



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Participación del receptor AT₁ en la evolución del infarto miocárdico inducido por la oclusión de la arteria coronaria a las 2, 4, 24, 48 horas y 1, 2, 3, 4 semanas en rata wistar hembra.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA
CITLALI JUTSIL SÁMANO HERNÁNDEZ

ASESORA: Dra. Jazmín Flores Monroy
COASESORA: Dra. Luisa Martínez Aguilar

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

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

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

Participación del receptor AT1 en la evolución del infarto miocárdico inducido por la oclusión de la arteria coronaria a las 2, 4, 24, 48 horas y 1, 2, 3, 4 semanas en rata Wistar hembra.

Que presenta la pasante: Cittali Jutsil Sámano Hernández
Con número de cuenta: 307315016 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Mayo de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Amparo Ramos Aguilar	
SECRETARIO	Dra. Jazmin Flores Monroy	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Azucena Lee Mendoza	
2do. SUPLENTE	M. en C. Raúl Sampieri Cabrera	

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

LMCF/cps*

Dedicatorias.

A MI ÁNGEL

Fuiste uno de los motivos más grandes para alcanzar este triunfo, esto va para ti con todo mi amor y esfuerzo, porque aunque no estés físicamente siempre te llevo en mi corazón y pensamiento.

Siempre te recordaré papá.

MAMÁ

Hoy se culmina una etapa que vivimos juntas, fuiste parte de esto en todos los sentidos, compartiste conmigo desveladas y preocupaciones, pero puedes estar satisfecha ya que has cumplido con honores tu papel, siéntete orgullosa por la mujer que forjaste ya que no hay queja alguna, gracias por siempre ser mi ejemplo a seguir, por ser mi amiga, cómplice y confidente, por enseñarme a no rendirme y luchar como una guerrera hasta el final, pero sobre todo gracias por enseñarme que aunque la vida te de los golpes que te dé siempre hay que seguir adelante con la cabeza bien en alto y no voltear a ver el pasado.

Te amo mami; doy gracias a Dios por ser tu quien me guiara en esta vida.

VANE

Como siempre te lo digo, mejor hermana no pude tener, Dios no se equivoca y me mando ese complemento que llena mi vida de risas y locuras, ocurrencias y aventuras, gracias por estar ahí con un consejo, regaño o risa, por caminar conmigo siempre, por dejarme caer pero ayudarme a levantarme, te adoro con toda mi vida y te pido que luches por llegar a la meta, para que saborees esto que hoy vivo como persona independiente y profesionista, no te rindas, y créeme que si deseas hacerlo no lo voy a permitir ya que estaré detrás de ti impulsándote, porque para eso son las hermanas, para no dejarse solas.

OCTAVIO

Lo logré!, llegué a la meta mi chavo, me costó pero se siente muy bien, gracias por no soltar mi mano en estos más de 5 años a pesar de la distancia y las adversidades, por continuar impulsándome día tras día, por creer en mí; no cabe duda que a tu lado crecí en muchos aspectos, el destino no se equivoca y me siento muy feliz porque te cruzaste en mi camino y fue un parteaguas en mi vida, puedo decir que hay un antes y un después de ti, y deseo que aquí sigas, que continuemos avanzando juntos y superando dificultades como hasta ahora, porque ya formas parte de mi historia. Te amo.

Agradecimientos.

Gracias a mi segunda casa FES CUAUTITLÁN, la que me vio crecer como persona y profesionista, a la que le debo el estar hasta donde estoy, siempre recordaré esos pasillos y laboratorios donde pasé la mejor etapa de mi vida, deseando siempre regresar a ella.

A mis profesores, guías importantes en este largo camino, por sus consejos, enseñanzas, retos y risas que compartieron conmigo, porque a cada uno de ustedes los recordaré siempre.

A mis amigos y compañeros de carrera ya que fueron parte fundamental de esto, con un consejo, palabras de aliento, porras, risas y lágrimas, cada uno de ustedes forma parte de mi historia.

Gracias a la UNAM por dejarme formar parte de ésta enorme familia, por saborear las mieles del conocimiento, compañerismo, lealtad y amor, a donde quiera que vaya dejaré en alto ésta máxima casa de estudios, aplicando el lema "Por mi Raza Hablará el Espíritu"

Esta tesis se realizó gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT); proyecto IN212213 DGAPA-UNAM; Cátedra PIAPIC-30, PIAPIME2.11.02.16; PIAPI 1645, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.

"PIEL DORADA, SANGRE AZUL"

ÍNDICE GENERAL	PÁGINA
Dedicatorias.....	I
Agradecimientos.....	II
Abreviaturas.....	III
Índice de Figuras.....	IV
Índice de Tablas.....	V
Índice de Gráficas.....	V
1.0 INTRODUCCIÓN.....	1
2.0 GENERALIDADES.....	3
2.1 Anatomía del corazón.....	3
2.1.1 Características anatómicas.....	5
2.1.2 Características.....	6
2.1.3 Pericardio.....	7
2.1.4 Pared.....	7
2.1.5 Cavidades.....	8
2.1.6 Inervación.....	11
2.1.7 Irrigación.....	11
2.1.8 Músculo Cardíaco.....	11
2.1.9 Sistema de conducción cardíaco.....	11
2.2 Fisiología del corazón.....	13
2.2.1 Potencial de acción.....	13
2.2.2 Propagación del potencial de acción.....	15
2.2.3 Ciclo cardíaco.....	15
2.2.4 Gasto cardíaco.....	17

2.2.5 Presión Arterial.....	20
2.2.6 Regulación de la Presión Arterial.....	21
2.3 Infarto agudo de miocardio.....	24
2.3.1 Fisiopatología.....	26
2.3.2 Detección.....	27
2.3.3 Expansión del infarto.....	28
2.3.3.1 Fisiopatología.....	29
2.3.3.2 Datos clínicos de expansión del infarto.....	29
2.3.4 Incidencia.....	31
2.4 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	31
2.4.1 Angiotensinógeno.....	33
2.4.2 Renina.....	33
2.4.3 ECA.....	33
2.5 Angiotensina II.....	34
2.5.1 Efectos vasculares.....	34
2.6 Antagonistas del Receptor AT ₁ y AT ₂ de Ang II.....	35
3.0 OBJETIVOS.....	38
3.1 Objetivo General.....	38
3.2 Objetivo Específico.....	38
4.0 HIPOTESIS.....	38
5.0 METODOLOGÍA.....	39
5.1 Inducción del Infarto Miocárdico.....	39
5.2 índice de mortalidad.....	40
5.3 Determinación del área infartada.....	40
5.4 Determinación de la hipertrofia cardíaca con el peso corporal del	41

animal.....	
5.5 Determinación de la reactividad vascular.....	41
5.6 Análisis Estadístico.....	42
6.0 RESULTADOS.....	43
7.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	49
8.0 CONCLUSIONES.....	52
9.0 REFERENCIAS.....	53

ABREVIATURAS

SRA	Sistema Renina Angiotensina
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
AT1	Receptor Tipo 1 de Angiotensina I
AT2	Receptor Tipo 2 de Angiotensina II
SNC	Sistema Nervioso Central
AV	Aurícula Ventricular
SL	Válvulas Semilunares
pO₂	Presión Parcial del Oxígeno
pCO₂	Presión Parcial de Dióxido de Carbono
H⁺	Ión Hidrógeno
CO₂	Dióxido de Carbono
ADH	Hormona Antidiurética
CK	Creatina Cinasa
LDH	Lactato Deshidrogenasa
AST	Aspartato Transaminasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
ETN	Enfermedades No Transmisibles
RNA	Acido Ribonucléico
mRNA	Acido Ribonucléico mensajero
IPx	Índice de Peso de la Cavidad

Px	Peso de la cavidad
Pc	Peso corporal de la rata
NaCl	Cloruro de Sodio
KCl	Cloruro de Potasio
KH₂PO₄	Fosfato de Potasio Monobásico
CaCl	Cloruro de Calcio
NaHCO₂	Carbonato de Sodio
VD	Ventrículo Derecho
VI	Ventrículo Izquierdo
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
FC	Frecuencia Cardiaca
IM	Infarto de Miocardio
NIH	Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Anatomía del corazón.....	5
Figura 1.1 Capas del corazón	8
Figura 1.2 Cavidades del corazón.....	10
Figura 1.3 Potencial de acción.....	14
Figura 1.4 Presión cardiaca.....	20
Figura 1.5 Lesión por Infarto de Miocardio.....	25
Figura 1.6 Etapas del Infarto de Miocardio.....	30
Figura 1.7 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	32
Figura 1.8 Mecanismo de acción de la Angiotensina II.....	35
Figura 1.9 Receptores AT1 Y AT2.....	37
Figura 5.1 Rata Hembra Wistar infartada	39
Figura 5.2 Extracción del corazón infartado.....	40
Figura 5.3 Anillo aórtico en cámara para órgano aislado.....	42

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Índices de porcentaje de infarto e hipertrofia ventricular de ratas Wistar hembra	43
---	----

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos de aorta de rata Wistar hembra.....	44
---	----

Gráfica 2 Areas bajo la curva de la respuesta contractil a Ang II en anillos de aorta de ratas Wistar hembra.....	44
--	----

Gráfica 3 Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto agudo (2, 4, 24 y 48 h post infarto) en rata Wistar hembra. N=6. *p>0.05 vs Sham.....	45
---	----

Gráfica 4 Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto Crónico (1, 2 ,3 y 4 semanas después de la oclusión coronaria) en rata Wistar hembra. N=6. *p>0.05 vs sham.....	45
---	----

Gráfica 5 Curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos de aorta de rata Wistar hembra en presencia de valsartán.....	46
---	----

Gráfica 6 Áreas bajo la curva de la respuesta contractil a Ang II en anillos de aorta de ratas Wistar hembra en presencia de Valsartán	47
---	----

Gráfica 7 Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto agudo en rata Wistar hembra en presencia de Valsartán. . N=6. *p>0.05 vs Sham.....	47
--	----

Gráfica 8 Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto agudo en rata Wistar hembra con valsartán. N=6. *p>0.05 vs Sham.	48
---	----

1.0 Introducción

El corazón humano es una bomba eficaz, que durante la vida de una persona impulsa diariamente más de 6000 litros de sangre a través del cuerpo, suministrando constantemente a los tejidos los nutrientes vitales y favoreciendo la excreción de los productos de desecho, las cardiopatías son la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo afectando a un total de unas 750 000 personas al año con una prevalencia que va en aumento, en México es una de las principales causas de muerte debido a las complicaciones que se encuentran como puede ser el tiempo de la evolución de la enfermedad ya que su diagnóstico se realiza cuando el paciente se presenta a revisión y tiene muy avanzada la enfermedad, ya que en México no hay una disciplina ni un método de prevención de enfermedades o diagnóstico temprano. *(Tórtora 2013)*

Un infarto de miocardio es el desarrollo agudo o repentino de una zona localizada o circunscrita de necrosis miocárdica debida a isquemia grave por inadecuación del flujo sanguíneo, oxigenación o de ambos a la vez; un infarto de miocardio en evolución es un proceso en el que el segmento de miocardio está progresando de la isquemia a la necrosis real, habitualmente a causa de la oclusión de una arteria coronaria. Este concepto implica que la progresión puede ser detenida antes de que sea completa. Los datos anatomopatológicos y angiográficos implican a la trombosis coronaria; para que se desarrolle una trombosis coronaria son necesarios tres factores: anomalías en la íntima o endotelio coronario, un sistema trombotico activo, un acontecimiento desencadenante que cree una interacción entre los factores. *(Silverthorn 2009)*

Dentro de esta cardiopatía uno de los sistemas que participan en el desarrollo de la enfermedad se encuentra el Sistema Renina-Angiotensina (SRA), cuyas acciones están relacionadas sobre todo con la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y de la presión arterial. La vía de síntesis del (SRA) se inicia con la acción de la renina sobre el angiotensinógeno. La renina es una enzima proteolítica, ésta a su vez genera un decapeptido inactivo, la angiotensina I, a su vez, la angiotensina I es el sustrato de la enzima convertidora de la angiotensina

(ECA) que da lugar a la angiotensina II principal efector del sistema (**Pérez y Hiriart 2006**).

La angiotensina II ejerce sus acciones a través de su unión a receptores específicos, como lo son los de tipo AT₁ y AT₂. Los receptores AT₁ genera un efecto vasoconstrictor y proliferación celular por lo que este trabajo pretende estudiar la participación del receptor AT₁ en la evolución del infarto miocárdico inducido por la oclusión de la arteria coronaria a las 2, 4, 24,48 horas y 1, 2, 3, 4 semanas en rata Wistar hembra. (**Santeliz y Romero 2008**)

2.0 Generalidades.

2.1 Anatomía del corazón.

El corazón está compuesto por dos mitades diferenciadas, por lo cual se describen un “corazón derecho” y un “corazón izquierdo”. En cada una de estas mitades hay dos cavidades: una aurícula (atrio) y un ventrículo. Mientras que el corazón derecho y el corazón izquierdo están separados por un tabique, cada una de las aurículas comunica con el ventrículo correspondiente por un orificio provisto de válvulas que aseguran, en cada mitad del corazón, una circulación sanguínea en sentido único. A las aurículas llegan las venas, de los ventrículos parten las arterias.

