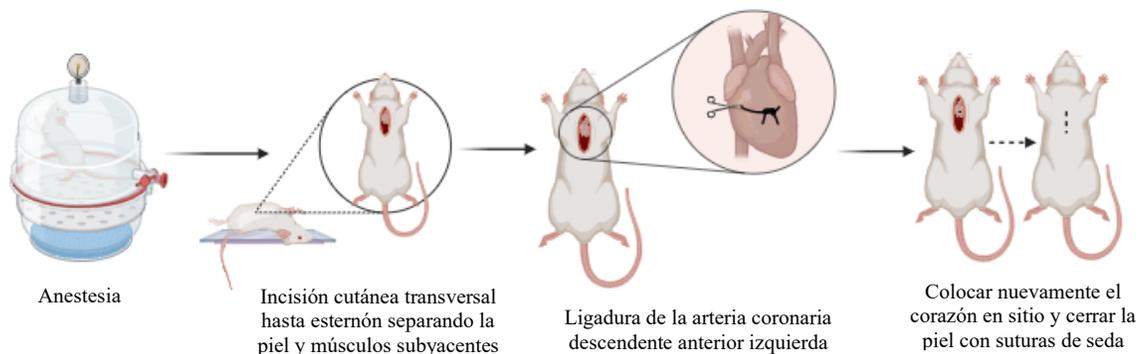
**Figura 21.** Descripción visual de la metodología empleada para la simulación de cirugía.

### 5.4.2. Inducción de IM

La inducción del IM se realiza por oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda a los grupos correspondientes. Se debe tomar en cuenta una duración de 2 minutos para la cirugía.

Para iniciar la técnica se debe colocar al animal dentro de un desecador con un algodón con éter que simule una cámara de anestesia. Se asegura de que el animal alcance su plano adecuado de anestesia cuando éste se sujeta por la cola y no genera algún movimiento. Se coloca al animal en posición supina, teniendo en cuenta de que la extremidad trasera izquierda cruce la extremidad trasera derecha para obtener una mejor vista del ventrículo izquierdo durante la cirugía.

Se aplican técnicas asépticas consistentes durante la cirugía, primero eliminando el pelaje sobre el sitio quirúrgico y segundo la desinfección de este sitio, aplicando Germisin Iodopovidona. Se realiza una pequeña incisión cutánea transversal hasta el esternón con tijeras quirúrgicas, y se separa la piel y los músculos subyacentes. Se genera hemostasia con pinzas de hemostasia. Se retira el corazón y se realiza una ligadura de la arteria coronaria DAI con una sola ligadura con hilo de nylon 5-0 aproximadamente 1 mm por debajo de la punta de la aurícula izquierda. Se retira el separador de heridas y se cierra la piel con suturas con hilo de nylon 5-0. Se coloca nuevamente Germisin Iodopovidona y se proporciona analgesia postoperatoria (tramadol 70 mg/kg).



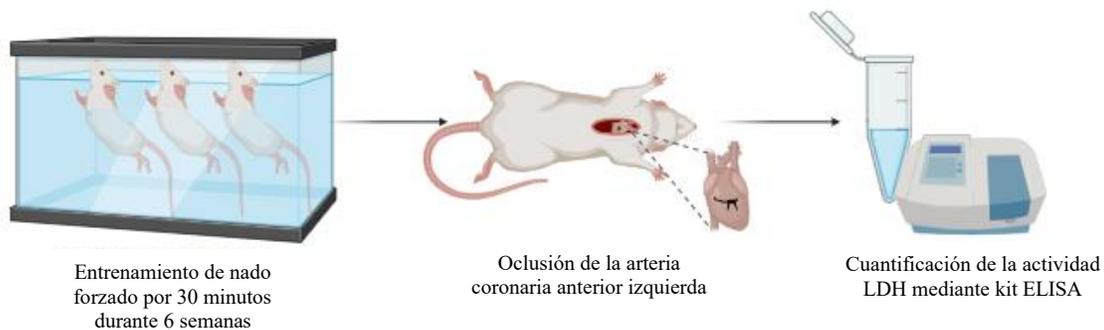
**Figura 22.** Descripción visual de la metodología empleada para la inducción del IM por oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda.

### 5.4.3. Tratamiento no farmacológico

Para el grupo EOC, se acondiciona a 3 ratas al modelo de nado forzado en una tina de vidrio (60x80x60cm) con agua de grifo a 26-27°C durante una semana aumentando el tiempo de nado 10 minutos cada día hasta llegar a los 30 minutos; posteriormente se ejercita al mismo grupo mediante el nado forzado durante 30 minutos diarios durante 6 semanas. La metodología fue la siguiente:

Se llena la tina con agua hasta algunos centímetros por debajo del borde superior y se coloca la resistencia eléctrica. Tras 1 hora transcurrida, se comienza a medir de manera constante la temperatura para que esta oscile entre los 26-27°C. Una vez que la temperatura se encuentre en el rango antes mencionado, se toman 3 ratas Wistar hembra del lote asignado y se colocan una por una dentro de la tina. Transcurrido el tiempo designado para el nado forzado se retiran las 3 ratas Wistar hembra de la tina y se secan.

Posteriormente se realiza la inducción de IM por oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda.



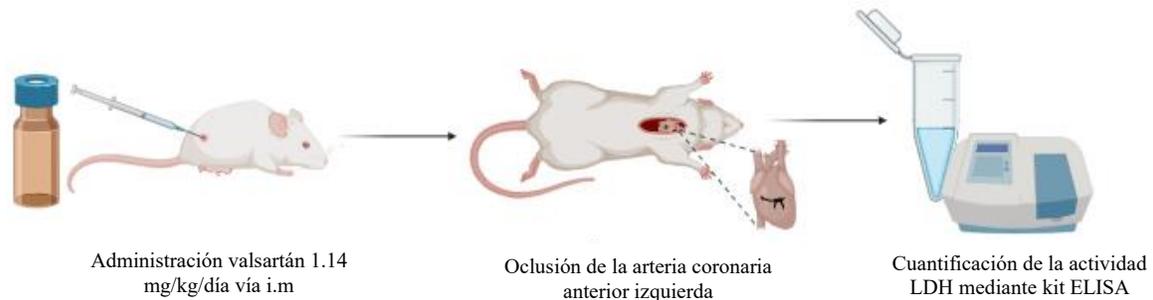
**Figura 23.** Descripción visual del modelo de nado forzado como tratamiento no farmacológico.

### 5.4.4. Tratamiento farmacológico

Para el grupo V se administra valsartán a 3 ratas diariamente durante 6 semanas, de manera i.m. a una dosis de 1.14 mg/kg. Para ello, se coloca al animal en una superficie plana y colocándole un

pañuelo encima de él para impedir la vista y por lo tanto el movimiento, se sujeta la extremidad inferior izquierda y se introduce la aguja en la parte externa de la pata trasera del animal, introduciendo la aguja en ángulo de 15-30°.

Posteriormente se realiza la inducción de IM por oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda.



**Figura 24.** Descripción visual de la administración de valsartán por vía i.m. como tratamiento farmacológico.

#### 5.4.5. Determinación de la actividad LDH por kit ELISA

**Recolección de suero:** Al finalizar los tratamientos para cada grupo se procede a la eutanasia de los animales para poder obtener la cantidad de sangre necesaria por exanguinación. El procedimiento antes mencionado se realiza de la siguiente manera:

Para iniciar la técnica se debe colocar al animal dentro de un desecador con un algodón con éter que simule una cámara de anestesia. Se asegura de que el animal alcance su plano adecuado de anestesia cuando éste se sujeta por la cola y no genera algún movimiento. Se coloca sobre una superficie plana boca arriba, con las extremidades sujetas a la superficie; se frota el abdomen con alcohol al 70% y se abre mediante una incisión longitudinal en la línea media de unos 2 cm de longitud. Se aparta la piel y los músculos subyacentes. Se utiliza una jeringa y un tubo de vidrio. La aguja se introduce con cuidado en el ventrículo cardíaco izquierdo. Hasta que

cesa el flujo de sangre (aproximadamente un minuto), la rata suele haber muerto por desangramiento.

Luego de la obtención de la sangre, ésta se coloca en un tubo de vidrio para que coagule, las muestras son centrifugadas a 3500 rpm por 15 minutos separando el suero del paquete globular para su posterior análisis.

**Determinación de la actividad LDH:** Se emplea el Método UV optimizado (SFBC) en suero. Durante la experimentación se mantienen condiciones de reacción mostradas en la tabla a continuación:

**Tabla 10.** Condiciones empleadas durante la determinación de la actividad LDH.

<b>Condiciones de Reacción</b>
Disminución de la absorbancia
Longitud de onda: 340 nm (Hg 334 ó 366)
Temperatura de reacción: 37°C
Tiempo de reacción: 3 minutos y 30 segundos

Para el procedimiento durante la determinación de la actividad LDH se utiliza un procedimiento de microtécnica a 30-37°C.

1. Se emplean 2 mL de reactivo A reconstituido, se preincuba unos minutos, se colocan 40 µL de la muestra y se mezcla inmediatamente con ayuda de un Vórtex.
2. Se esperan 30 segundos y se leen las absorbancias iniciales y luego a los 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura a 340 nm en Espectrofotómetro.

Para la determinación de la actividad LDH se realizaron las evaluaciones por duplicado.

Posterior a la determinación de la actividad LDH por el Método UV optimizado (SFBC) en suero; se determina la diferencia promedio de absorbancia/min ( $\Delta A/\text{min}$ ), restando cada lectura de la anterior y promediando los valores.