La sangre circula en el organismo a partir del ventrículo izquierdo, su contracción impulsa la sangre arterial a la aorta y a partir de ésta se reparte en todo el resto del cuerpo, excepto en los pulmones. En los diferentes órganos y en los capilares se establecen intercambios fisicoquímicos que aseguran la vida de los diferentes tejidos. El resultado de estos intercambios es transportado por la sangre de los capilares. Ésta es recogida por las venas que la conducen a la aurícula derecha, por intercambio de las vena cava superior e inferior. De la aurícula derecha la sangre pasa al ventrículo derecho, que impulsa, por su contracción, la sangre venosa al tronco pulmonar y de allí a los dos pulmones. *(Tórtora 2013)*

En los pulmones, la sangre venosa sufre una transformación en el curso de la cual se elimina al exterior el anhídrido carbónico y se enriquece en oxígeno. La sangre así oxigenada, sangre arterial, vuelve al corazón por las venas pulmonares que terminan en la aurícula izquierda, de la aurícula izquierda la sangre arterial pasa al ventrículo izquierdo quedando así cerrado el circuito sanguíneo. Se opone así el corazón derecho, que contiene sangre venosa, la cual envía a los pulmones, al corazón izquierdo que recibe sangre arterial, la que reparte en el resto del cuerpo. La sangre circula en los vasos “con sentido único”: se aleja del corazón en las arterias y se dirige hacia él en las venas. En el corazón el curso de la sangre está guiado por las válvulas auriculoventriculares; éstas se oponen al reflujo de la

sangre desde los ventrículos hacia las aurículas. Las válvulas pulmonar y aórtica evitan el reflujo de la sangre desde las arterias (pulmonar y ahora) hacia los ventrículos

El corazón es un músculo hueco que circunscribe cavidades en las cuales circula la sangre. Cuando se relaja (*diástole*), atrae hacia sí la sangre que circula en las venas; cuando se contrae (*sístole*) expulsa la sangre hacia las arterias: aorta o tronco pulmonar. Está formado por un músculo con propiedades particulares, el miocardio, tapizado interiormente por el endocardio y exteriormente por el epicardio. El corazón está rodeado por el pericardio, conjunto fibroso que lo separa de los órganos vecinos. (*Silverthorn 2009*)

El corazón está situado en el tórax, detrás de la pared esternocondrocostal, en la parte inferior del mediastino, éste es una región que se encuentra situada profundamente en el tórax, entre las regiones pleuropulmonares derecha e izquierda, está limitado por delante, por la cara posterior del esternón, de los cartílagos costales y de los espacios intercondrales; por detrás, por la cara anterior de la columna vertebral desde T1 hasta L1; a los dos lados, por las pleuras, porciones mediastínicas, derecha e izquierda; por abajo, por la porción mediana del diafragma; por arriba, por el orificio torácico superior, a través del cual se comunica con los diferentes planos del cuello. Se le divide, con fines de estudio topográfico, mediante un plano horizontal, que va desde el ángulo esternal hasta la cara inferior de la 4ª vértebra torácica, separando un mediastino superior de un mediastino inferior.

El corazón se encuentra entre ambos pulmones, rodeados por sus pleuras, por encima del diafragma, delante de la columna vertebral. Se proyecta en el segmento comprendido entre la 4ª y la 8ª apófisis espinosa de las vértebras torácicas (vértebras cardíacas). Situado en la línea mediana, se desarrolla sobre todo a la izquierda de esta línea y ligeramente hacia la derecha. Lo mantienen en su situación los grandes vasos que llegan a él o que de él parten, abajo, las conexiones entre la vena cava inferior y el constituyen un elemento de fijación importante. Por intermedio del pericardio está unido a las diferentes estructuras de

la pared torácica o del mediastino. En el interior del pericardio, el corazón está libre, pero mantenido en su posición por continuidad con los grandes vasos y además, por el pericardio fibroso y por las inserciones diafragmáticas de éste. (Frazier et al. 2007)

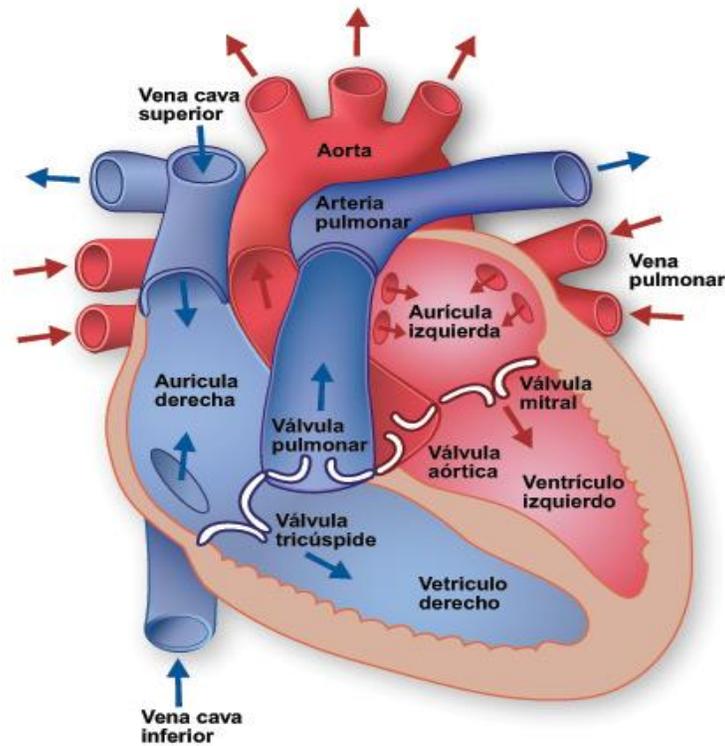


Fig 1. Anatomía del corazón. (Tórtora 2013)

2.1.1 Características Anatómicas.

Se considera el corazón fijado y mantenido en su lugar (*in situ*) dentro del tórax por los grandes vasos. Tiene la forma de un cono o una pirámide. En él pueden reconocerse:

- Una base, dirigida hacia tras, arriba y algo a la derecha.
- Un vértice o punta (ápex), situado adelante y a la izquierda

La línea que une el vértice del corazón al centro de su base está orientada de abajo hacia arriba y de adelante hacia atrás. El eje general del corazón se acerca más a la horizontal que a la vertical. En este caso se trata del tipo más frecuente: oblicuo. Según la forma del tórax, el corazón puede ser transversal, o menostransversal en los individuos longilíneos. (*Santeliz y Romero 2008*)

2.1.2 Características.

El corazón vivo está animado por contracciones energéticas. Su tejido muscular varía del rosado al rojo oscuro. En su superficie, importantes cúmulos de tejido adiposo se ubican en los surcos del órgano. Su consistencia es variable: en las aurículas que son delgadas, el corazón aparece blando. Los ventrículos son más resistentes, más elásticos, sobre todo el izquierdo. El corazón es duro durante su período de contracción (sístole), está más blando y distendido durante la relajación ventricular (diástole). Su consistencia varía también con la edad, con la magnitud del volumen sanguíneo en su interior, así como con ciertas enfermedades que la aumentan o la disminuyen. (*Silverthorn 2009, Wong et. al. 2007*)

El volumen y peso varían de acuerdo con el sexo y con la edad: el corazón del hombre es más voluminoso que el de la mujer. Al nacer pesa aproximadamente 25g; a los 10 años, entre 100 y 125 g y en el adulto entre 200 y 250 g. Este peso aumenta con la talla y con la capacidad torácica. El volumen depende del trabajo muscular y de los esfuerzos físicos a los que el individuo está sometido; de modo semejante a los músculos estriados de la vida de relación, el esfuerzo produce un aumento de su volumen debido a la hipertrofia del miocardio: el corazón grande de los deportistas no es un corazón distendido ni fatigado si no, por el contrario, un órgano más robusto y mejor adaptado al esfuerzo.

El gasto cardíaco es el volumen de sangre que el corazón bombea por minuto. El gasto de las cavidades izquierdas debe ser igual al de las cavidades derechas. Si

el gasto del corazón derecho es superior al gasto del corazón izquierdo se produce una estasis sanguínea (estancamiento) entre el corazón derecho y el corazón izquierdo, es decir, en los pulmones, lo que causa un edema pulmonar. *(Silverthorn 2009, Dedkov et. al. 2014)*

2.1.3 Pericardio

La membrana que rodea al corazón y lo protege es el pericardio, el cual impide que el corazón se desplace de su posición en el mediastino, al mismo tiempo que permite libertad para que el corazón se pueda contraer. El pericardio consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y el seroso.

a) El pericardio fibroso, más externo, es un saco de tejido conjuntivo fibroso duro no elástico. Descansa sobre el diafragma y se continúa con el centro tendinoso del mismo. Las superficies laterales se continúan con las pleuras parietales. La función del pericardio fibroso es evitar el excesivo estiramiento del corazón durante la diástole, proporcionarle protección y fijarlo al mediastino.

b) El pericardio seroso, más interno, es una fina membrana formada por dos capas:

1.-La capa más interna visceral o pericardio, que está adherida al miocardio.

2.-La capa más externa parietal, que se fusiona con el pericardio fibroso.

Entre las hojas parietal y visceral hay un espacio virtual, la cavidad pericárdica, que contiene una fina capa de líquido seroso, el líquido pericárdico, que reduce la fricción entre las capas visceral y parietal durante los movimientos del corazón. *(Tórtora 2013)*

2.1.4 Pared

La pared del corazón está formada por tres capas:

Una capa externa, denominada epicardio, que corresponde a la capa visceral del pericardio seroso.

Una capa intermedia, llamada miocardio, formada por tejido muscular cardíaco.

Una capa interna, denominada endocardio, la cual recubre el interior del corazón y las válvulas cardíacas y se continúa con el endotelio de los vasos torácicos que llegan al corazón o nacen de él.

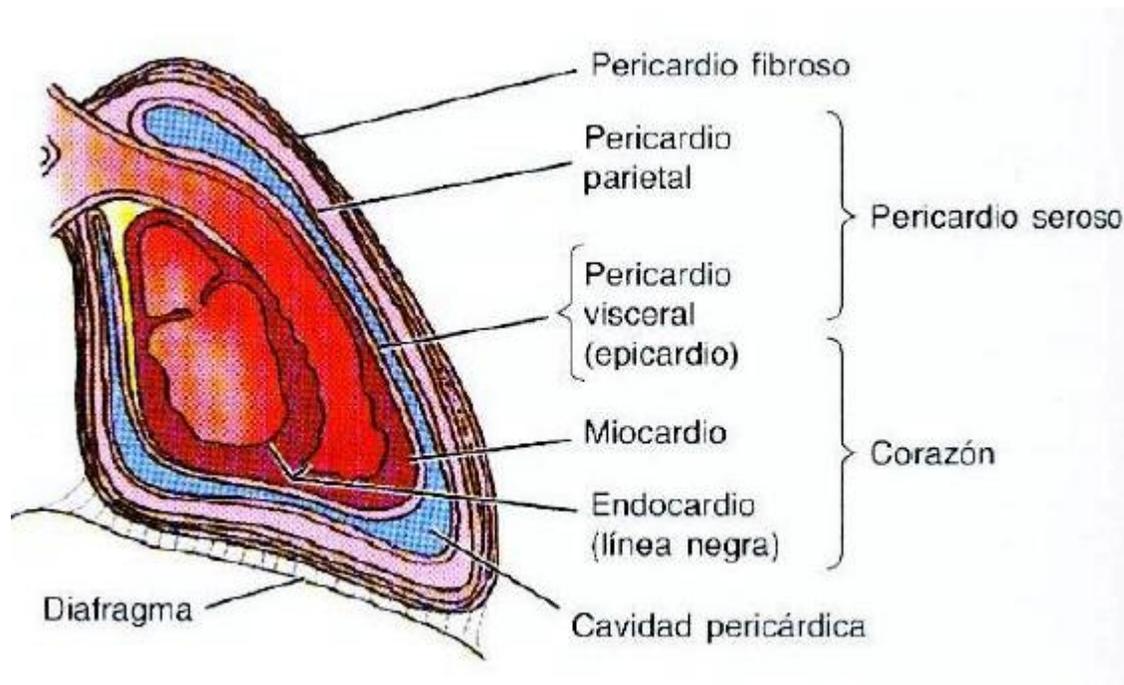


Fig 1.1 Capas del corazón. (Tórtora 2013)

2.1.5 Cavidades

El corazón está formado por 4 cavidades: dos superiores, las aurículas y dos inferiores, los ventrículos. En la superficie anterior de cada aurícula se observa una estructura arrugada a manera de bolsa, la orejuela, la cual incrementa levemente la capacidad de la aurícula.

1.-Aurícula derecha: es una cavidad estrecha, de paredes delgadas, que forma el borde derecho del corazón y está separada de la aurícula izquierda por el tabique interauricular. Recibe sangre de tres vasos, la vena cava superior e inferior, y el seno coronario. La sangre fluye de la aurícula derecha al ventrículo derecho por el orificio aurículoventricular derecho, donde se sitúa la válvula tricúspide, que recibe este nombre por tener tres cúspides.

2.-Ventrículo derecho: es una cavidad alargada de paredes gruesas, que forma la cara anterior del corazón. El tabique interventricular lo separa del ventrículo izquierdo. El interior del ventrículo derecho presenta unas elevaciones musculares denominadas trabéculas carnosas. Las cúspides de la válvula tricúspide están conectadas entre sí por las cuerdas tendinosas que se unen a los músculos papilares. Las cuerdas tendinosas impiden que las válvulas sean arrastradas al interior de la aurícula cuando aumenta la presión ventricular. La sangre fluye del ventrículo a través de la válvula semilunar pulmonar hacia el tronco de la arteria pulmonar. El tronco pulmonar se divide en arteria pulmonar derecha y arteria pulmonar izquierda.

3.-Aurícula izquierda: es una cavidad rectangular de paredes delgadas, que se sitúa por detrás de la aurícula derecha y forma la mayor parte de la base del corazón. Recibe sangre de los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares, que se sitúan a la cara posterior, dos a cada lado. La cara anterior y posterior de la pared de la aurícula izquierda es lisa debido a que los músculos pectíneos se sitúan exclusivamente en la orejuela. La sangre pasa de esta cavidad al ventrículo izquierdo a través del orificio aurículo-ventricular izquierdo, recubierto por una válvula que tiene dos cúspides válvula mitral (o bicúspide).

4.-Ventrículo izquierdo: esta cavidad constituye el vértice del corazón, casi toda su cara y borde izquierdo y la cara diafragmática. Su pared es gruesa y presenta trabéculas carnosas y cuerdas tendinosas, que fijan las cúspides de la válvula a los músculos papilares. La sangre fluye del ventrículo izquierdo a través de la válvula semilunar aórtica hacia la arteria aorta. (*Silverthorn 2009*)

El grosor de las paredes de las 4 cavidades varía en función de su acción. Las aurículas tienen unas paredes delgadas debido a que solo transfieren la sangre a los ventrículos adyacentes. El ventrículo derecho tiene una pared más delgada que el ventrículo izquierdo debido a que bombea la sangre a los pulmones, mientras el ventrículo izquierdo la bombea a todo el organismo. La pared muscular del ventrículo izquierdo es entre 2-4 veces más gruesa que la del ventrículo derecho.

Entre el miocardio auricular y ventricular existe una capa de tejido conjuntivo denso que constituye el esqueleto fibroso del corazón. Cuatro anillos fibrosos, donde se unen las válvulas cardíacas, están fusionados entre si y constituyen una barrera eléctrica entre el miocardio auricular y ventricular. (*Bridman et. al. 2005*)

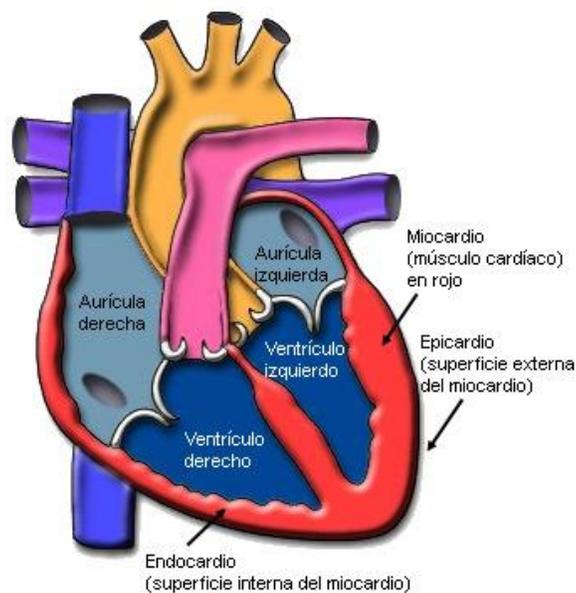


Fig 1.2 Cavidades del corazón. (*Silverthorn 2009*)

2.1.6 Inervación

El corazón está inervado por fibras nerviosas autónomas, tanto del sistema parasimpático como del sistema simpático, que forman el plexo cardíaco. Las ramas del plexo cardíaco inervan el tejido de conducción, los vasos sanguíneos coronarios y el miocardio auricular y ventricular. Las fibras simpáticas proceden de los segmentos medulares cervical y torácico. La inervación parasimpática deriva de los nervios vagos o x par craneal.

2.1.7 Irrigación

En la parte inicial de la aorta ascendente nacen las dos arterias coronarias principales, la arteria coronaria derecha y la arteria coronaria izquierda. Estas arterias se ramifican para poder distribuir la sangre oxigenada a través de todo el miocardio. La sangre no oxigenada es drenada por venas que desembocan en el seno coronario, la cual desemboca en la aurícula derecha. El seno coronario se sitúa en la parte posterior del surco aurículoventricular. *(Pérez y Hiriart 2006)*

2.1.8 Músculo cardíaco

El miocardio o músculo cardíaco está formado por fibras musculares estriadas más cortas y menos circulares que las fibras del músculo esquelético. Presentan ramificaciones, que se conectan con las fibras vecinas a través de engrosamientos transversales de la membrana celular o sarcolema, denominados discos intercalares. Estos discos contienen uniones intercelulares que permiten la conducción de potenciales de acción de una fibra muscular a las otras vecinas.

2.1.9 Sistema de conducción cardíaco

Cada latido cardíaco se produce gracias a la actividad eléctrica inherente y rítmica de un 1% de las fibras musculares miocárdicas, las fibras autorrítmicas o de conducción. Estas fibras son capaces de generar impulsos de una forma repetida y rítmica, y actúan como marcapasos estableciendo el ritmo de todo el corazón, y forman el sistema de conducción cardíaco. El sistema de conducción garantiza la

contracción coordinada de las cavidades cardíacas y de esta forma el corazón actúa como una bomba eficaz. Los componentes del sistema de conducción son:

1.-El nódulo sinusal o nódulo sinoauricular, localizado en la pared de la aurícula derecha, por debajo de la desembocadura de la vena cava superior. Cada potencial de acción generado en este nódulo se propaga a las fibras miocárdicas de las aurículas.

2.-El nódulo aurículoventricular (AV) se localiza en el tabique interauricular. Los impulsos de las fibras musculares cardíacas de ambas aurículas convergen en el nódulo AV, el cual los distribuye a los ventrículos a través del

3.-Haz de His o fascículo aurículoventricular, que es la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos. En el resto del corazón el esqueleto fibroso aísla eléctricamente las aurículas de los ventrículos.

4.-El fascículo aurículoventricular se dirige hacia la porción muscular del tabique interventricular y se divide en sus ramas derecha e izquierda del haz de His, las cuales a través del tabique interventricular siguen en dirección hacia el vértice cardíaco y se distribuyen a lo largo de toda la musculatura ventricular.

5.-Plexo subendocárdico terminal o fibras de Purkinje conducen rápidamente el potencial de acción a través de todo el miocardio ventricular. **(Contreras y Terán 2009)**

2.2 Fisiología del corazón

En cada latido, el corazón bombea sangre a dos circuitos cerrados, la circulación general o mayor y la pulmonar o menor. La sangre no oxigenada llega a la aurícula derecha a través de las venas cava superior e inferior, y el seno coronario. Esta sangre no oxigenada es transferida al ventrículo derecho pasando a través de la válvula tricúspide y posteriormente fluye hacia el tronco pulmonar, el cual se divide en arteria pulmonar derecha e izquierda. La sangre no oxigenada se oxigena en los pulmones y regresa a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares (circulación pulmonar). La sangre oxigenada pasa al ventrículo izquierdo donde se bombea a la aorta ascendente. A este nivel, la sangre fluye hacia las arterias coronarias, el cayado aórtico, y la aorta descendente (porción torácica y abdominal). Estos vasos y sus ramas transportan la sangre oxigenada hacia todas las regiones del organismo (circulación general). (*Tórtora 2013, Silvestrom 2009*)

2.2.1 Potencial de acción

Funcionalmente el corazón consta de dos tipos de fibras musculares: las contráctiles y las de conducción. Las fibras contráctiles comprenden la mayor parte de los tejidos auricular y ventricular y son las células de trabajo del corazón. Las fibras de conducción representan el 1% del total de fibras del miocardio y constituyen el sistema de conducción. Su función no es la contracción muscular sino la generación y propagación rápida de los potenciales de acción sobre todo el miocardio. Las contracciones del músculo cardíaco están generadas por estímulos eléctricos regulares que se generan de forma automática en el nódulo sinusal. La llegada de un impulso a una fibra miocárdica normal genera un potencial de acción (cambios en la permeabilidad de la membrana celular a determinados iones), el cual ocasiona la contracción de la fibra muscular del miocardio. El potencial de acción de las fibras miocárdicas contráctiles auriculares y ventriculares comprende tres fases:

1. Despolarización: cuando la excitación de las fibras del nódulo sinusal llega a las fibras auriculares ocasiona la abertura rápida de canales de sodio, con lo que se inicia la despolarización rápida.

2. Meseta: en una segunda fase, se abren canales lentos de calcio que facilitan la entrada de iones calcio al interior de la fibra miocárdica.

3. Repolarización: la recuperación del potencial de membrana en reposo es debida a la abertura de canales de potasio y al cierre de los canales de calcio.

El potencial de acción de las fibras del nódulo sinusal tiene algunas diferencias con respecto al resto de fibras miocárdicas auriculares y ventriculares:

1. El potencial de membrana en reposo es menos negativo que en el resto de las fibras cardíacas (-55 mV) y por lo tanto son más excitables.

2. Durante el estado de reposo, debido a una mayor permeabilidad al ión sodio, el potencial de reposo se va haciendo cada vez menos negativo (potencial de reposo inestable). Cuando llega a un valor de -40 mV (valor umbral) se activan los canales de calcio y se desencadena un potencial de acción. (*Silverthorn 2009, Santeliz y Romero 2008, Wang et. al 2007*)

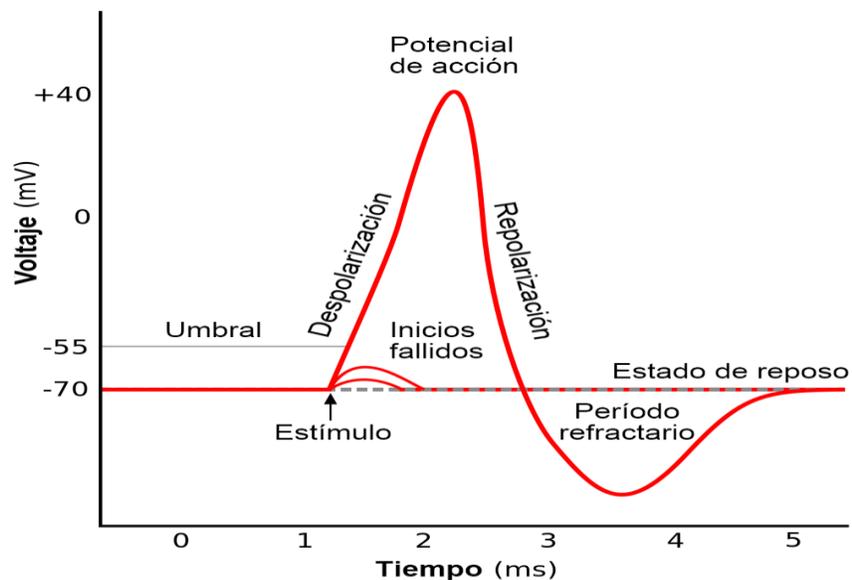


Fig 1.3 Potencial de acción. (Tórtora 2013)

2.2.2 Propagación del potencial de acción

El potencial de acción cardiaco se propaga desde el nódulo sinusal por el miocardio auricular hasta el nódulo auriculoventricular en aproximadamente 0,03 segundos. En el nódulo AV, disminuye la velocidad de conducción del estímulo, lo que permite que las aurículas dispongan de tiempo suficiente para contraerse por completo, y los ventrículos pueden llenarse con el volumen de sangre necesario antes de la contracción de los mismos. Desde el nódulo auriculoventricular, el potencial de acción se propaga posteriormente de forma rápida por el haz de His y sus ramas para poder transmitir de forma sincrona el potencial de acción a todas las fibras del miocardio ventricular. El tiempo entre el inicio del potencial en el nódulo sinusal y su propagación a todas las fibras del miocardio auricular y ventricular es de 0,22 segundos. (*Bridman et. al 2005, Contreras y Terán 2000*)

2.2.3 Ciclo cardíaco

Un ciclo cardiaco incluye todos los fenómenos eléctricos (potencial de acción y su propagación) y mecánicos (sístole: contracción; diástole: relajación) que tienen lugar durante cada latido cardiaco. El término sístole hace referencia a la fase de contracción y el término diástole a la fase de relajación. Cada ciclo cardíaco consta de una sístole y una diástole auricular, y una sístole y una diástole ventricular. En cada ciclo, las aurículas y los ventrículos se contraen y se relajan de forma alternada, moviendo la sangre de las áreas de menor presión hacia las de mayor presión. Los fenómenos que tienen lugar durante cada ciclo cardiaco pueden esquematizarse de la siguiente forma:

1. Sístole auricular: durante la sístole auricular las aurículas se contraen y facilitan el paso de un pequeño volumen de sangre a los ventrículos. La despolarización auricular determina la sístole auricular. En este momento los ventrículos están relajados.

2. Sístole ventricular: tiene una duración de 0,3 segundos durante los cuales los ventrículos se contraen y al mismo tiempo las aurículas están relajadas. Al final de la sístole auricular, el impulso eléctrico llega a los ventrículos y ocasiona

primero la despolarización y posteriormente la contracción ventricular. La contracción del ventrículo ocasiona un aumento de la presión intraventricular que provoca el cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV). El cierre de estas válvulas genera un ruido audible en la superficie del tórax y que constituye el primer ruido cardiaco. Durante unos 0,05 segundos, tanto las válvulas semilunares (SL) como las AV se encuentran cerradas. Este es el periodo de contracción isovolumétrica. Al continuar la contracción ventricular provoca un rápido aumento de la presión en el interior de las cavidades ventriculares. Cuando la presión de los ventrículos es mayor que la presión de las arterias, se abren las válvulas SL y tienen lugar la fase de eyección ventricular, con una duración aproximada de 0,250 segundos.