Seguido se obtiene el cálculo de LDH por medio de la siguiente fórmula:

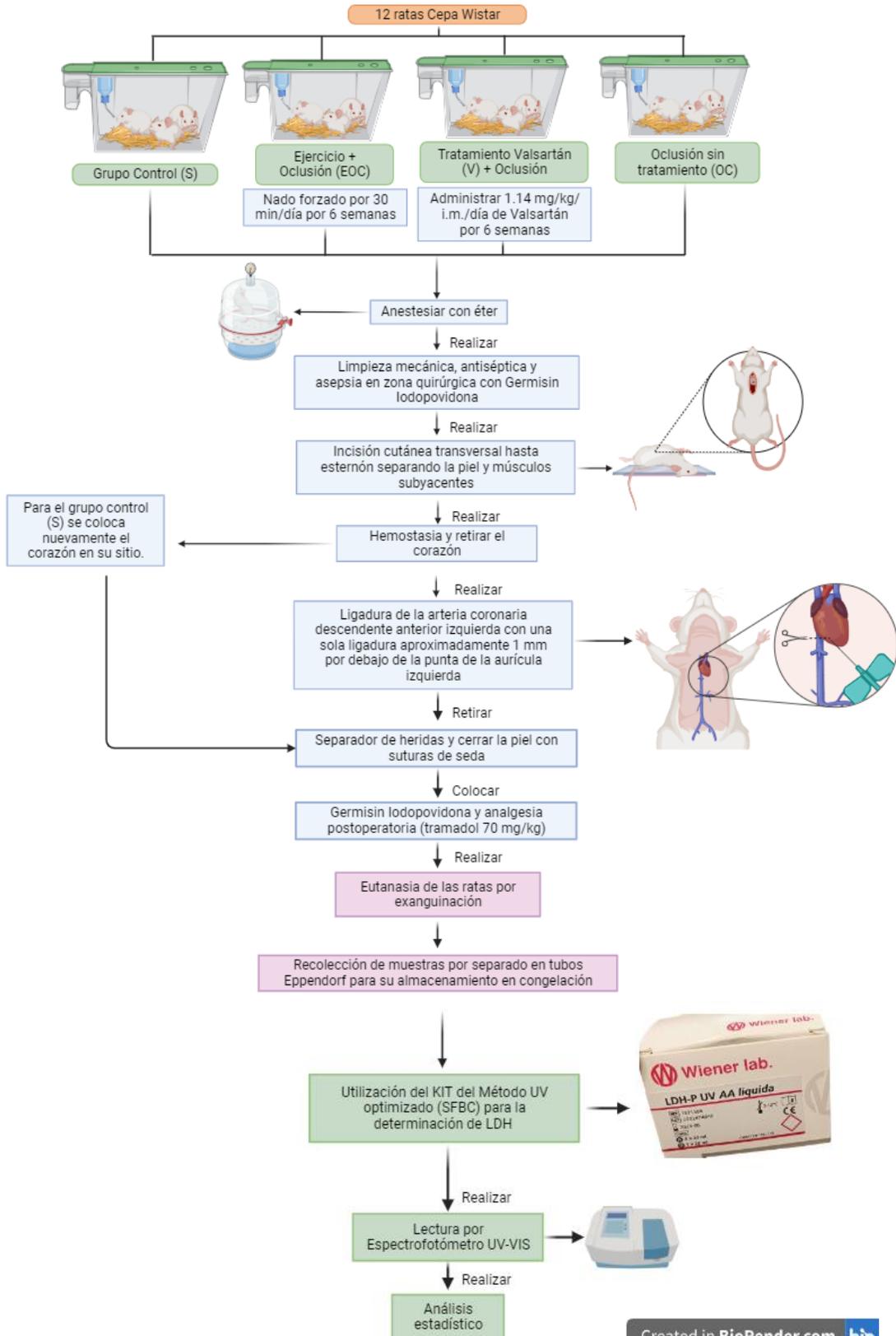
$$\text{Actividad LDH (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 8.095$$

### **5.5. Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico de los datos primero se recolectan, organizan y analizan los datos, se calcula el promedio en cada grupo y se obtiene la desviación y el error estándar de cada grupo usando Microsoft Office Excel 365.

Se realiza un análisis de varianza simple (ANOVA de una vía), usando el programa de análisis estadístico GraphPad PRISM 5. Se considera una diferencia estadísticamente significativa al presentar valores de  $p < 0.05$ . Para describir las variables cualitativas gráficamente, se realiza un gráfico de columnas en el que se representa en el eje de las abscisas el grupo experimental y en el eje de las ordenadas los valores de actividad LDH (U/L).

## 5.6. Diseño experimental



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Comportamiento conductual durante el nado forzado

**Tabla 11.** Comportamiento conductual en la prueba de natación forzada observado en el grupo experimental EOC.

Semana	Tiempo	Observaciones
<b>Acondicionamiento</b>	<b>10 min</b>	Las ratas intentan escapar de una situación de estrés por natación forzada, seguida de una fase de inmovilidad al fallar en el intento de escape. Durante la prueba las ratas se superponen sobre la otra en el intento de escape.
	<b>20 min</b>	El comportamiento de escape de las ratas permanece similar que a los 10 minutos de acondicionamiento. El intento de escape aumenta debido a que el tiempo en el que se permanece a la prueba es mayor.
	<b>30 min</b>	La cantidad de bolos fecales va aumentando gradualmente al persistir por un mayor tiempo en la prueba de nado forzado.
<b>1-3</b>	<b>30 min</b>	La rata permanece inmóvil, realizando movimiento mínimo necesarios para mantener la cabeza fuera del agua.
<b>3-6</b>	<b>30 min</b>	Las ratas aumentan su tendencia a la inmovilidad y reducen su tendencia al escalamiento, realizan movimientos mínimos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua. La cantidad de bolos fecales se reduce gradualmente hasta la sexta semana.

### 6.2. Determinación de la actividad LDH con kit ELISA

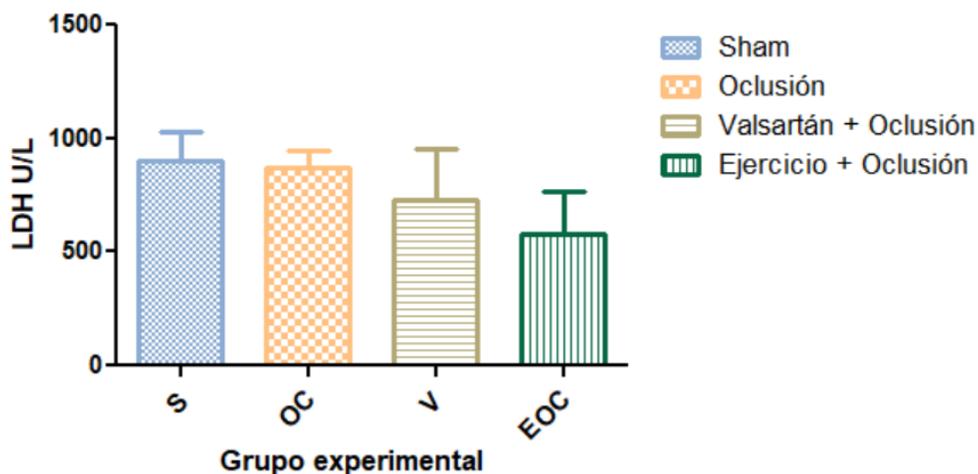
La **tabla 12** muestra los valores séricos promedio de la actividad de la LDH, así como los errores estándar presentados en cada uno de los grupos experimentales. Los niveles promedio de actividad LDH disminuyeron de forma evidente en los grupos EOC (Ejercicio + Oclusión) y V (tratamiento con Valsartán); mientras que los grupos S (Sham) y OC (Oclusión) presentaron los mayores niveles de actividad LDH (U/L).

**Tabla 12.** Valores de actividad LDH (U/L) promedio  $\pm$  error estándar, al finalizar el periodo de experimentación.

Grupo	Actividad LDH (U/L)
S (Grupo Control)	899 $\pm$ 129.53
OC (Oclusión sin tratamiento)	869 $\pm$ 76.38
V (Tratamiento Valsartán)	731 $\pm$ 221.18
EOC (Ejercicio + Oclusión)	578 $\pm$ 190.82

El análisis estadístico de ANOVA de una vía indica que no existe diferencia significativa entre los valores de actividad LDH determinados en cada uno de los grupos, por lo tanto, el tratamiento farmacológico y no farmacológico no alteran los niveles de actividad LDH séricos en ratas Wistar hembra. Sin embargo, en la gráfica 1 se muestra una disminución del valor de actividad LDH en el tratamiento no farmacológico después de inducido el IM en ratas Wistar hembra en comparación con el grupo con tratamiento farmacológico.

**Gráfica 1.** Valores promedio de niveles séricos de LDH.



*Nota.* Cuantificación mediante kit de ELISA para la actividad LDH; se observan sobre el eje de las ordenadas los valores de la actividad LDH en unidades internacionales sobre litro (U/L) contra

los diferentes grupos experimentales en el eje de las abscisas. No se encontraron diferencias significativas al realizar análisis estadístico por ANOVA de una vía ( $p < 0.05$ ). Datos representados como el promedio  $\pm$  error estándar. S: Sham; EOC: Ejercicio + Oclusión; V: tratamiento Valsartán + Oclusión; OC: Oclusión sin tratamiento.

## 7. DISCUSIÓN

Un IM es causado principalmente por un corte reducido o completo en el suministro de sangre a una región del músculo cardíaco. Debido a la isquemia miocárdica grave y la necrosis miocárdica, se libera una cantidad significativa de enzimas cardíacas a la circulación como la LDH. Se plantea que, si la LDH es útil de alguna manera como biomarcador de inflamación en el diagnóstico de IM, será importante desde la perspectiva de diagnóstico temprano como por las posibles ventajas terapéuticas que podrían derivarse en un futuro.