3. Diástole ventricular: el inicio de la diástole ventricular es debido a la repolarización ventricular. La velocidad de eyección de la sangre va disminuyendo de forma progresiva, disminuye la presión intraventricular y se cierran las válvulas SL. El cierre de las válvulas aórtica y pulmonar genera el segundo ruido cardiaco. Las válvulas semilunares impiden que la sangre refluya hacia las arterias cuando cesa la contracción de miocardio ventricular. El ventrículo es una cavidad cerrada, con las válvulas AV y SL cerradas. El ventrículo tiene un volumen constante, se relaja de forma progresiva y disminuye la presión intraventricular. Cuando la presión ventricular disminuye por debajo de la presión auricular, se abren las válvulas auriculoventriculares y se inicia la fase de llenado ventricular. La sangre fluye desde las aurículas a los ventrículos siguiendo un gradiente de presión. *(Contreras y Terán 2000, Chen et. al. 2011, Serra et. al. 2014)*

2.2.4 Gasto cardíaco

El gasto cardíaco o volumen minuto es el volumen de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo hacia la aorta minuto. Es quizás el factor más importante a considerar en relación con la circulación, porque de él depende el transporte de sustancias hacia los tejidos. Equivale a la cantidad de sangre expulsada por el ventrículo durante la sístole (volumen sistólico) multiplicado por el número de latidos por minuto (frecuencia cardíaca).

$$\begin{array}{rcccl} \text{GC (VM)} & = & \text{VS} & \times & \text{FC} \\ (\text{ml/min}) & & (\text{ml/lat}) & & (\text{lpm}) \end{array}$$

En reposo, en un adulto varón de talla promedio, el volumen sistólico es de 70 ml/lat y la frecuencia cardíaca de 75 lpm (latidos por minuto), con lo cual el gasto cardíaco es de 5.250 ml/min.

La frecuencia cardíaca en reposo en una persona adulta es entre 70 y 80 latidos por minuto. Cuando la frecuencia cardíaca es inferior a 60 latidos por minuto se denomina bradicardia. Por otra parte, la taquicardia es la frecuencia cardíaca rápida en reposo mayor de 100 latidos por minuto.

Cuando los tejidos cambian su actividad metabólica, se modifica el consumo de oxígeno y esto se refleja en el valor del gasto cardíaco el cual se adapta a las necesidades. La regulación del gasto cardíaco depende de factores que pueden modificar el volumen sistólico y de factores que pueden variar la frecuencia cardíaca. (**Serra et. al. 2014**)

A) Factores que pueden modificar el volumen sistólico:

El volumen sistólico equivale a la diferencia entre el volumen al principio (volumen diastólico final) y al final de la sístole (volumen sistólico final). Un corazón sano es capaz de bombear durante la sístole toda la sangre que entra en sus cavidades durante la diástole previa. Para ello, los factores importantes que regulan el

volumen sistólico y garantizan que los dos ventrículos bombeen el mismo volumen de sangre son:

1. La precarga o grado de estiramiento de las fibras miocárdicas durante la diástole condiciona la fuerza de la contracción miocárdica. Dentro de unos límites, cuanto más se llene el corazón en la diástole, mayor será la fuerza de contracción durante la sístole, lo cual se conoce como Ley de Frank-Starling del corazón. Esta ley establece que al llegar más sangre a las cavidades cardiacas, se produce un mayor estiramiento de las fibras miocárdicas. Como consecuencia del estiramiento, el músculo cardiaco se contrae con más fuerza. De esta forma, toda la sangre extra que llega al corazón durante la diástole se bombea de forma automática durante la sístole siguiente. Los factores que pueden aumentar la precarga son factores que influyen en el retorno venoso o regreso de sangre al corazón desde las venas. El retorno venoso depende de: a. la duración de la diástole ventricular, de tal forma que si disminuye la diástole, disminuye el tiempo de llenado ventricular. b. la presión venosa, de tal manera que un aumento de la presión venosa facilita el paso de un mayor volumen de sangre a los ventrículos.

2. La contractilidad miocárdica o fuerza de contracción de las fibras del miocardio con cualquier valor de precarga. Los factores que pueden modificar la contractilidad se resumen en: a. Factores intrínsecos, relacionados con la Ley de Frank-Starling del corazón. b. Factores extrínsecos, relacionados con el efecto del sistema nervioso vegetativo sobre las fibras miocárdicas. El sistema nervioso simpático inerva todas las fibras miocárdicas auriculares y ventriculares y su estímulo ocasiona un aumento de la contractilidad miocárdica. El sistema nervioso parasimpático inerva básicamente el miocardio auricular y en mucho menor grado el miocardio ventricular. La estimulación del sistema nervioso parasimpático ocasiona una disminución de la contractilidad entre un 20-30%.

3. La postcarga es la presión que debe superar el ventrículo durante la sístole para poder abrir las válvulas auriculoventriculares. El aumento de la postcarga, con valores de precarga constantes, reduce el volumen sistólico y

permanece más sangre en los ventrículos al final de la diástole. (*Sun y Neber 1994, McInnes 1999*)

B) Factores que pueden modificar la frecuencia cardíaca

La frecuencia que establece el nódulo sinusal puede alterarse por diversos factores, siendo los más importantes el sistema nervioso autónomo y mecanismos químicos.

1. El sistema nervioso autónomo regula la frecuencia cardíaca a través de impulsos que provienen del centro cardiovascular situado en la unión bulbo-protuberancial. Las fibras simpáticas que se originan en este centro ocasionan un aumento de la frecuencia cardíaca. Asimismo, las fibras parasimpáticas que desde el centro cardiovascular llegan a través del nervio vago al corazón disminuyen la frecuencia cardíaca. Receptores situados en el sistema cardiovascular (barorreceptores y quimiorreceptores), y receptores musculares y articulares (propioceptores) informan al centro cardiovascular de cambios en la presión arterial, en la composición química de la sangre y de la actividad física, respectivamente. Ello comporta la llegada de estímulos activadores o inhibidores al centrocardiovascular que ocasionan la respuesta de este a través del sistema nervioso autónomo.

2. La regulación química de la frecuencia cardíaca incluye mecanismos relacionados con las hormonas suprarrenales, epinefrina y norepinefrina y con cambios en la concentración de determinados iones intra y extracelulares (K^+ , Ca^{2+} y Na^+).

3. Otros factores que pueden influir en el valor de la frecuencia cardíaca incluyen la edad, el género y la temperatura corporal. (*Sun y Neber 1994, McInnes 1999*)

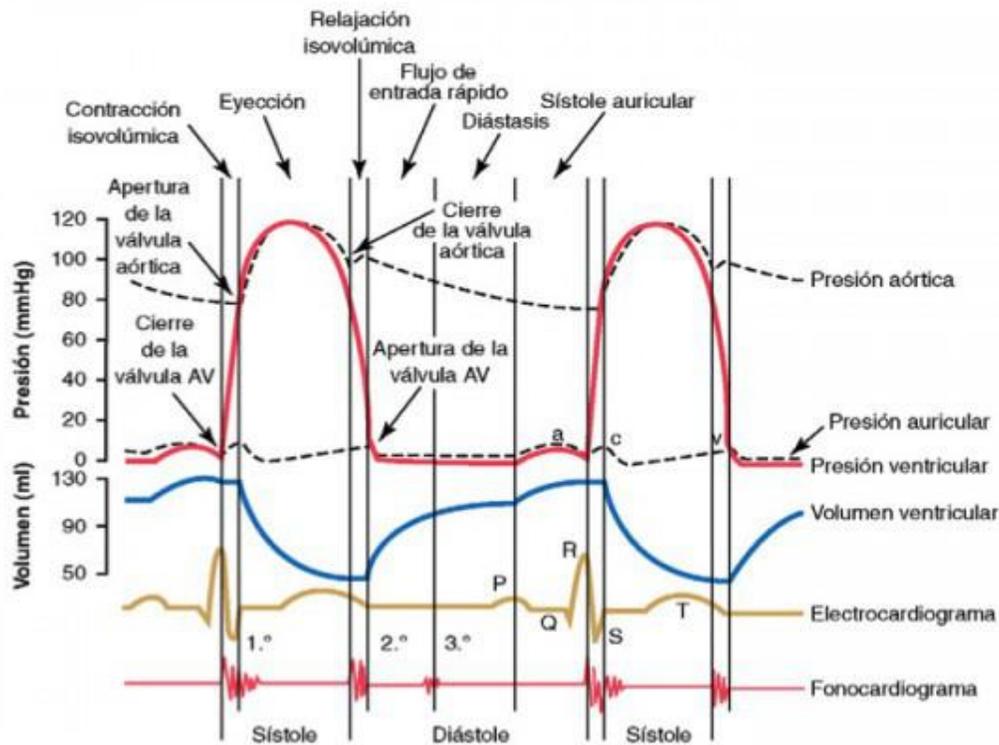


Fig. 1.4 Presión cardíaca. (Tórtora 2013)

2.2.5 Presión Arterial

La presión sanguínea es la presión hidrostática que ejerce la sangre contra la pared de los vasos que la contienen. Es máxima en la raíz de la aorta y arterias (presión arterial) y va disminuyendo a lo largo del árbol vascular, siendo mínima en la aurícula derecha. La sangre fluye a través de los vasos conforme a un gradiente de presión entre la aorta y la aurícula derecha.

La presión arterial se genera con la contracción de los ventrículos. Durante la sístole ventricular la presión arterial adquiere su valor máximo (presión sistólica) y sus valores son aproximadamente de 120 mmHg. La presión mínima coincide con la diástole ventricular (presión diastólica) y su valor (60-80 mmHg) está en relación con la elasticidad de las arterias que transmiten la energía desde sus paredes a la sangre durante la diástole. La presión sistólica refleja la contractibilidad ventricular

izquierda, mientras que la presión diastólica indica el estado de la resistencia vascular periférica.

El valor de la presión arterial está directamente relacionado con la volemia y el gasto cardíaco e inversamente proporcional a la resistencia vascular. (*Miller et. al 2006*)

2.2.6 Regulación de la Presión Arterial

Para mantener unos valores de presión arterial que permitan la correcta irrigación de todos los órganos de nuestro organismo y adaptarse a sus necesidades energéticas es preciso un estricto control de los valores de la presión arterial y del flujo sanguíneo.

Existen distintos mecanismos implicados en el control de la presión arterial, los cuales pueden agruparse en:

1.- Mecanismo de acción rápida: este mecanismo se inicia unos cuantos segundos después de que aumente o disminuya la presión arterial y su acción está relacionada con la actividad del centro cardiovascular y el sistema nervioso autónomo.

a) Los impulsos aferentes que informan al centro cardiovascular de cambios en los valores de la presión arterial pueden venir a través de receptores sensoriales periféricos (barorreceptores, quimiorreceptores y propioceptores) o impulsos cerebrales.

b) Los impulsos eferentes viajan desde el centro cardiovascular a través de nervios del sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático.

i. El sistema nervioso simpático es la parte más importante del sistema nervioso autónomo para la regulación de la circulación. Los impulsos simpáticos en el corazón aumentan la frecuencia cardíaca y la contractibilidad miocárdica. En los vasos, los nervios vasomotores simpáticos en el corazón

aumentan la frecuencia cardíaca y la contractibilidad miocárdica. En los vasos, los nervios vasomotores simpáticos, pueden regular su diámetro modificando la resistencia vascular. En arteriolas, la vasoconstricción aumenta la resistencia vascular impidiendo la marcha rápida de la sangre de las arterias en adelante, aumentando la presión arterial. En las venas, la vasoconstricción ocasiona un aumento del retorno venoso. *(Pfeffer y Fischer 1995, Weber 1993)*

ii. El sistema nervioso parasimpático controla funciones cardíacas por medio de fibras parasimpáticas que inervan el corazón a través de los nervios vagos o por par craneal. La estimulación parasimpática tiene como resultado principal una disminución marcada de la frecuencia cardíaca y un descenso leve de la contractibilidad miocárdica.

2.- Control reflejo: son mecanismos reflejos de retroalimentación negativa que mantienen de forma inconsciente los niveles de presión arterial dentro de los límites normales.

c) Reflejos barorreceptores: su acción en el mantenimiento de la presión arterial son muy importantes ante cambios de postura. Cuando una persona que está acostada se sienta o se pone de pie, se produce una disminución de la presión arterial de la cabeza y la parte superior del cuerpo. Esta disminución estimula los barorreceptores de los senos carotídeos y aórticos, los cuales desencadenan de forma refleja una descarga simpática que normaliza la presión arterial.

i. el reflejo de los senos carotídeos ayuda a mantener los valores de presión arterial dentro de la normalidad en el cerebro. Se activa por estimulación de barorreceptores de las paredes de los senos carotídeos, situados en la bifurcación carotídea. El aumento de la presión sanguínea estira la pared de estos senos, con lo que se estimulan los barorreceptores. Los impulsos nerviosos se propagan al centro cardiovascular el cual, a través del sistema nervioso parasimpático envía estímulos para disminuir la presión arterial. El reflejo aórtico

ayuda a mantener la presión sanguínea global en la circulación general. (*Pfeffer y Fischer 1995, Weber 1993*)

d) Reflejos quimiorreceptores: los quimiorreceptores son células sensibles a la pO_2 , pCO_2 y H^+ . Se localizan en la bifurcación carotídea y en el cayado aórtico. Cuando disminuye la presión arterial, el flujo sanguíneo es más lento y acumula exceso de CO_2 y H^+ y disminuye la pO_2 . Ello estimula los quimiorreceptores los cuales de forma refleja ocasionan un aumento de la presión arterial. Este reflejo solo se estimula ante disminuciones muy importantes de la presión arterial.

3.- Mecanismo Hormonal: es un mecanismo de acción más lento para el control de la presión arterial que se activa al cabo de horas. Implica la secreción de hormonas que regulan el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares.

a) Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: al disminuir la volemia o el flujo renal, las células del aparato yuxtaglomerular de los riñones liberan más renina a la sangre. La renina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) actúan en sus respectivos sustratos para que se produzca la forma activa de angiotensina II la cual aumenta la presión arterial por dos mecanismos:

i. Vasoconstricción arteriolar, que ocasiona aumento de las resistencias periféricas.

ii. Estimula la secreción de la aldosterona, que aumenta la reabsorción renal de Na^+ y agua y ocasiona un aumento de la volemia.

b) Adrenalina y noradrenalina: estas hormonas se liberan en la médula suprarrenal por activación del sistema nervioso simpático. Ocasionan un aumento del gasto cardiaco al aumentar la contractibilidad y la frecuencia cardiaca. También aumentan las resistencias periféricas al producir vasoconstricción arteriolar. Además, inducen vasoconstricción venosa en la piel y vísceras abdominales, aumentando el retorno venoso. Así mismo, la adrenalina produce vasodilatación arterial en el miocardio y los músculos esqueléticos.

c) Hormona antidiurética (ADH): esta hormona hipotalámica se libera en la hipófisis al disminuir la volemia y estimula la reabsorción de agua en el riñón y la vasoconstricción arteriolar. (*Pfeffer y Fischer 1995, Weber 1993*)

d) Péptido natriurético auricular: se libera en las células auriculares cardíacas y disminuye la presión arterial al ocasionar vasodilatación y aumentar la excreción de iones y agua en el riñón.