Por lo anterior, se realizó este estudio con el objetivo principal de investigar la actividad de LDH (U/L) en sangre después de un IM, así como su ventaja económica de menor costo frente a otros marcadores bioquímicos como las ILs proinflamatorias. Para ello, se cuantificó la actividad de LDH en suero de rata Wistar hembra con IM bajo un modelo de tratamiento farmacológico y no farmacológico.

El IM, que comúnmente resulta de la aterosclerosis coronaria e implica la pérdida aguda de muchas células de miocardio, es la causa más común de lesión cardíaca. La muerte celular libera componentes intracelulares que activan mecanismos inmunes innatos para iniciar una respuesta inflamatoria como lo son la liberación de citocinas y quimiocinas, así como proteínas y enzimas inflamatorias (Chen y otros, 2018).

Por un lado, están las citocinas que son mediadores críticos que supervisan y regulan las respuestas inflamatorias a través de redes complejas y por lo tanto sirven como biomarcadores

para el diagnóstico de IM. Sus niveles proporcionan información sobre los procesos fisiológicos y patológicos y pueden usarse para ayudar en el diagnóstico y en el tratamiento de la enfermedad. Los métodos más utilizados para la medición cuantitativa de dichos analitos (biomarcadores) son ELISA y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estos métodos han demostrado ser confiables, pero requieren mucho tiempo, costosos instrumentos de laboratorio, personal capacitado, un largo tiempo de preparación de muestras (más de 6 h) y altos niveles de complejidad en el manejo de estas (Liu y otros, 2021).

Además de estos métodos, hay tecnologías múltiples comerciales (basadas en citometría de flujo) que permiten la cuantificación de múltiples citocinas en un volumen pequeño. Esto le da múltiples ventajas: 1) requisito de volumen de muestra pequeño, 2) reducción del tiempo de ensayo y 3) un rango más amplio de cuantificación para cada analito (Liu y otros, 2021). La citometría de flujo es un ensayo muy eficaz para la detección de citocinas, además de permitir la detección simultánea de múltiples citocinas a nivel de una sola célula con un alto rendimiento, lo que ofrece una enorme ventaja sobre otros métodos. Sin embargo, aunque la citometría de flujo es un método superior de análisis celular, su mayor desventaja es el alto costo (Liu y otros, 2021). En la **tabla 13** se muestran los costos que involucraría el análisis de nuestras muestras en colaboración con un kit de citometría de flujo marca: BDTM Cytometric Bead Array (CBA).

**Tabla 13.** Cuantificación de citocinas proinflamatorias por kit de citometría de flujo.

Descripción	No. Cuantificaciones	Costos involucrados (\$)
BD CYTOMETRIC BEAD ARRAY (CBA) RAT IFN- $\gamma$ FLEX SET	100 pruebas	11, 559.00
BD CYTOMETRIC BEAD ARRAY (CBA) RAT TNF FLEX SET	---	8, 028.00
CYTOMETRIC BEAD ARRAY (CBA) RAT IL-4 FLEX SET	100 pruebas	14, 981.00
BD CYTOMETRIC BEAD ARRAY (CBA) RAT IL-10 FLEX SET	100 pruebas	15, 135.00
BD CYTOMETRIC BEAD ARRAY (CBA) MOUSE/RAT SOLUBLE PROTEIN MÁSTER BUFFER KIT	100 pruebas	7, 034.00

Las citocinas se pueden clasificar en varias categorías en las cuales se incluyen el TNF, IL, IFN, entre otros. Chao, Liu y colaboradores, mencionan que la TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , así como algunas interleucinas como la IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, entre otras, están relacionadas con la aterosclerosis y desórdenes cardiovasculares (Liu y otros, 2021). Por lo tanto, la cuantificación de varios tipos de citocinas podría influir significativamente en un mejor diagnóstico de la enfermedad. La **tabla 13** muestra el costo asociado a la cuantificación de IFN- $\gamma$  (\$11,559.00), TNF (\$8,028.00) e interleucinas (\$14,981.00 - \$15, 135.00); además de requerir el uso de un kit (BD CYTOMETRIC BEAD ARRAY (CBA) MOUSE/RAT SOLUBLE PROTEIN MÁSTER BUFFER KIT) con los reactivos de soporte necesarios para medir las citocinas antes referidas en una misma muestra (\$7,034.00).

Aunado al papel que juegan las ILs proinflamatorias en la respuesta inflamatoria, se debe recalcar el papel de otras moléculas cuya presencia es clave en el desarrollo de la respuesta

inflamatoria, entre ellas: las enzimas involucradas en el metabolismo de las células inflamatorias como la LDH. Nuestra investigación evaluó el uso de un kit de ELISA para la cuantificación de la actividad LDH. La **tabla 14** muestra los costos asociados a dicha cuantificación, consiguiendo ventajas durante la experimentación que incluyen: 1) mayor número de cuantificaciones permitidas en el análisis, 2) volumen de muestra pequeño, 3) menor costo en comparación con el kit de citometría de flujo, 4) tiempos de análisis cortos, 5) bajo nivel de complejidad en el manejo de la muestra y 6) no se requieren costosos instrumentos de laboratorio.

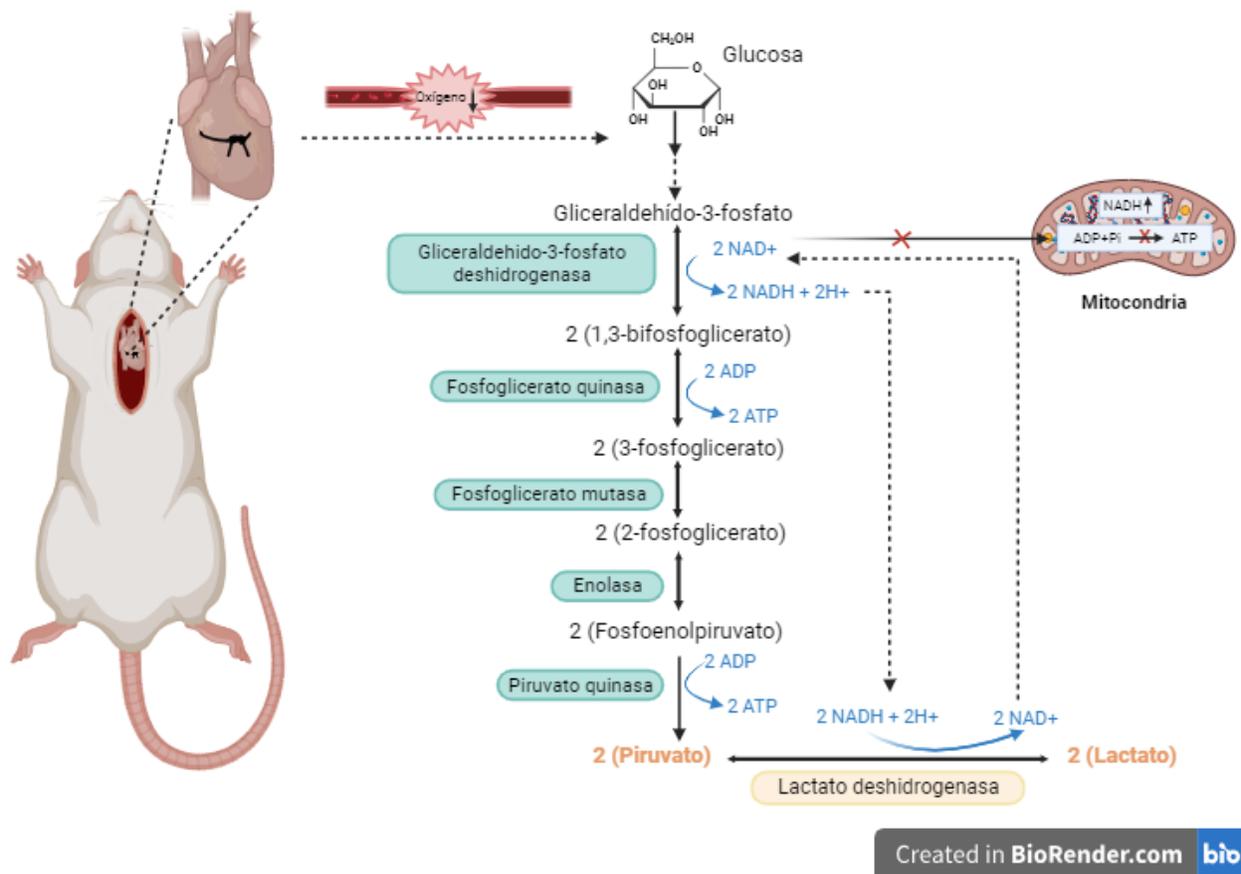
**Tabla 14.** Cuantificación de la actividad LDH por kit de ELISA.

<b>Descripción</b>	<b>Contenido</b>	<b>Costos involucrados (\$)</b>
LDH-P UV AA líquida	A) 4 x 20 ml B) 1 x 20 ml	10,000.00

En comparación con los costos asociados al diagnóstico de IM mediante la cuantificación de ILs proinflamatorias, la cuantificación de la actividad LDH por kit de ELISA solo requiere el uso del kit LDH-P UV AA líquida (10,000.00), lo cual disminuye considerablemente el costo asociado al diagnóstico de la enfermedad.