2.3 Infarto agudo de miocardio.

Un infarto agudo de miocardio es el desarrollo agudo o repentino de una zona localizada o circunscrita de necrosis miocárdica debido a isquemia grave por inadecuación del flujo sanguíneo, de oxigenación o de ambos a la vez. Un infarto de miocardio en evolución es un proceso en el que un segmento de miocardio está progresando de la isquemia a la necrosis real, habitualmente a causa de la oclusión de una arteria coronaria. Este concepto implica que la progresión puede ser detenida antes de que sea completa.

El infarto agudo de miocardio generalmente se debe a la reducción total o muy considerable del flujo coronario, causada, en un 95% de los casos, por trombosis sobre una placa de ateroma ya existente. Puede aparecer de forma súbita o estar precedido por una angina de pecho o un síndrome de insuficiencia coronaria. La necrosis de los tejidos, que habitualmente se produce en el ventrículo izquierdo, puede causar, dependiendo de su extensión, importantes defectos de bombeo, con graves repercusiones en la circulación sistémica. El diagnóstico del infarto agudo de miocardio se realiza basado en tres elementos principales: el examen físico y anamnesis, el electrocardiograma y el aumento de la concentración de determinadas proteínas o péptidos en plasma, procedentes del miocardio necrosado. En la anamnesis destaca el dolor torácico, de características similares a la angina, pero más intenso y duradero, que no cede con reposo ni con vasodilatadores. Sin embargo, existe cerca de un 20% de infartos clínicamente

“mudos”, que aparecen asociados a síntomas atípicos o en ausencia de síntomas. La mayoría de estos infartos indoloros se producen en acianos y diabéticos.

Generalmente, la historia clínica, el examen físico del enfermo y la interpretación del electrocardiograma son los elementos claves para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Las magnitudes bioquímicas se emplean habitualmente para la confirmación diagnóstica y seguimiento del infarto, en las que generalmente no hay indicios bioquímicos. Los componentes correspondientes a las magnitudes bioquímicas se miden comúnmente para el diagnóstico y seguimiento del infarto agudo de miocardio son moléculas que se vierten a la circulación sistémica a consecuencia de la necrosis del aquel tejido, con el consiguiente aumento de sus concentraciones en plasma; se pueden clasificar en:

- * Proteínas enzimáticas, tales como la creatinina-cinasa y la lactato-deshidrogenasa, en especial las isoenzimas 2 y 1, respectivamente; y
- * Proteínas no enzimáticas y péptidas, tales como la mioglobina, la miosina y la troponina, en especial algunas isoformas relativamente específicas del miocardio. *(Cavasin, Tao y Yang 2004)*

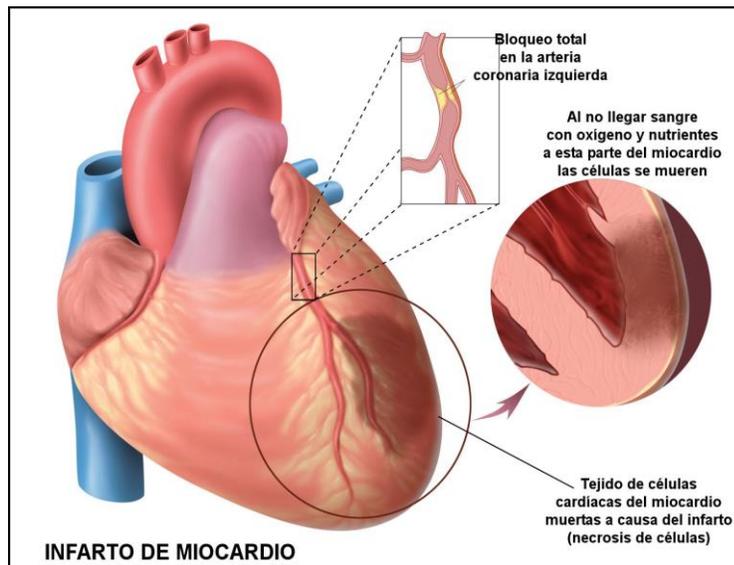


Fig. 1.5 Lesión por Infarto de Miocardio *(Silverthorn 2009)*

2.3.1 Fisiopatología.

Los datos anatomopatológicos y angiográficos implican a la trombosis coronaria en más del 80 por 100 de los infartos de miocardio transmurales agudos. Para que se desarrolle una trombosis coronaria son necesarios tres factores: (1) anomalías en la íntima o el endotelio coronario, habitualmente debidas a una lesión aterosclerótica; (2) un sistema trombótico activo; y (3) un acontecimiento desencadenante que cree una interacción entre los factores (1) y (2). Habitualmente se forman trombos en el punto de una lesión aterosclerótica preexistente cuando los componentes de una placa rota, como las fibras de colágena, resultan expuestos a las plaquetas, dando lugar a agregación plaquetaria y formación del coágulo. El acontecimiento desencadenante puede ser una hemorragia en la placa o un espasmo coronario. En algunos pacientes con infarto agudo se han detectado estados hipercoagulables; sin embargo, no está claro que estos estados sean una causa de trombosis o simplemente una respuesta a la lesión vascular.

Dentro de los primeros 20 a 40 minutos de la oclusión arterial coronaria se inician los daños irreversibles, con la muerte celular. La isquemia, seguida del infarto, se desarrolla primero en el miocardio subendocárdico y se expande hacia afuera, terminando por ser transmural. Presumiblemente el proceso comienza en el subendocardio porque esta zona tiene las mayores necesidades de oxígeno y el riego sanguíneo más precario. El término cascada isquémica describe el orden de acontecimientos que se producen tras la oclusión coronaria. Inicialmente se altera la relajación diastólica de las fibras miocárdicas, después se afecta la contractibilidad sistólica. Estos acontecimientos van seguidos de alteraciones electrocardiográficas de isquemia y, finalmente, de síntomas. (*Silverthorn 2009, Santeliz y Romero 2008*)

2.3.2 Detección

Presentación clínica.

El reconocimiento inmediato del infarto depende de la interpretación correcta de los síntomas del paciente. Habitualmente la queja de presentación es un dolor torácico persistente, o su equivalente, de más de 15 minutos. El dolor torácico característico asociado a infarto es una opresión, aplastamiento, estrujamiento o una sensación de “peso”. Este dolor con frecuencia se irradia al precordio anterior, a la cara media del brazo izquierdo, o a los codos. A veces puede irradiarse a la mandíbula, simulando un dolor dental. Hasta el 30 por 100 de los infartos de miocardio pasan inadvertidos, debido a que no existen estos síntomas típicos, sin embargo, sólo la mitad de ellos son verdaderamente silentes desde el punto de vista clínico. Los infartos no detectados aparecen con más frecuencia en diabéticos, hipertensos y ancianos.

Exploración física.

Los hallazgos exploratorios durante un infarto agudo en evolución son muy inespecíficos. Son frecuentes la sudoración y la hipertensión. La auscultación cardíaca puede revelar un galope auricular (S4), que refleja un ventrículo isquémico, poco distensible. Un galope ventricular (S3), según su localización, implica disfunción de ventrículo izquierdo o derecho. Hallazgos exploratorios como la hipotensión, la distensión venosa yugular, los estertores pulmonares, o los soplos de nueva aparición son muy útiles para identificar las complicaciones del infarto agudo. Ocasionalmente, existe un roce pericárdico cuando se ve al paciente por primera vez, lo que indica que el infarto probablemente comenzó varias horas o días antes. *(Wang et. al 2007, Dedkov et. al. 2014)*

Enzimas cardíacas.

La creatina cinasa (CK), la lactato deshidrogenasa (LDH) y la aspartato transaminasa (AST); se liberan por la rotura de la membrana de los miocitos muertos. Relativamente específicas del músculo cardíaco son las subfracciones

enzimáticas CK-MB y la isoenzima LDH, en general se obtienen medidas de la CK total y de la CK-MB al ver al paciente inicialmente y posteriormente cada 6 a 8 horas durante 24 horas.

La CK sérica se eleva por encima de los límites normales (hasta 120 UI/L), aproximadamente 6 horas después de un infarto de miocardio. Las elevaciones máximas se alcanzan entre las 14 y 16 horas. Esto va seguido de un descenso gradual hasta un nivel normal en 48 a 72 horas si se detiene la muerte de miocitos. Los niveles de CK-MB deben exceder de 5 por 100 de la CK total para ser diagnósticos de infarto de miocardio. Si la oclusión coronaria responsable del infarto se resuelve espontáneamente o se elimina por el tratamiento trombolítico, el restablecimiento precoz del flujo sanguíneo “lavará” la enzima liberada. El máximo de actividad aparece y se resuelve mucho antes en estos casos.

Ecocardiografía.

La ecocardiografía bidimensional puede identificar regiones acinéticas e hipocinéticas causadas por infarto de miocardio. También pueden verse segmentos con hipercontractibilidad compensadora. La limitación primaria de la ecocardiografía es su incapacidad para discriminar con precisión entre infartos nuevos y antiguos. La ecocardiografía es también muy útil para detectar complicaciones de infarto agudo, como los trombos murales, y la presencia de cardiopatía coexistente, como la hipertrofia miocárdica y lesiones valvulares. (**Chen et. al 2011, Cavasin et. al 2004**)

2.3.3 Expansión del Infarto

Un infarto de miocardio está completo cuando la necrosis ha consumido todo el territorio que ha quedado isquémico por la oclusión de la arteria coronaria que lo irriga.

2.3.3.1 Fisiopatología.

El grado de necrosis transmural varía según la circulación colateral que se establezca o la recanalización de la arteria relacionada con el infarto. Los bordes laterales del infarto vienen determinados por la distribución de la arteria relacionada con el infarto. La muerte de células miocárdicas se presenta de una de las dos formas siguientes: (1) necrosis por coagulación de la distribución de las arterias que permanecen completamente ocluidas; (2) necrosis de la banda de contracción que resulta cuando se restablece el flujo al tejido infartado. Una vez que la necrosis es completa, en la zona del infarto tiene lugar la siguiente reacción celular:

*Días 1-3: edema, infiltrado por leucocitos polinucleares, pérdida de los núcleos.

*Días 2-9: infiltrado linfocitario, aparecen células plasmáticas en la región del infarto.

*Días 4-10: tejido de granulación, pérdida de fibras miocárdicas.

*Días 9-60: depósito de colágeno.

La actividad contráctil global está en relación inversa con el tamaño del infarto. Poco después del infarto, los segmentos no afectados se vuelven hipercontráctiles; los segmentos infartados pueden abombarse hacia fuera durante la sístole. El segmento no contráctil del miocardio también presenta alteraciones en sus propiedades diastólicas. A medida que aumenta el infiltrado celular y el edema tisular, este segmento se vuelve progresivamente más rígido. Cuando ha culminado la fase de curación del infarto, puede haber una disminución de la distensibilidad ventricular debida a la cicatriz fibrosa que queda. *(Flores et. al 2015)*

2.3.3.2 Datos clínicos de expansión del infarto.

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio completo se basa en lo siguiente:

1.-Resolución del dolor torácico u otros síntomas que anunciaron el infarto.

2.-Desarrollo de ondas Q anormales e inversión de la onda T en el ECG.

3.-Retorno de los marcadores enzimáticos a los niveles de partida.

Isquemia postinfarto

La reaparición del dolor torácico o de alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica en reposos tras un infarto sugieren que el miocardio tiene riesgo de más necrosis. Esto puede ocurrir en el borde de la zona de infarto o en una región distante, lo que implica enfermedad coronaria de múltiples vasos. Los pacientes que tienen isquemia postinfarto deben ser tratados con: tratamiento antitrombótico con heparinización completa y aspirina; tratamiento antianginoso, que comprende: nitroglicerina intravenosa; betabloqueantes; antagonistas del calcio, o todos ellos. Si el paciente está ya con estos fármacos, se deben aumentar las dosis. Estos pacientes deben ser sometidos a cateterismo cardíaco precoz para evaluar el potencial de revascularización. **(Clayton 2014)**

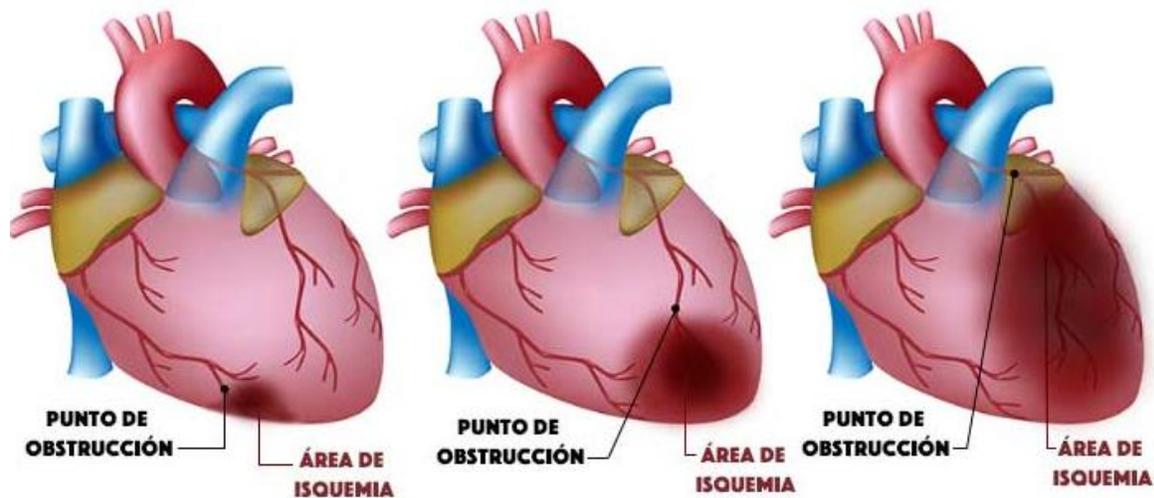


Fig 1.6 Etapas del Infarto de Miocardio. *(Silveethom 2009)*

2.3.4 Incidencia

A principios del tercer milenio, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo (OMS, 2003). En los países desarrollados los fueron durante el siglo XXI y en ellos supusieron cerca de 50% de todas las muertes. Para evaluar el pronóstico de riesgo posterior a infarto agudo de miocardio las mejores decisiones, se consideran varias fases según el momento y lugar en que se manifestó (sitio del evento inicial, servicio de urgencias, fase intermedia hospitalaria y alta hospitalaria). La estimación del riesgo de muerte en las primeras seis horas provee al clínico la mejor información para la toma de decisiones, y en ella los antecedentes orientan el pronóstico de morbilidad y mortalidad.