La intención de cuantificar la actividad de la LDH resulta en su particular participación en el metabolismo energético anaerobio, metabolismo que es primordial cuando el suministro de oxígeno es insuficiente. Como se mencionó anteriormente el IM es causado principalmente por la aterosclerosis, formación de un trombo que taponar la arteria y no permite la llegada de sangre al área del músculo que irriga esa arteria. A causa de un suministro insuficiente de sangre al miocardio, se produce isquemia miocárdica debido al aumento de la demanda metabólica y disminución del aporte de oxígeno o de nutrientes. Cuando el oxígeno es pobre, las células utilizan el metabolismo de la glucólisis para generar ATP, produciendo 2 ATP netos por molécula de

glucosa. Sin embargo, se requiere de  $\text{NAD}^+$  para permitir el sexto paso de la glucólisis porque el gliceraldehído fosfato deshidrogenasa usa  $\text{NAD}^+$  para convertir el gliceraldehído 3-fosfato en D-1,3-bifosfoglicerato. Debido a la deficiencia de oxígeno, la molécula de  $\text{NAD}^+$  no se puede regenerar a través de la fosforilación oxidativa, por lo que la LDH será la encargada de generar  $\text{NAD}^+$  a partir de  $\text{NADH}$  para realizar la glucólisis (glucólisis anaeróbica), tal y como se describe en la **Fig. 25**:



**Figura 25.** Metabolismo de la glucólisis anaerobia posterior a la oclusión de la arteria coronaria DAI. Autoría propia (creado con BioRender.com).

Lo anterior se reafirmó por investigaciones anteriores que revelan que cuando disminuye o cesa el aporte sanguíneo a una región del tejido muscular cardíaco por efecto del IM, la dinámica metabólica de la región afectada cambia de manera significativa hacia el metabolismo anaerobio

de la glucosa, en la que la acción catalítica de la enzima LDH juega un papel importante (Farhana & Lappin, 2023).

El fundamento de la última reacción metabólica descrita en la **Fig. 25** es utilizado por el kit ELISA para la cuantificación de la actividad LDH, ya que este kit se basa en la reacción entre el piruvato y NADH para generar  $\text{NAD}^+$  y L-lactato. Utilizando el kit ELISA, la actividad LDH es determinada espectrofotométricamente mediante mediciones de cambio de coloración gracias al proceso de oxido-reducción que sucede durante la reacción de conversión de piruvato a lactato. Es decir, se determina la tasa de disminución de densidad óptica debida a la oxidación o “desaparición” del NADH, que es convertido a  $\text{NAD}^+$ . Lo que resulta indicativo de la actividad de LDH debido a que, mientras mayor sea la cantidad de LDH en la muestra de estudio, mayor será su participación catalizando la transformación de piruvato en lactato, mediante el proceso de oxido-reducción del NADH/ $\text{NAD}^+$ .

La liberación de enzimas intracelulares al espacio extracelular es un marcador de daño celular en diversas enfermedades incluidas las enfermedades del corazón. En el estado normal, la membrana plasmática es impermeable a las enzimas y, por lo tanto, la liberación de enzimas indica un cambio severo de la integridad de la membrana. Un suministro insuficiente de oxígeno al miocardio durante un IM implica la pérdida de células debido a una isquemia prolongada. Además de la liberación de componentes intracelulares que se encargan de activar algunos mecanismos inmunitarios innatos para iniciar la respuesta inflamatoria. Las enzimas normalmente presentes dentro de las células como la LDH, se liberan al torrente sanguíneo a medida que se produce la destrucción celular. El grado de elevación de la enzima en particular bajo estudio depende de dos factores: a) la concentración de la enzima dentro de la célula y b) la cantidad de tejido o la cantidad de células realmente destruidas.

El propósito de designar a la LDH como biomarcador de inflamación para el diagnóstico del IM, deriva en su peculiar liberación frente a la destrucción celular y por su participación indirecta en la respuesta inflamatoria. G. S. Gupta describe la función de la LDH como biomarcador metabólico y de pronóstico para la vigilancia inmunológica. Como ya se describió, la LDH promueve la síntesis de lactato, lo que mejora las células inmunosupresoras como los macrófagos y las células dendríticas. Además, se ha descrito que en ausencia de LDH, las células T CD4<sup>+</sup> liberan niveles bajo de INF- $\gamma$ , lo que sugiere que la LDH desempeña un papel importante en el aumento de las respuestas de las células T. También se han descubierto relaciones significativas entre la LDH y las citocinas/quimiocinas (Gupta, 2022).

Para la identificación de la elevación de la actividad LDH durante un IM, se llevó a cabo la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda al grupo OC, ya que esto generaría un corte reducido del suministro de sangre hacia la arteria comprometida, un suministro insuficiente de oxígeno al miocardio y por lo tanto destrucción celular. Se observó que el grupo OC demostró valores de la actividad LDH considerablemente muy similares al grupo S.

Lo anterior debido a que una intervención quirúrgica implica un proceso en el organismo en el que irremediamente se alteran las barreras naturales que permiten mantener aislado el medio externo del interno. Se modifica la integridad anatómica del individuo y se provoca lesión y traumatismo en diferentes estructuras. Lo anterior, conlleva por lo tanto a la muerte celular en el que se liberan componentes intracelulares que se encargan de activar algunos mecanismos inmunitarios y además enzimas intracelulares como la LDH. Lo anterior se demostró mediante el grupo S, ya que para este grupo se realizó una simulación de cirugía; es decir, se indujo un traumatismo directo en el organismo sin llegar a la oclusión de la arteria coronaria anterior

izquierda. Por lo anterior, el grupo S junto con el grupo OC mostraron valores similares de la actividad LDH (S,  $899 \pm 129.53$ ; OC,  $869 \pm 76.38$ ).

Para demostrar el efecto de la actividad LDH como biomarcador de inflamación en el diagnóstico de IM, se utilizó un modelo bajo tratamiento farmacológico y no farmacológico, con el propósito de observar una disminución de la actividad LDH en los grupos bajo un tratamiento para prevenir el desarrollo del IM en comparación con el grupo sin tratamiento.

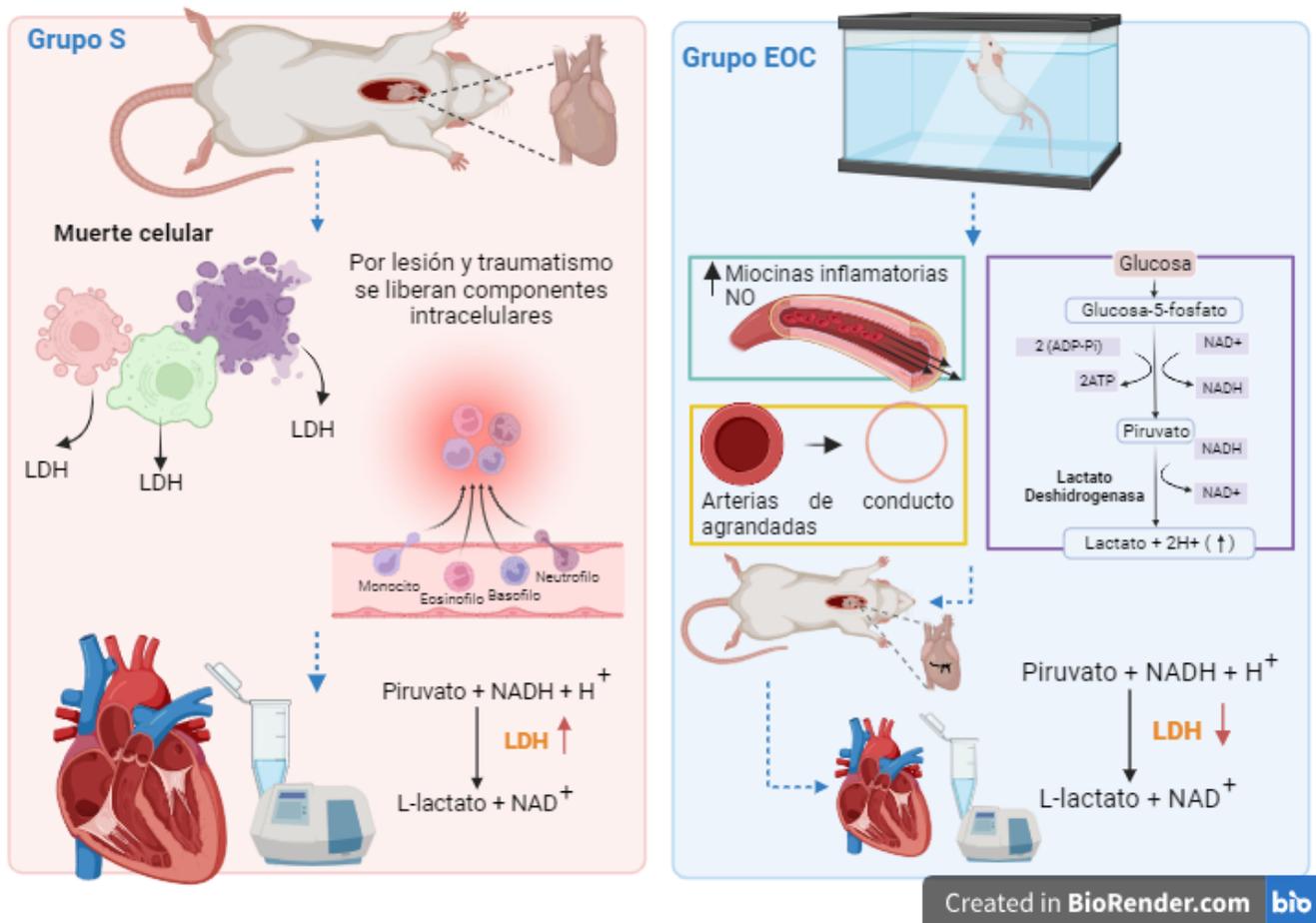
Por un lado, se le administró al grupo V valsartán durante 6 semanas, previas a la oclusión de la arteria coronaria izquierda. Es bien conocido que el valsartán se ha utilizado para tratar el IM, debido a su acción de bloquear al receptor de angiotensina tipo 1, inhibiendo la liberación de aldosterona dependiente de Ang II y antagonizando el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Lo anterior es útil para retardar el desarrollo de la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio. Además, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II ayudan a relajar las venas y las arterias para así reducir la presión arterial y facilitar el bombeo de la sangre por parte del corazón. Sin embargo, actualmente es bien conocido que la actividad física reduce el riesgo de muchas enfermedades entre ellas, las enfermedades del corazón.

La intención de utilizar un modelo bajo tratamiento no farmacológico fue la de destacar el papel de otros mecanismos de protección cuya aplicación es crítica en el desarrollo de la enfermedad, entre ellos: ejercicio como tratamiento no farmacológico. Previamente se han estudiado los beneficios del ejercicio para la función cardíaca, lo cual aumenta las dimensiones ventriculares, la masa miocárdica, gasto cardíaco y el volumen sistólico. Chang-Chi Lai y colaboradores encontraron, por estudios previos, que el entrenamiento de natación antes del IM puede aumentar la densidad de las arteriolas cardíacas y ayudar a mejorar la función cardíaca en la fase de remodelación (Lai y otros, 2022). Investigaciones han demostrado que el entrenamiento

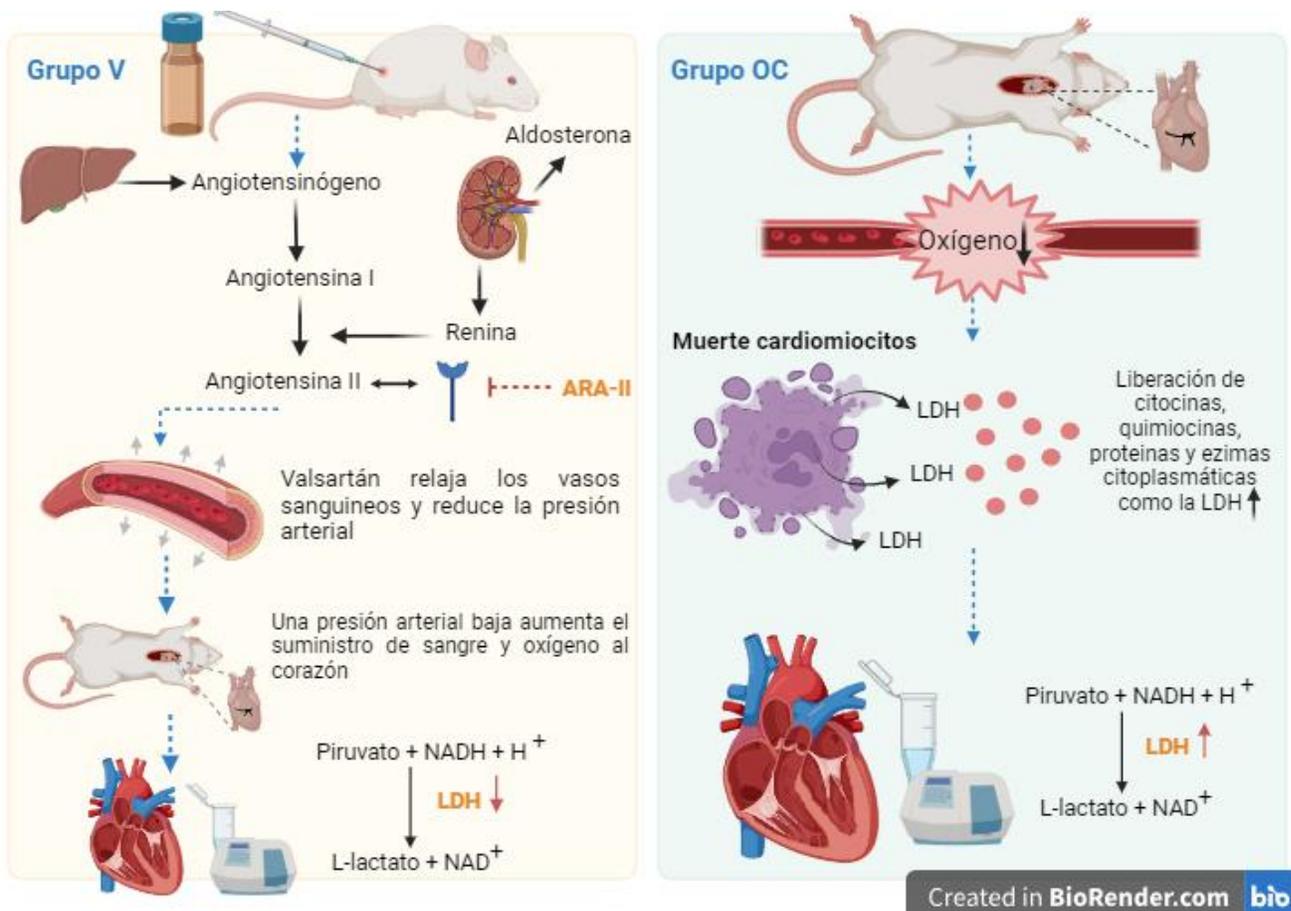
con ejercicios de natación eleva la actividad de LDH cardíaca. Por tanto, podría dotar al tejido cardíaco de una mayor capacidad de utilización del lactato como sustrato energético, lo que se traduce en una reducción de la concentración de ácido láctico en el corazón infartado (Marschner y otros, 2019). Además, el ejercicio mejora la salud cardiovascular de tres maneras diferentes: a) mejorando el suministro de oxígeno a todo el cuerpo mediante la promoción de la vasodilatación y angiogénesis, b) aumentando la biogénesis mitocondrial en cardiomiocitos y c) provocando un efecto antiinflamatorio a largo plazo, lo cual está inversamente relacionado con el aumento de la inflamación de enfermedades cardiovasculares (Franco Lacato, 2023).

En relación con el grupo EOC, se entrenó a un grupo experimental de ratas Wistar hembra en un ejercicio aerobio mediante nado forzado por 30 min diarios durante 6 semanas, previas a la oclusión de la arteria coronaria izquierda. Kathryn F. Commons y colaboradores describen que, durante situaciones de estrés agudo o ineludible, los roedores pueden elegir diferentes estrategias de afrontamiento que pueden clasificarse como activas y pasivas. Las estrategias activas (escalar y nadar) predominan en la exposición inicial a la natación, pero suelen ser reemplazadas con el tiempo con la aparición de una estrategia pasiva (flotar) (Commons y otros, 2017). La **tabla 11** muestra el comportamiento conductual durante esta prueba, siendo la etapa de acondicionamiento en el que se observaron mayores cambios conductuales en el grupo experimental. Es importante mencionar que, durante las siguientes semanas, posteriores a la semana de acondicionamiento, el modelo biológico tuvo comportamientos adaptativos y disminución del estrés pues reflejaba menores movimientos y disminución de heces. El modelo de natación forzada tiene una serie de ventajas ya que utiliza un estrés muy leve, es de corta duración y se estandariza fácilmente.

Considerando el efecto que tiene el entrenamiento por natación en la actividad de LDH, así como el mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, este estudio sugiere que se podría haber esperado una disminución significativa en la actividad de LDH en los grupos EOC y V en comparación con el grupo OC. La **fig. 26** y **fig. 27** muestra los posibles mecanismos por los cuales la LDH podría actuar como biomarcador en el diagnóstico de IM y además los posibles mecanismos por los cuales un tratamiento farmacológico y uno no farmacológico podrían disminuir el daño generado por un IM y por tanto una disminución de la actividad de LDH:



**Figura 26.** Mecanismo involucrado en la liberación de LDH en los grupos experimentales S y EOC (creado con BioRender.com).



**Figura 27.** Mecanismo involucrado en la liberación de LDH en los grupos experimentales V y OC (creado con BioRender.com).

La **gráfica 1** muestra la actividad de LDH en los cuatro grupos experimentales (S,  $899 \pm 129.53$ ; EOC,  $578 \pm 190.82$ ; V,  $731 \pm 221.18$ ; y OC,  $869 \pm 76.38$ ). Este estudio demostró que existe una tendencia en la actividad de LDH al presentarse un daño en el corazón después de un IM o bien al realizar una simulación de cirugía y provocar una inflamación ya que se observa un aumento en el grupo OC y S en comparación con los grupos V y EOC. Sin embargo, el análisis estadístico por ANOVA de una vía no mostró diferencia significativa de los valores de la actividad LDH en los grupos bajo tratamiento en comparación con el grupo sin tratamiento, por lo que, no

podemos determinar si realmente existe una relación entre las variables estudiadas en el tiempo establecido para el estudio.

Por esta razón, los resultados obtenidos en la presente investigación sugieren que el modelo bajo tratamiento farmacológico y no farmacológico no es base para demostrar el efecto de la actividad LDH en el diagnóstico de IM, pero no es indicativo que la LDH no puede actuar como biomarcador en el diagnóstico de la enfermedad.

Es importante mencionar que, la LDH existe en distintas formas conocidas como isoenzimas. Las diferentes isoenzimas de la LDH tienden a concentrarse en determinados tejidos, siendo la LDH-1 la isoenzima presente en mayor proporción en el corazón. Al determinar la actividad de la LDH total en la presente investigación, no se logró establecer si la elevación de la LDH en las muestras de estudio fue debida realmente al daño producido por el desarrollo del IM o el daño generado en algún otro tejido. Por tanto, es posible que el diagnóstico del IM por medio de la prueba de LDH nos haya mostrado una concentración elevada de uno o más tipos de isoenzimas. Debido a lo anterior, realizar una prueba adicional de isoenzimas de LDH proporcionaría información para evaluar el tipo, la ubicación y la gravedad del daño tisular y con ello determinar si realmente la LDH puede fungir como biomarcador en el diagnóstico de IM (Zhang y otros, 2023). Además, la comparación de los valores resultantes de la cuantificación de la actividad de la LDH con la cuantificación de ILs proinflamatorias para determinar la confiabilidad de los resultados es otra de las limitantes de la metodología planteada en la presente investigación.