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud a nivel mundial, debido al gran impacto de morbilidad que representa, de los 57 millones de defunciones que se calcula ocurrieron en el mundo en 2008, 36 millones (63%) se debieron a enfermedades no transmisibles (ETN). El crecimiento de la población y la mayor longevidad están conduciendo a un rápido aumento del número total de adultos de mediana edad y mayores y al correspondiente incremento de la cifra de muertes debidas a (ETN). Siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte (48%), seguidas del cáncer (21%) y de las enfermedades respiratorias crónicas (12%).

En México, en 2010 el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática reportó que la diabetes mellitus, las enfermedades isquémicas del corazón, las del hígado y las cerebrovasculares son las principales causas de muerte de la población y representan el 37% de las defunciones totales. (*Villari y Hess 1992, An y Ribeiro 1999*)

2.4 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona cumple una función fundamental en el mantenimiento de la presión arterial y el volumen extracelular. El sistema consiste en una serie de proteínas y péptidos que reaccionan en una cascada para

desencadenar una serie amplia de acciones. Los sistemas de renina-angiotensina locales están presentes en forma generalizada en varios órganos y ejercen numerosas acciones locales. Los componentes principales del sistema son angiotensinógeno, renina, enzima convertidora de angiotensina (ECA) y varias angiotensinas, la más importante Angiotensina II.

La función principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona es mantener la perfusión de los tejidos, en especial en casos de hipovolemia. La cascada básica consiste en la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I a través de la acción de la renina, después actúa la ECA sobre la angiotensina I para producir angiotensina II que ejerce una amplia variedad de acciones inmediatas y tardías sobre el sistema vascular y los riñones y además estimula la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal.

Hay varios estados patológicos que activan este sistema; la hipovolemia (estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva) o la hipotensión son estímulos fisiológicos de la secreción de angiotensina II. **(Pérez y Hiriart 2006, Santeliz y Romero 2008)**

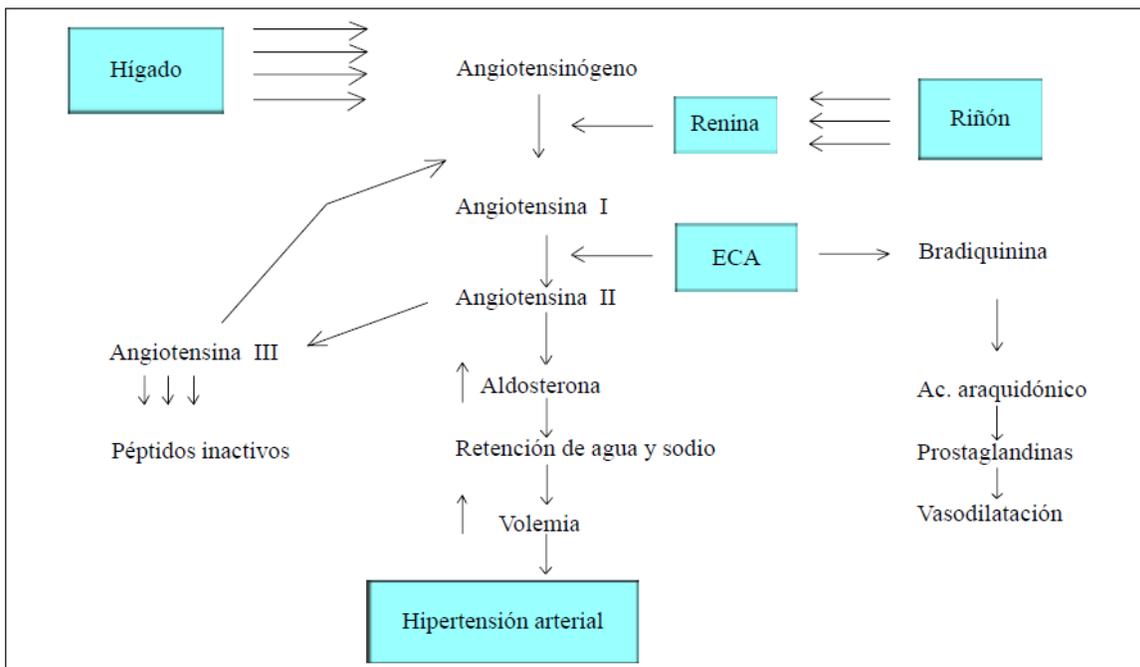


Fig 1.7 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. (Pérez y Hiriart 2006)

2.4.1 Angiotensinógeno.

Es una proteína con 452 aminoácidos que da origen a todas las angiotensinas; esta proteína se forma como preangiotensinógeno y pierde el péptido señal cuando la célula lo secreta como angiotensinógeno. Éste se presenta en el plasma en dos formas, una molécula predominante más pequeña (52 a 60 kDa) y una molécula más grande (450 a 500 kDa) cuya concentración aumenta en el embarazo y después del tratamiento con estrógenos. El hígado es el órgano donde se produce la síntesis primaria de angiotensinógeno, pero éste no se almacena sino que se secreta en forma directa después de su producción. El RNA (mRNA) mensajero del angiotensinógeno se distribuye en diversos tejidos regulados por los sistemas locales de renina-angiotensina (SNC, riñón, glándula suprarrenal, corazón y leucocitos). (*Contreras y Terán 2000*)

2.4.2 Renina

Es una aspartilproteasa que posee una sola cadena polipeptídica y es secretada por las células yuxtaglomerulares de la arteria aferente. El riñón es el principal sitio de producción de renina. La acción de la renina es muy específica y se limita a la separación de un solo enlace, que separa la angiotensina I del angiotensinógeno.

2.4.3 ECA

La enzima convertidora de angiotensina, es una enzima glucoproteica de cadena única que contiene zinc, también es denominada cininasa II y es una dipeptidil carboxipeptidasa que separa dos aminoácidos del extremo carboxiterminal de la angiotensina I para formar angiotensina II y, de manera simultánea, participa en el sistema calicreína a través de la desactivación de la bradiginina. La ECA se encuentra en una gran variedad de órganos, donde se expresa en forma principal en las células endoteliales, epiteliales y neuroepiteliales. La ECA se expresa en varios tejidos donde actúan los sistemas renina-angiotensina locales. (*Santeliz y Romero 2008, Duby et. al. 1998*)

2.5 Angiotensina II

Es un vaso constrictor potente que aumenta la resistencia vascular periférica y de esta manera incrementa la presión arterial, además estimula la reabsorción de sodio en forma directa y a través de la estimulación de la síntesis de aldosterona; interviene en el control de la presión arterial y el volumen extracelular a través de la integración de varias acciones realizadas por la angiotensina II. La vasoconstricción y la secreción de aldosterona se producen de inmediato y duran poco tiempo, lo que avala la participación de la angiotensina II en el mantenimiento de la perfusión tisular en la hipovolemia. *(Pérez y Hiriart 2006)*

2.5.1 Efectos vasculares

La angiotensina II aumenta la presión arterial a través del incremento de la resistencia vascular periférica al actuar en forma directa sobre las células musculares lisas de los vasos y generar su contracción. Las arterias medianas y pequeñas responden más a la angiotensina II que los vasos grandes. La contracción se produce en forma principal en los vasos del riñón, la piel, el mesenterio, las arterias coronarias y el encéfalo. Los vasos del pulmón y el músculo esquelético responden menos a la angiotensina II. Además de la vasoconstricción, la angiotensina II estimula el crecimiento de las células musculares lisas de los vasos, lo que desencadena una respuesta hipertrófica. *(Santeliz y Romero 2008)*

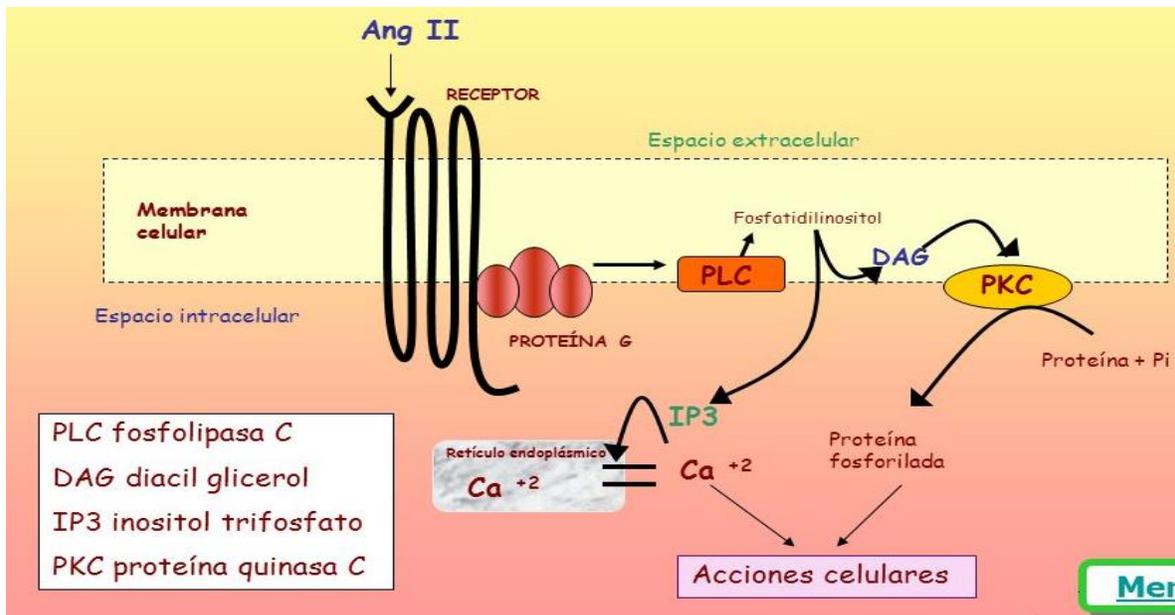


Fig. 1.8 Mecanismo de acción de la Angiotensina II. (Santelíz y Romero 2008)

2.6 Antagonistas del receptor AT₁ y AT₂ de Ang II.

Los antagonistas del receptor no peptídico proporcionan una prueba definitiva de la existencia de por lo menos dos subtipos de receptores importantes de angiotensina que se denominan AT₁ y AT₂. Los dos receptores son polipéptidos que contienen 360 aminoácidos y atraviesan la membrana celular varias veces. Estos receptores poseen funciones distintas y una homología de secuencia del 30%. El gen del receptor AT₁ se encuentra en el cromosoma 3 y el gen del receptor AT₂ se localiza en el cromosoma X.

Los receptores AT₁ se bloquean en presencia de (losartán) y los AT₂ se bloquean en presencia de tetrahidroimidazopiridinas. Los receptores AT₁ revelan mayor afinidad por la angiotensina II que por la angiotensina III pero los receptores AT₂ se unen en forma equivalente con la angiotensina II y con la angiotensina III. Los receptores AT₁ han sido subtipificados en dos isoformas, AT_{1A} y AT_{1B}, pero no se conocen con certeza la función de los subtipos. (Contreras y Terán 2000)

La activación del receptor AT_1 lleva a la vasoconstricción, el crecimiento celular, la secreción de aldosterona y la liberación de catecolaminas, mientras que la activación del receptor AT_2 lleva a la vasodilatación, la inhibición del crecimiento celular, la natriuresis y la liberación de bradicinina. Los estudios han demostrado que el receptor AT_1 y las concentraciones de ARNm están disminuidas en los corazones humanos que tienen insuficiencia, mientras que la densidad del receptor AT_2 está aumentada o no cambia, por lo que el cociente de receptores $AT_1:AT_2$ disminuye.

El receptor AT_{1A} se expresa en el hígado, el riñón, la aorta, el útero, las glándulas suprarrenales, el ovario, el bazo y el pulmón; el receptor AT_{1B} se expresa en la hipófisis, la glándula suprarrenal, el riñón, el útero e hígado y está ausente en el corazón. Durante la vida fetal el receptor AT_2 se distribuye en forma amplia en la glándula suprarrenal, el riñón, el hígado, la piel, la lengua y el encéfalo. En los adultos esta distribución se restringe a las glándulas suprarrenales, el útero, el ovario, el corazón y algunos núcleos encefálicos.

Casi todos los efectos vasculares de la angiotensina II, incluidas la vasoconstricción, la secreción de aldosterona y la estimulación β -adrenérgica, están mediados por el receptor AT_1 . El desarrollo de antagonistas de los receptores AT_1 logró una nueva clase de fármacos y también una herramienta efectiva para el bloqueo del sistema-renina-angiotensina-aldosterona en varias enfermedades, así como la modulación de las respuestas que desencadenan lesiones cardíacas y renales en la enfermedad. *(Contreras y Terán 2000)*

La función del receptor AT_2 no está totalmente definida pero se cree que puede actuar como antagonista del receptor AT_1 en especial en el aparato cardiovascular, donde ejerce funciones antiproliferativas, antihipertróficas y proapoptóticas. Los receptores AT_2 también desempeñarían un papel crucial durante el crecimiento y el desarrollo gestacionales, sobre todo debido a la distribución amplia de estos receptores en la mayoría de los tejidos corporales durante la vida fetal. Estos receptores se vuelven a expresar durante la vida adulta en respuesta a una lesión o a la inflamación de los vasos.

Existen excelentes descripciones del mecanismo de transducción de la señal desencadenado por la unión de la angiotensina II con el receptor AT₁; en cambio, el mecanismo de transducción de la señal del receptor AT₂ todavía no se conoce. La fijación de la angiotensina II al receptor AT₁ desencadena la disociación de las subunidades de la proteína de unión a nucleótidos de guanina, que activa la fosfolipasa C para que genere diacilglicerol e inositol trifosfato. Este último produce liberación del calcio del retículo endoplásmico y la angiotensina II también incrementa el ingreso de calcio a través de la membrana celular. El calcio y el diacilglicerol intracelular activan a la proteincinasa C y a otras enzimas que fosforilan a la proteína y por último regulan la función celular específica inducida por la angiotensina II. (*Duby et. al 1998, Williams et. al. 1992*)

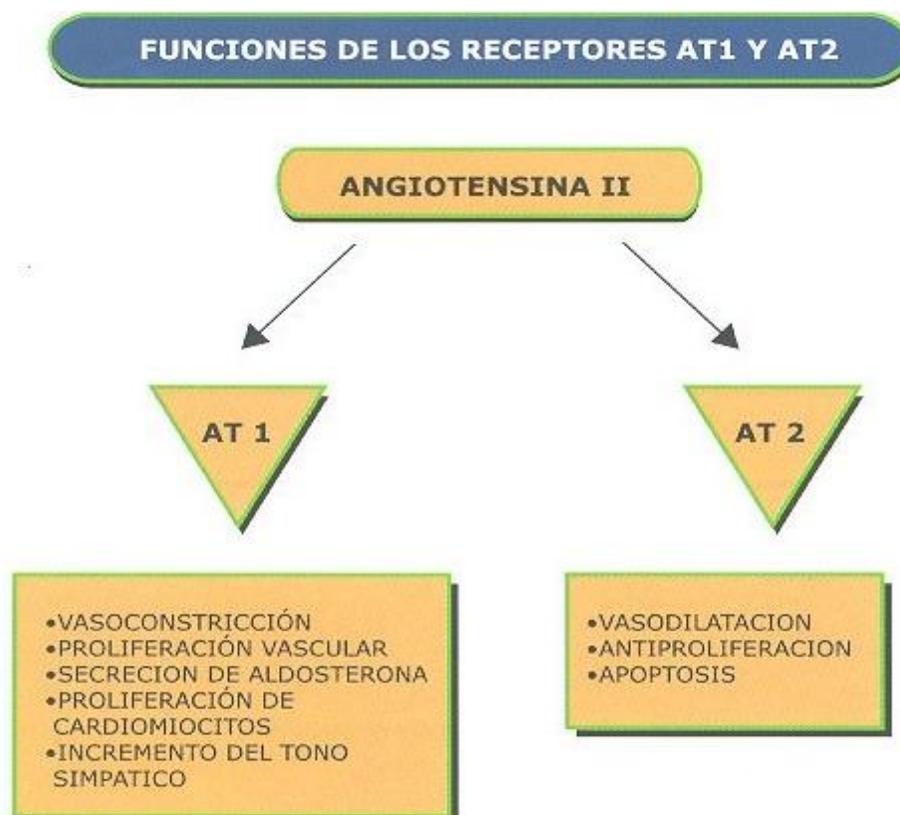


Fig 1.9 Receptores AT₁ Y AT₂. (Pérez y Hiriart 2006)

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Estudiar la participación del receptor AT₁ sobre la reactividad vascular a Ang II en la evolución del infarto miocárdico inducido por la oclusión de la arteria coronaria a las 2, 4, 24, 48 horas y 1, 2, 3, 4 semanas en rata Wistar hembra.

3.2 Objetivo Especifico

*Inducir la oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda en ratas Wistar hembra.

*Realizar las curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos aórticos de ratas Wistar hembra control con infarto de 2, 4, 24, 48 horas y 1, 2, 3 y 4 semanas.

*Realizar curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos aórticos de los grupos anteriores en presencia de Valsartán (antagonista AT₁).

4.0 Hipótesis.

Se sabe que la Ang II es la responsable de los efectos vasoconstrictores y estructurales cardiacos mediados por su acoplamiento al receptor AT₁; por lo que se espera que en presencia de un antagonista AT₁ (Valsartán) disminuya la reactividad vascular durante la crónica del Infarto al Miocardio.

5.0 Metodología

Se contó con ratas Wistar hembra (250g a 350g) aleatorizadas en 9 grupos: grupo 1 (n=6) ligadura sham; Grupos 2 al 9 con oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda a diferentes tiempos de infarto; grupo 2 (n=6) dos h, grupo 3 (n=6) cuatro h, grupo 4 (n=6) 24 h, grupo 5 (n=6) 48 h, grupo 6 (n=6) 1 sem, grupo 7 (n=6) 2 sem, grupo 8 (n=6) 3 sem, grupo 9 (n=6) 4 sem.

5.1 Inducción del Infarto Miocárdico.

Se realizó la oclusión de arteria coronaria mediante una toracotomía entre el 4^o y 5^o espacio intercostal que permite exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria anterior izquierda ocluyéndola con el uso de una aguja atraumática e hilo seda 5/0 (*Atramat*®). El corazón se regresa a la cavidad torácica y se sutura, simultáneamente se le administra respiración a la rata por medio de una bombilla de hule para insuflar los pulmones y restaurar la presión negativa intratorácica. Se aplica en la herida un poco de una crema de bacitracina para evitar infecciones y se permite la recuperación del animal.



Fig. 5.1 Rata Hembra Wistar infartada.

5.2 Índice de mortalidad.

Se cuantificó la cantidad de ratas que fallecen después de inducir el infarto miocárdico sin que esta fuera a causa de la obstrucción de las vías aéreas y se aplica la fórmula siguiente: $I_m = \frac{\text{número de ratas fenecidas} \times 100}{\text{número total de ratas}}$.

5.3 Determinación del área infartada.

Se sacrifica a la rata por dislocación cervical y se extrae el corazón el cual se coloca en una caja petri con solución salina fisiológica. Se tiñe el corazón con azul de tetrazolio tiñendo así el área infartada. Se cortan el area teñida de azul y se mide el área infartada por planimetría.



OCCLUSIÓN
CARDIACA

Figuras 5.2 Extracción del corazón infartado.

5.4 Determinación de la hipertrófia cardiaca con el peso corporal del animal.

Este parámetro se estima por el índice de peso húmedo de las cavidades del corazón, es decir, se pesan y se realiza el cálculo del índice de peso húmedo de cada una de las cavidades aplicando la fórmula siguiente $IP_x = P_x/PC$; donde IP_x = índice de peso de la cavidad correspondiente; P_x = peso de la cavidad; PC = peso corporal de la rata.

5.5 Determinación de la reactividad vascular.

Los anillos aórticos se colocan en cámaras para órgano aislado (10mL) con solución fisiológica de Krebs (NaCl 118, KCl 4.7, KH_2PO_4 1.2, $CaCl_2$ 2.5, $NaHCO_3$ 25, EDTA-Na 0.03 y glucosa 11.7 [mM]). La solución de las cámaras se mantuvo a 37- 38 °C, pH 7.4 y se burbujeará con gas carbógeno (95 % O_2 y 5 % CO_2). Para registrar la tensión isométrica, los anillos aórticos se fijarán con dos ganchos de acero inoxidable que se introducirán en la luz de cada segmento aórtico. Uno de los ganchos se amarrará con un hilo y se fijará al fondo de la cámara y el otro se amarrará a un transductor de fuerza conectado a una unidad de adquisición de datos de la marca BIOPAC. Bajo una tensión inicial en reposo de 3 g fuerza y lavados con la solución de Krebs cada 15 min durante 1h, cada anillo aórtico se contraerá con fenilefrina (10^{-5} M) y durante el estado estable de la respuesta contráctil se añadió acetilcolina (10^{-5} M) para confirmar la presencia funcional del endotelio. Después del periodo de estabilización se realizarán curvas acumulativas concentración-respuesta a Ang II 10^{-12} - 10^{-6} M. Los resultados obtenidos se registrarán y se midieron en una computadora con la ayuda del programa AcqKnowledge versión 8.1.

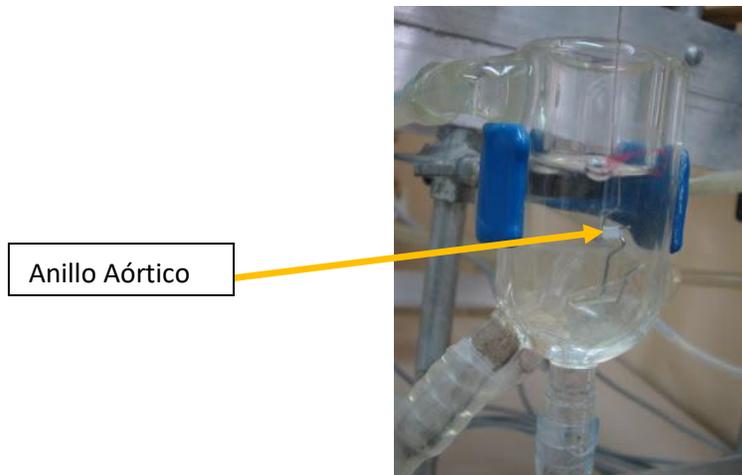


Fig. 5.3 Anillo aórtico en cámara para órgano aislado.

5.6 Análisis estadístico.

Los datos sobre las curvas de concentración de respuesta y las áreas infartadas se analizaron mediante ANOVA de una vía y se realizó un análisis post-hoc de Student-Newman-Keuls. * $p < 0,05$ indica diferencia significativa entre grupos.

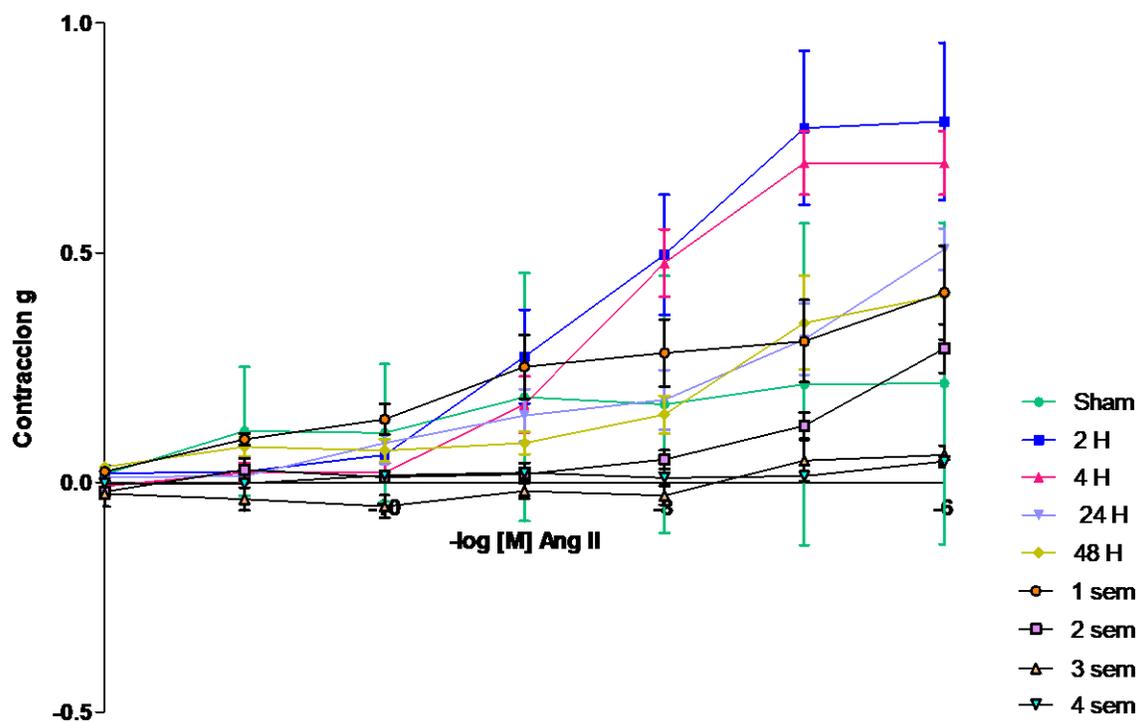
6.0 Resultados.