Por lo anterior, está claro que existen diversos factores fisiológicos que pueden llegar a influir en los efectos de la LDH. La complejidad y variabilidad resultantes de los efectos y las dificultades que a menudo resultan de la interpretación de los hallazgos, hacen que la investigación

adicional sobre los mecanismos de la actividad LDH, durante una enfermedad inflamatoria o daño tisular, sea imperativa. Sin embargo, esta investigación contribuye a dilucidar los posibles mecanismos por los cuales la actividad de la LDH puede verse modificada posterior al desarrollo de un infarto de miocardio y sus posibles ventajas frente a la cuantificación de otros biomarcadores.

## **8. CONCLUSIÓN**

Se lograron determinar los valores de la actividad LDH en suero de rata Wistar hembra infartada bajo un modelo de tratamiento farmacológico de valsartán y uno no farmacológico de nado forzado, con lo que se demostraron los posibles cambios que puede sufrir la actividad de la enzima LDH frente a una lesión del tejido miocárdico. Aunque contrariamente a la hipótesis, no se demostró si realmente esta enzima actúa como biomarcador de inflamación debido a que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos de estudio.

Los costos asociados a la cuantificación de la actividad LDH, así como los tiempos de análisis cortos, su baja complejidad en el manejo de muestras y la ausencia de costosos instrumentos de laboratorio permiten visualizar las ventajas que presenta el kit ELISA para el diagnóstico de IM.

Sin embargo, la cuantificación de la actividad de la LDH mediante el kit ELISA no delimita si el incremento de esta enzima es realmente causado por el desarrollo del IM, o alguna otra complicación como lo es el estrés hemodinámico producido por algún daño diferente a esta patología.

### **Comentarios y perspectivas**

Este estudio es un primer acercamiento que permite conocer de manera general los cambios en los niveles de la LDH tras una oclusión coronaria en ratas Wistar hembra, lo cual es una primera impresión sobre como este biomarcador se comporta frente a situaciones de estrés como es el IM.

Para la presente investigación se necesitan más estudios para demostrar la capacidad de la LDH como biomarcador de inflamación con: 1) un mayor número de reactivos biológicos por grupo, y 2) contar con un grupo experimental sano para la comparación del grupo experimental con IM.

Consideramos que es necesario realizar la comparación de la actividad de LDH por el kit ELISA junto con la cuantificación de ILs proinflamatorias por citometría de flujo, lo cual nos brindaría más información sobre los cambios que puede tener la LDH en el desarrollo de un IM y nos brindaría mayor confiabilidad en los resultados obtenidos en la presente investigación.

Se sugiere cuantificar LDH en diferentes órganos involucrados con el sistema cardiovascular. Lo anterior nos ayudaría a conocer las rutas que toma la LDH frente a situaciones de estrés y saber si realmente actúa como biomarcador para el diagnóstico de IM.

## 9. REFERENCIAS

Aguilar Ferrándiz, M., Castro Sánchez, A., & Gómez Jiménez, M. (2017). *Afecciones medicoquirúrgicas*. España: Medica Panamericana.

Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Xu, J., & Anderson, R. N. (2023). Leading underlying causes of death-National Vital Statistics System, United States, 2022 [Gráfica]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(18), 491. Obtenido de <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/pdfs/mm7218a3-H.pdf>

Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Xu, J., & Anderson, R. N. (5 de Mayo de 2023). Provisional Mortality Data — United States, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(18). Obtenido de <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/pdfs/mm7218a3-H.pdf>

- Akasha, R., Amanullah, M., Parween Ali, S., Sirageldin, E., Elrahim, M. A., & Modawe, G. (2015). Assessment of Acute Myocardial Infarction by The Use of Special Biochemical Markers. *Ulutas Med J*, 1(3), 68-73. <https://doi.org/10.5455/umj.20150416122936>
- American Heart Association. (2021). *Heart Disease and Stroke Statistics Update Fact Sheet*. Obtenido de [https://www.heart.org/-/media/phd-files-2/science-news/2/2021-heart-and-stroke-stat-update/2021\\_heart\\_disease\\_and\\_stroke\\_statistics\\_update\\_fact\\_sheet\\_at\\_a\\_glance.pdf](https://www.heart.org/-/media/phd-files-2/science-news/2/2021-heart-and-stroke-stat-update/2021_heart_disease_and_stroke_statistics_update_fact_sheet_at_a_glance.pdf)
- American Heart Association. (2022). *Actualización de estadísticas sobre enfermedades cardíacas y ataques o derrames cerebrales, año 2022. Población raza hispana/latina y enfermedades cardiovasculares*. Obtenido de <https://www.heart.org/-/media/PHD-Files-2/Science-News/2/2022-Heart-and-Stroke-Stat-Update/Translated-Materials/2022-Stat-Update-factsheet-Hispanic-Latino-Race-and-CVD-Spanish.pdf>
- American Heart Association. (2022). *Heart Disease & Stroke Statistical Update Fact Sheet Global Burden of Disease*. Obtenido de <https://professional.heart.org/-/media/PHD-Files-2/Science-News/2/2022-Heart-and-Stroke-Stat-Update/2022-Stat-Update-factsheet-Global-Burden-of-Disease.pdf>
- Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, Í., & Yardim, M. (17 de enero de 2019). Biomarcadores en infarto agudo de miocardio: perspectivas actuales. *Gestión de Riesgos Sanitarios Vasc.*, 15. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S166157>
- Bansal, K., Gore, M., & Nalabothu, P. (20 de noviembre de 2022). *National Library of Medicine*. (StatPearls, Editor) Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562234/>

- Battilana-Dhoedt, J., Cáceres de Italiano, C., Gómez, N., & Centurión, O. (2020). Fisiopatología, perfil epidemiológico y manejo terapéutico en el síndrome coronario agudo. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 18(1), 84-96.
- Biocientífica, C. N. (2023). *Resumen de compuestos de PubChem para CID 60846, Valsartán*. Obtenido de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valsartan>
- Borrayo-Sánchez, G., Alcocer-Gamba, M. A., Araiza-Garaygordobil, D., Arias-Mendoza, A., & al., e. (2021). Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio. *Gaceta médica de México*, 156(6). <https://doi.org/https://doi.org/10.24875/gmm.20000372>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., . . . Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Cheng, W., Cui, C., Liu, G., Ye, C., Shao, F., Bagchi, A. K., . . . Wang, X. (2023). NF- $\kappa$ B, A Potential Therapeutic Target in Cardiovascular Diseases. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 37, 571-584. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10557-022-07362-8>
- Commons, K. G., Cholanians, A. B., Babb, J. A., & Ehlinger, D. G. (2017). The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior. *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00042>
- Corbett, S. (2020). Respuesta sistémica a la lesión y apoyo metabólico. En C. F. Brunicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, L. S. Kao, J. G. Hunter, . . . R. E. Pollock, *Schwartz. Principios de Cirugía, 11e*. McGraw Hill. Obtenido de <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=2958&sectionid=248582041>





- García-Porrero Pérez, J. A., & Hurlé González, J. M. (2020). *Visión anterior del corazón y de los grandes vasos tras abrir el saco pericárdio y Visión posterior del corazón y de los grandes vasos mostrando la cara diafragmática y la base cardiaca [Ilustración]*. Medica panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9788491102113#{%22Pagina%22:%22374%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22coraz%C3%B3n%22}>
- Garrido, D. M. (Abril de 2023). Sistema cardiovascular. Desde el embrión al anciano. *Revista para profesionales de la salud*, VI(61), 4-29.
- Goodwill, A. G., Dick, G. M., Kiel, A. M., & Tune, J. D. (Mayo de 2018). Regulation of Coronary Blood Flow. *Compr Physiol*, 7(2), 323. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160016>.
- Guadalajara Boo, J. F. (2018a). *Cardiología. Octava edición*. (S. d. Méndez Editores, Ed.) Ciudad de México.
- Guadalajara Boo, J. F. (2018b). *Disfunción endotelial [Diagrama]*. Ciudad de México: Méndez Editores, S.A, de C.V.
- Gudelj, I., & Lauc, G. (2023). Glycans and Cardiovascular Diseases. *Encyclopedia of Cell Biology*, 4, 385-395. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821618-7.00006-7>
- Gupta, G. S. (19 de Mayo de 2022). The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10753-022-01680-7>
- Gupta, G. S. (2022). The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. *Springer Link*, 45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10753-022-01680-7>

- Ha Park, J., Hyun Moon, J., Ju Kim, H., Hee Kong, M., & Hwan Oh, Y. (19 de noviembre de 2020). Estilo de vida sedentario: descripción general de la evidencia actualizada de posibles riesgos para la salud. *Coreano J Fam Med*, 41(6), 365-373. <https://doi.org/10.4082/kjfm.20.0165>
- INEGI. (2017). *"Estadística a propósito del día de muertos" (2 de noviembre)*. Obtenido de [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017_Nal.pdf)
- INEGI. (2021). *Características de las defunciones registradas en México durante 2020, preliminar*. Obtenido de [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020\\_Pre\\_07.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf)
- INEGI. (2023). *Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2022 (preliminar)*. Obtenido de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/DR/DR-Ene-jun2022.pdf>
- INEGI. (2023). *Exceso de mortalidad por enfermedades del corazón (Semana epidemiológica 01 de 2020 a la 25 de 2022) [Gráfica]*. Obtenido de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/DR/DR-Ene-jun2022.pdf>
- Ira Fox, S. (2014). *Fisiología humana*. McGraw-Hill Interamericana. Obtenido de <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbsp/reader.action?docID=3221049>
- Juliñan-Jiménez, A., Candel-González, F. J., & González del Castillo, J. (2014). Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enfermedades*

*Infeciosas y Microbiología Clínica*, 32(3), 177-190. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>

Justiz Vaillant, A. A., & Qurie, A. (22 de agosto de 2022). *StatPearls*. Obtenido de Interleukin: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>

Klein, R., Nagy, Ó., Tóthová, C., & Chovanová, F. (15 de Junio de 2020). Importancia clínica y diagnóstica de la lactato deshidrogenasa y sus isoenzimas en animales. *Vet Med Int*, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2020/5346483>

Lai, C., Tang, C., Fu, S., Tseng, W., & Tseng, K. (2022). Effects of swimming training on myocardial protection in rats. *Biomedical Reports*, 16, 19. <https://doi.org/https://doi.org/10.3892/br.2022.1502>

Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2019). *Anatomía Humana. 5a edición. Tomo 2*. Buenos Aires. Argentina: Medica Panamericana.

Lazzeri, C., Valente, S., Chiostri, M., & Gensini, G. F. (2015). Clinical significance of lactate in acute cardiac patients. *World Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i8.483>

Lilly, L. S. (2016). *Anomalías electrocardiográficas en la angina inestable y el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST [Ilustración]*. Wolters Kluwer. Obtenido de <https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-docstore%3A%2F%2Fovidespanol%2F9788416353712.pdf&hash=ldllifg7zUq8jd3PPNcGZLDmP%2bpo8TeLpDzXhTDx%2bwE%3d&expiryTicks=638268926073664054>

Lilly, L. S. (2016). *Cardiología. bases fisiopatológicas de las cardiopatías: un proyecto conjunto de estudiantes y académicos de la medicina (6a edición)*. Wolters Kluwer. Obtenido de <https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet->

docstore%3A%2F%2Fovidespanol%2F9788416353712.pdf&hash=wr8GmAtCr7rmW4  
No9l6SPoa42v%2frV8C%2fJzQuLj0dKdY%3d&expiryTicks=638268866239614879

Lilly, L. S. (2016). *Consecuencias de la trombosis coronaria [Diagrama]*. Wolters Kluwer.

Obtenido de [https://ovides-ovidds-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)  
[com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)

docstore%3A%2F%2Fovidespanol%2F9788416353712.pdf&hash=ldllifg7zUq8jd3PPNc  
GZLDmP%2bpo8TeLpDzXhTDx%2bwE%3d&expiryTicks=638268926073664054

Lilly, L. S. (2016). *Evolución electrocardiográfica en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST [Ilustración]*. Wolters Kluwer. Obtenido de [https://ovides-ovidds-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)

[com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)

docstore%3A%2F%2Fovidespanol%2F9788416353712.pdf&hash=ldllifg7zUq8jd3PPNc  
GZLDmP%2bpo8TeLpDzXhTDx%2bwE%3d&expiryTicks=638268926073664054

Lilly, L. S. (2016). *Mecanismos para la formación del trombo coronario [Diagrama]*. Wolters

Kluwer. Obtenido de [https://ovides-ovidds-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)  
[com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)

docstore%3A%2F%2Fovidespanol%2F9788416353712.pdf&hash=wr8GmAtCr7rmW4  
No9l6SPoa42v%2frV8C%2fJzQuLj0dKdY%3d&expiryTicks=638268866239614879

Lilly, L. S. (2016). *Posición del corazón dentro del tórax [Fotografía]*. Wolters Kluwer. Obtenido

de [https://ovides-ovidds-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)  
[com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-](https://ovides-ovidds-com.pbidi.unam.mx:2443/api/redirect/indexfile?uri=tdnet-)

docstore%3A%2F%2Fovidespanol%2F9788416353712.pdf&hash=ldllifg7zUq8jd3PPNc  
GZLDmP%2bpo8TeLpDzXhTDx%2bwE%3d&expiryTicks=638268926073664054

- Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)*, 8(15). <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>
- Liu, L., Ding, X., Han, Y., & Lv, J. (5 de enero de 2022). Efectos y seguridad de sacubitrilo/valsartán para pacientes con infarto de miocardio: revisión sistemática y metanálisis. *J Healthc Ing*. <https://doi.org/10.1155/2022/7840852>
- Lu, L., Liu, M., RongRong, S., Sheng, Y., & Zhang, P. (1 de Febrero de 2015). Infarto de miocardio: síntomas y tratamientos. *Cell Biochem Biophys*, 72, 865-867. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0553-4>
- Marrón, J. C., Gerhardt, T. E., & Kwon, E. (23 de enero de 2023). Factores de riesgo para la enfermedad de las arterias coronarias. *SrarPearls*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>
- Marschner, R. A., Bijoldo Matins, K., Medeiros Markoski, M., Machado Lehnen, A., & Isoppo Schaun, M. (2019). Effects of myocardial infarction and an intensive exercise bout on kinetic of lactate, and LDH-B levels in spontaneously hypertensive rats. *Motriz, Rio Claro*, 26(1), 1-8. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/s1980-6574202000010156>
- Martínez Sánchez, C., & Altamirano Castillo, A. (2014). Fisiopatología de los Síndromes Coronarios Agudos. En M. A. Ríos, & S. d. Intersistemas (Ed.), *Infarto Agudo De Miocardio. Primera edición* (págs. 9-19). México, D.F.
- Martini, F. H., Tallitsch, R. B., & Nath, J. L. (2017). *Anatomía humana 9a. edición*. Pearson. Obtenido de <https://bookshelf-ref.vitalsource.com/reader/books/9788490355725/pageid/4>

- Martini, F. H., Tallitsch, R. B., & Nath, J. L. (2017). *Estructura de los vasos sanguíneos [Ilustración]*. Pearson. Obtenido de <https://bookshelf-ref.vitalsource.com/reader/books/9788490355725/pageid/592>
- Montoya Ruiz, C., Rugeles López, M. T., Jaimes Barragán, F. A., & Velilla Hernández, P. A. (2013). Variaciones alélicas en los genes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y su asociación con. *Iatreia*, 26(1), 67-76. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180525608007.pdf>
- Moreno Pedro, R., & del Portillo, J. H. (2016). Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. Primera parte. *Rev. Colomb Cardiol*, 2. Obtenido de [10.1016/j.rccar.2016.06.009](https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.06.009)
- Moreno, P. R., & del Portillo, J. H. (2016). Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. Primera parte. *Rev. Colomb Cardiol*. <https://doi.org/doi:10.1016/j.rccar.2016.06.009>
- Mythili, S., & Malathi, N. (2015). Diagnostic markers of acute myocardial infarction (Review). *Biomedical Reports*, 743. <https://doi.org/10.3892/br.2015.500>
- Ojha, N., Dhamoon, A. S., & Chapagain, R. (8 de agosto de 2022). Infarto de miocardio (Enfermería). *StatPearls*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568687/>
- OMS. (2023). *Organización Mundial de la Salud. Health topics*. Obtenido de Enfermedades cardiovasculares: [https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
- Opie, L. H. (2014). Cardiac Metabolism in Health and Disease. En S. W. Monte, W. H. Jonathon, & R. S. James, *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease* (págs. 23-36). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405206-2.00002-8>



- Ruparelia, N., Chai, J. T., Fisher, E. A., & Choudhury, R. P. (2017). Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol*, 14(3), 133-144. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.185>
- Salud, S. d. (2018). *Distribución de Egresos Hospitalarios por enfermedad isquémica [Gráfica]*. México. Obtenido de [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid\\_ENT2018.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid_ENT2018.pdf)
- Salud, S. d. (2018). *Panorama Epidemiológico 2018. Enfermedades no transmisibles*. Dirección General de Epidemiología, México. Obtenido de [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid\\_ENT2018.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid_ENT2018.pdf)
- Salud, S. d. (2020). *Panorama Epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, 2019*. Dirección General de Epidemiología, México. Obtenido de [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid\\_ENT2019.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid_ENT2019.pdf)
- Salud, S. d. (2021). *Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, 2020*. Dirección General de Epidemiología, México. Obtenido de [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid\\_ENT2020.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid_ENT2020.pdf)
- Salud, S. d. (2021). *Tasa de incidencia de enfermedad isquémica del corazón, por grupos de edad y sexo; México 2020 [Gráfica]*. Dirección General de Epidemiología, México. Obtenido de [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid\\_ENT2020.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/PANORAMA/panoepid_ENT2020.pdf)
- Salud, S. d. (28 de septiembre de 2022). *Gobierno de México*. Obtenido de <https://www.gob.mx>.

- Salud, S. d. (2022). *Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, cierre 2021*. Dirección General de Epidemiología, México. Obtenido de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/745354/PanoEpi\\_ENT\\_Cierre2021.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/745354/PanoEpi_ENT_Cierre2021.pdf)
- Sattler, S., & Kennedy-Lydon, T. (2017). *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8>
- Shao, L. S., Ren, C. L., Kobayashi, S., Asahara, T., & Yang, J. (2022). Inflammation in myocardial infarction: roles of mesenchymal stem cells and their secretome. *Cell Death Discovery*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41420-022-01235-7>
- Silverthorn, U. (2019). *Desarrollo de placas ateroscleróticas [Ilustración]*. Medica Panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/visorebookv2/ebook/9786078546237#%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22sistemica%22>
- Stern, S. D., Cifu, A. S., & Altkorn, D. (2021). *Diagnóstico basado en los síntomas: Una guía basada en evidencias, 4e.* (& C. Stern S.C., Ed.) McGraw Hill. Obtenido de <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=3069&sectionid=265824182>
- Su, J.-H., Luo, M.-Y., Liang, N., Gong, S.-X., Chen, W., Huang, W.-Q., . . . Wang, A.-P. (2021). Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.745061>
- Sweis, R. N., & Jivan, A. (junio de 2022). *MANUAL MSD. Versión para profesionales*. Obtenido de *Infarto agudo de miocardio*: <https://www.msdmanuals.com/es->

mx/professional/trastornos-cardiovasculares/enfermedad-coronaria/infarto-agudo-de-miocardio-im#

- Taherkhani, S., Suzuki, K., & Castell, L. (2020). A Short Overview of Changes in Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress in Response to Physical Activity and Antioxidant Supplementation. *Antioxidants (Basel)*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/antiox9090886>
- Tajer, C. D. (junio de 2013). Infarto agudo de miocardio: ¿cuándo sospecharlo y qué hacer? *Revista Argentina de Cardiología*, 81(3). Obtenido de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305328735020>
- Tamargo, J., & Delpón, E. (2020). La función de bomba del corazón. En *Fisiología humana*, 5e. McGraw Hill. Obtenido de <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=2987&sectionid=252840057>
- Tammy R. Dugas, K. J. (2020). *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology*. New Orleans, LA, United States: Elsevier Inc. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813602-7.00015-6>
- Tilea, I., Varga, A., & Serban, R. C. (2021). Past, Present, and Future of Blood Biomarkers for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction-Promises and Challenges. *Diagnostics*, 11(5), 881. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/diagnostics11050881>
- Tortora, G. J., & Derickson, B. (2018b). *Pericardio y pared cardiaca [Ilustración]*. Ciudad de México, México: Medica Panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121#{%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22coraz%C3%B3n%22}>

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018c). *Anatomía interna del corazón [Ilustración]*. Ciudad de México, México: Medica Panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121#{%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22coraz%C3%B3n%22}>

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principios de Anatomía y Fisiología 15a edición*. medica panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121#{%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22%22}>

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018a). *Posición del corazón y las estructuras asociadas en el mediastino [Ilustración]*. Ciudad de México, México: Medica Panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121#{%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22coraz%C3%B3n%22}>

Tortora, G. J., Tortora, G., & Derrickson, B. (2018d). *Sistema de circulación sistémica y pulmonar [Ilustración]*. Ciudad de México, México: Medica Panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121#{%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22coraz%C3%B3n%22}>

Unglaub Silverthorn, D. (2019). *Estructura del corazón [Ilustración]*. Ciudad de México, México: Medica Panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121#{%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22coraz%C3%B3n%22}>

78546237#{%22Pagina%22:%22442%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22coraz%C3%B3n%22}

Unglaub Silverthorn, D. (2019). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado. 8a edición*. Medica Panamericana. Obtenido de <http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786078546237#{%22Pagina%22:%22IV%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22endotelio%22}>

Valvona, C. J., Filmore, H. L., Nunn, P. B., & Pilkington, G. J. (2015). The Regulation and Function of Lactate Dehydrogenase A: Therapeutic Potential in Brain Tumor. *Brain Pathology*, 2. <https://doi.org/10.1111/bpa.12299>

Warner, M. J., & Tivakaran, V. S. (12 de febrero de 2023). *National Library of Medicine*. (StatPearls, Editor) Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470572/>

Wu, Y., Lu, C., Pan, N., Zhang, M., An, Y., Xu, M., . . . Tan, L. (2021). Serum lactate dehydrogenase activities as systems biomarkers for 48 types of human diseases. *Scientific Reports*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-021-92430-6>

Wu, Y., Lu, C., Pan, N., Zhang, M., An, Y., Xu, M., . . . Tan, L. (2021). Serum LDH activities in 48 different types of diseases. The average in red would be that of the control group. The data were sorted in ascending order according to the median values. Chronic obstructive PD chronic obstructive pulmonary disease. [Gráfica]. *Scientific Reports*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-021-92430-6>

- Wu, Y., Pan, N., Xu, M., Tan, L., Zhang, L., & An, Y. (2021). Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Myocardial Infarction. *Fronteries Cardiovascular Medicine*, 3(7), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.617277>
- Xing, Y., Yang, S.-D., Wang, M.-M., Feng, Y.-S., Dong, F., & Zhang, F. (2020). The Beneficial Role of Exercise Training for Myocardial Infarction Treatment in Elderly. *Front Physiol*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00270>
- Young Kim, S., Lee, J.-P., Shin, W.-R., Oh, I.-H., Ahn, J.-Y., & Kim, Y.-H. (2022). Cardiac biomarkers and detection methods for myocardial infarction. *Molecular & Cellular Toxicology*, 18, 443-455. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s13273-022-00287-1>
- Zeng, Y., Zhao, Y., Dai, S., Liu, Y., Zhang, R., Yan, H., . . . Wang, Y. (2022). Impact of lactate dehydrogenase on prognosis of patients undergoing cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord.*, 22(1), 2-10. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02848-7>
- Zhang, H., Kang, K., Chen, S., Su, Q., Zhang, W., Zeng, L., . . . Chai, D. (26 de Octubre de 2023). High serum lactate dehydrogenase as a predictor of cardiac insufficiency at follow-up in elderly patients with acute myocardial infarction. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1-26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105253>
- Zhang, Q., Wang, L., Wang, S., Cheng, H., Xu, L., Pei, G., . . . Wei, Q. (2022). Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(78), 2-38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z>
- Zhu, W., Ma, Y., Guo, W., Lu, J., Li, X., Wu, J., . . . Zhang, Q. (4 de enero de 2022). Serum Level of Lactate Dehydrogenase is Associated with Cardiovascular Disease Risk as Determined by the Framingham Risk Score and Arterial Stiffness in a Health-Examined Population in China. *Int Gen Med*, 4(15), 11-17. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S337517>

Zuurbier, C. J., Bertrand, L., Beauloye, C. R., Andreadou, I., Ruiz-Meana, M., Jespersen, N. R., . . . Krieg, T. (2020). Summary of the proposed pathways of cardiac metabolism covered in this review. [Ilustración]. *Cellular and Molecular Medicine*, 24(11), 5937-5954. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcmm.15180>

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Ubicación del corazón y estructuras asociadas en el mediastino. ....	4
<b>Figura 2.</b> Pericardio y pared cardiaca. ....	6
<b>Figura 3.</b> Anatomía interna del corazón.....	7
<b>Figura 4.</b> Sistema de circulación sistémica y pulmonar.....	9
<b>Figura 5.</b> Estructura interna de los vasos sanguíneos. ....	14
<b>Figura 6.</b> Diagrama general de la disfunción endotelial. ....	18
<b>Figura 7.</b> Diagrama general del mecanismo para la formación del trombo coronario.. ..	20
<b>Figura 8.</b> Egresos hospitalarios por cardiopatía isquémica en México de 2010-2018. ...	22
<b>Figura 9.</b> Incidencia de cardiopatía isquémica por edad y sexo en México 2020. ....	24
<b>Figura 10.</b> Mortalidad por enfermedades del corazón en México de 2020 a 2022.....	25
<b>Figura 11.</b> Principales causas de muerte en Estados Unidos en 2022.....	27
<b>Figura 12.</b> Eventos involucrados en el IM. ....	28
<b>Figura 13.</b> Diagrama general de las consecuencias de la trombosis coronaria.....	30
<b>Figura 14.</b> Anomalías en el ECG en la AI y el IM sin elevación del segmento ST. ....	31
<b>Figura 15.</b> Evolución en el ECG en el IM con elevación del segmento ST.....	31
<b>Figura 16.</b> Metabolismo celular en un corazón sano. ....	39
<b>Figura 17.</b> Metabolismo celular en el IM. ....	41

<b>Figura 18.</b> Efectos de daño tisular en la respuesta inmunitaria. ....	43
<b>Figura 19.</b> Respuesta inflamatoria asociada al IM.....	48
<b>Figura 20.</b> Función general de las ILs proinflamatorias. ....	54
<b>Figura 21.</b> Descripción visual usada en la metodología para la simulación de cirugía. ..	60
<b>Figura 22.</b> Descripción visual usada en la metodología para la inducción del IM por oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda.....	61
<b>Figura 23.</b> Descripción visual del modelo de nado forzado como tratamiento no farmacológico. ....	62
<b>Figura 24.</b> Descripción visual de la administración de valsartán por vía i.m. como tratamiento farmacológico. ....	63
<b>Figura 25.</b> Metabolismo de la glucólisis anaerobia posterior a la oclusión de la arteria coronaria DAI. ....	73
<b>Figura 26.</b> Mecanismo involucrado en la liberación de LDH en los grupos experimentales S y EOC .....	78
<b>Figura 27.</b> Mecanismo involucrado en la liberación de LDH en los grupos experimentales V y OC .....	79
 <b>Índice de tablas</b>	
<b>Tabla 1.</b> Adyuvantes para el tratamiento del IM. ....	33
<b>Tabla 2.</b> Distribución y organización de los cuatro grupos experimentales.....	56
<b>Tabla 3.</b> Marcado de modelo biológico rata Wistar hembra. ....	56
<b>Tabla 4.</b> Materiales de laboratorio y consumibles empleados para la experimentación. .	57
<b>Tabla 5.</b> Información adicional del kit de ELISA empleado para la determinación de la actividad LDH.....	58

<b>Tabla 6.</b> Contenido de los reactivos provistos por el kit de ELISA para la actividad LDH. .....	58
<b>Tabla 7.</b> Concentración de los componentes de los reactivos provistos por el kit de ELISA para la actividad LDH.....	58
<b>Tabla 8.</b> Equipos empleados para la experimentación. ....	59
<b>Tabla 9.</b> Condiciones de almacenamiento para los reactivos provistos por el kit de ELISA para la actividad LDH.....	59
<b>Tabla 10.</b> Condiciones empleadas durante la determinación de la actividad LDH.....	64
<b>Tabla 11.</b> Comportamiento conductual en la prueba de natación forzada observado en el grupo experimental EOC. ....	67
<b>Tabla 12.</b> Valores de LDH (U/L) promedio $\pm$ error estándar, al finalizar el periodo de experimentación.....	68
<b>Tabla 13.</b> Cuantificación de citocinas proinflamatorias por kit de citometría de flujo. ....	71
<b>Tabla 14.</b> Cuantificación de LDH por kit de ELISA.....	72
<b>Índice de gráficas</b>	
<b>Gráfica 1.</b> Valores promedio de niveles séricos de LDH. ....	68