Tabla 1. Índices de porcentaje de infarto e hipertrofia ventricular de ratas Wistar hembra

	Sham	2 H	4 H	24 H	48 H	1 Sem	2 Sem	3 Sem	4 Sem
Infarto %		32.7±2.34	30.4±1.78	33.5±2.45	38.9±1.81	34.3±0.67	33.2±1.0	34.9±1.69	39.6±2.54
VD /PC mg/g	0.59±0.24	0.6±0.31	0.59±0.39	0.67±0.2	0.65±0.4	0.67±0.8	0.62±0.4	0.57±0.3	0.52±0.5
VI/PC mg/g	1.89±1.2	1.83±0.84	1.81±0.61	2.13±0.38	1.87±0.22	1.81±0.53	1.89±0.7	1.76±0.27	1.84±0.8
PAS mmHg	105.43±4.2	123.3±1.2*	118±5.2*	121.8±7.1*	66.55±6.3*	91.34±1.3*	112.4±9.3	124.1±7*	94.05±6.3
PAD mmHg	93.68±4	103.2±2.3*	105.4±3.2	112.2±4.5*	53.93±5.3*	86.2±1.7*	107.3±9.6	112.4±7.1*	88±6.4
FC Bpm	344.9±18	348.8±16	356.2±13	350.6±19	358.6±12	360.26±27	387.7±24*	364.4±10*	339.6±21

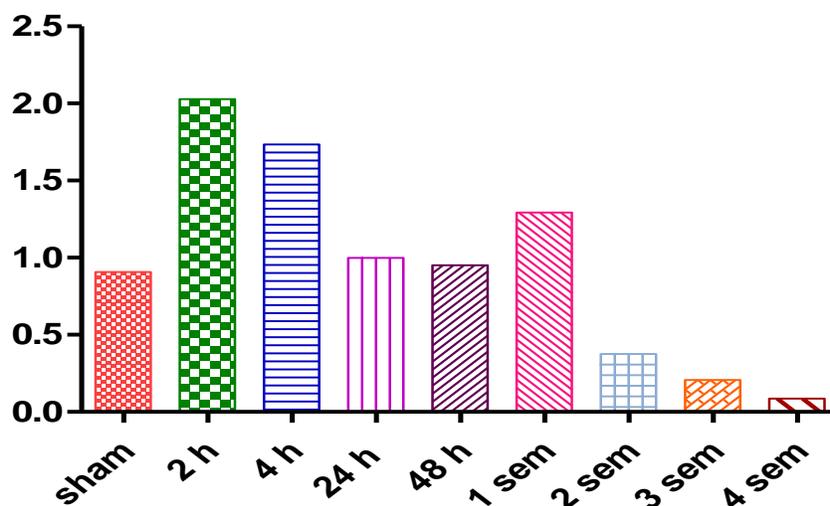
Los resultados son expresados como valores promedio ± Error Estandar. PC= peso corporal, VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, FC= frecuencia cardiaca, * p<0,05 vs grupo sham. N = 6 para todos los grupos.

Curva concentración-respuesta a Ang II

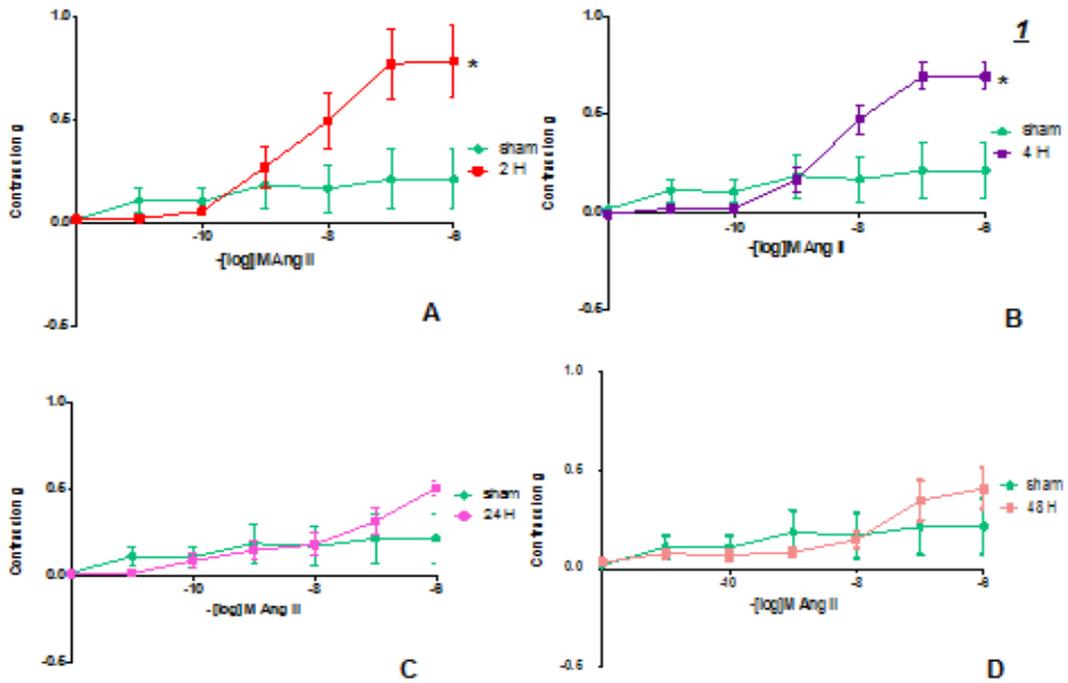


Grafica 1. Curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos de aorta de rata Wistar hembra.

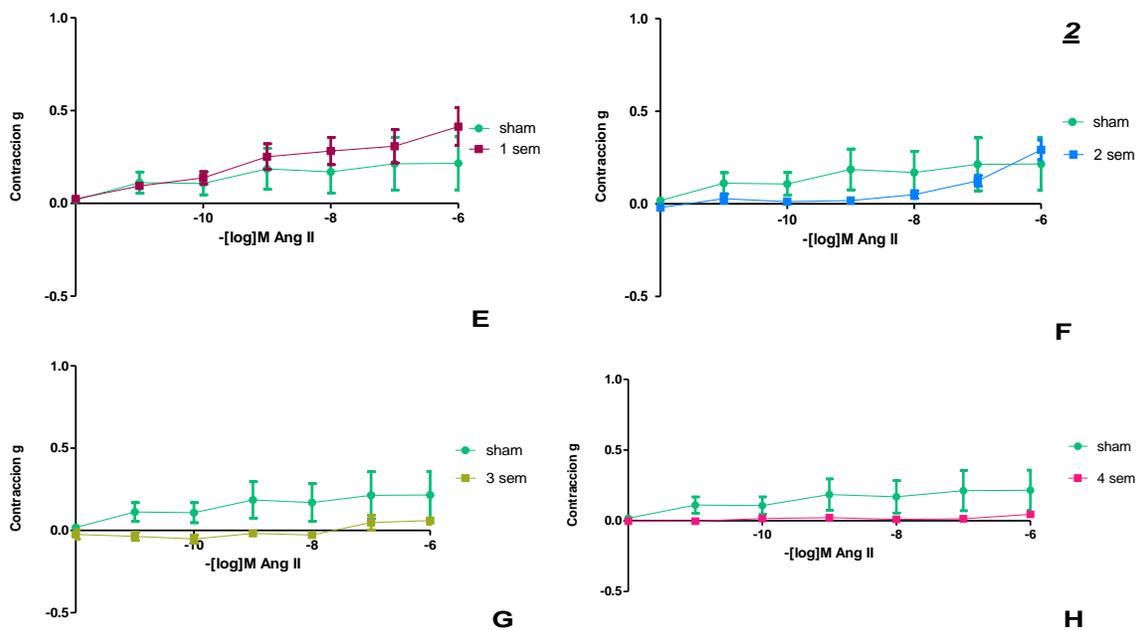
Area bajo la curva



Grafica 2. Areas bajo la curva de la respuesta contráctil a Ang II en anillos de aorta de ratas Wistar hembra.



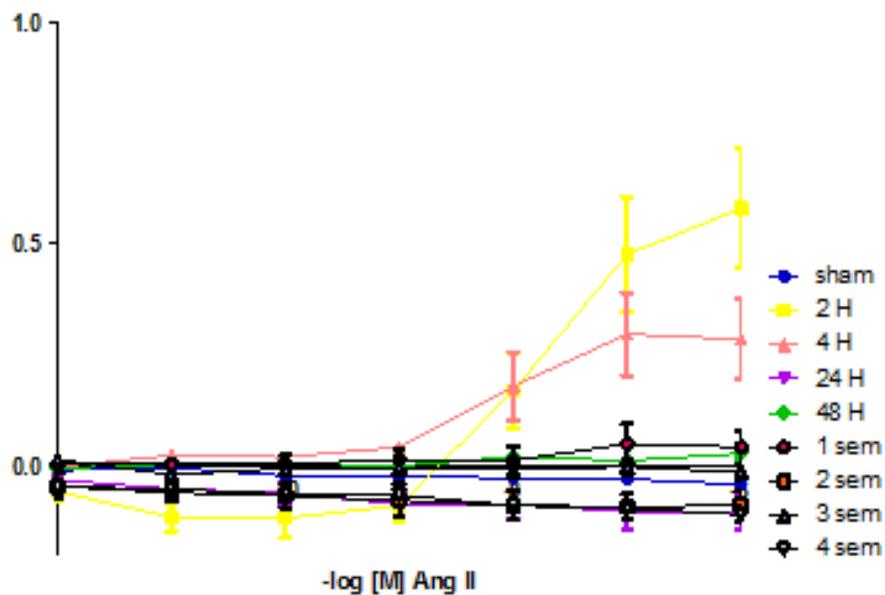
Grafica 3. Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto agudo (2, 4, 24 y 48 h post infarto) en rata Wistar hembra. N=6. *P>0.05 vs Sham.



Grafica 4. Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto Crónico (1,2,3 y 4 semanas despues de la oclusión coronaria) en rata Wistar hembra. N=6. *P>0.05 vs sham.

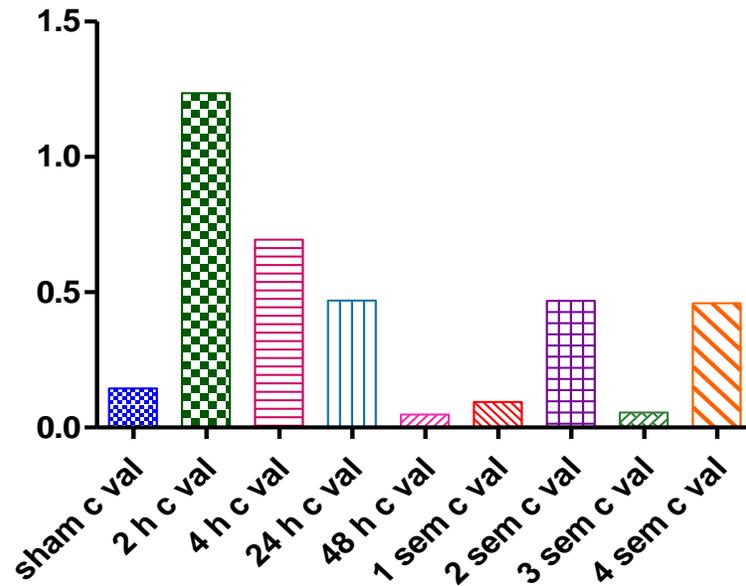
Las graficas 1 y 2 muestran en resumen la reactividad vascular a Ang II durante el análisis temporal post infarto de las gráficas individuales mostradas en la gráfica 3 y 4. Donde se puede observar que las 2 h después de la oclusión es el tiempo de mayor vasoconstricción seguido de las 4 h; sin embargo a las 24, 48 h y 1 semana esta vasoconstricción iguala la respuesta contráctil del grupo sham para disminuir aún más después de las 2,3 y 4 semanas.

Curva concentración-respuesta a Ang II en presencia de Valsartán.

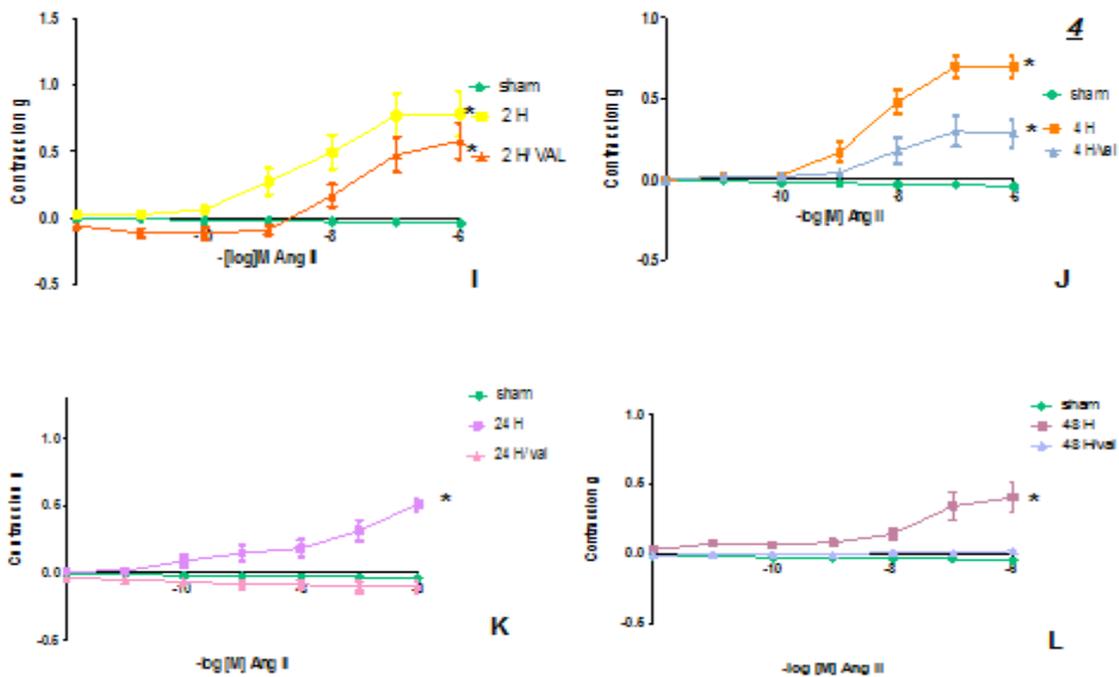


Grafica 5. Curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos de aorta de rata Wistar hembra de los grupos infartados en presencia de valsartán

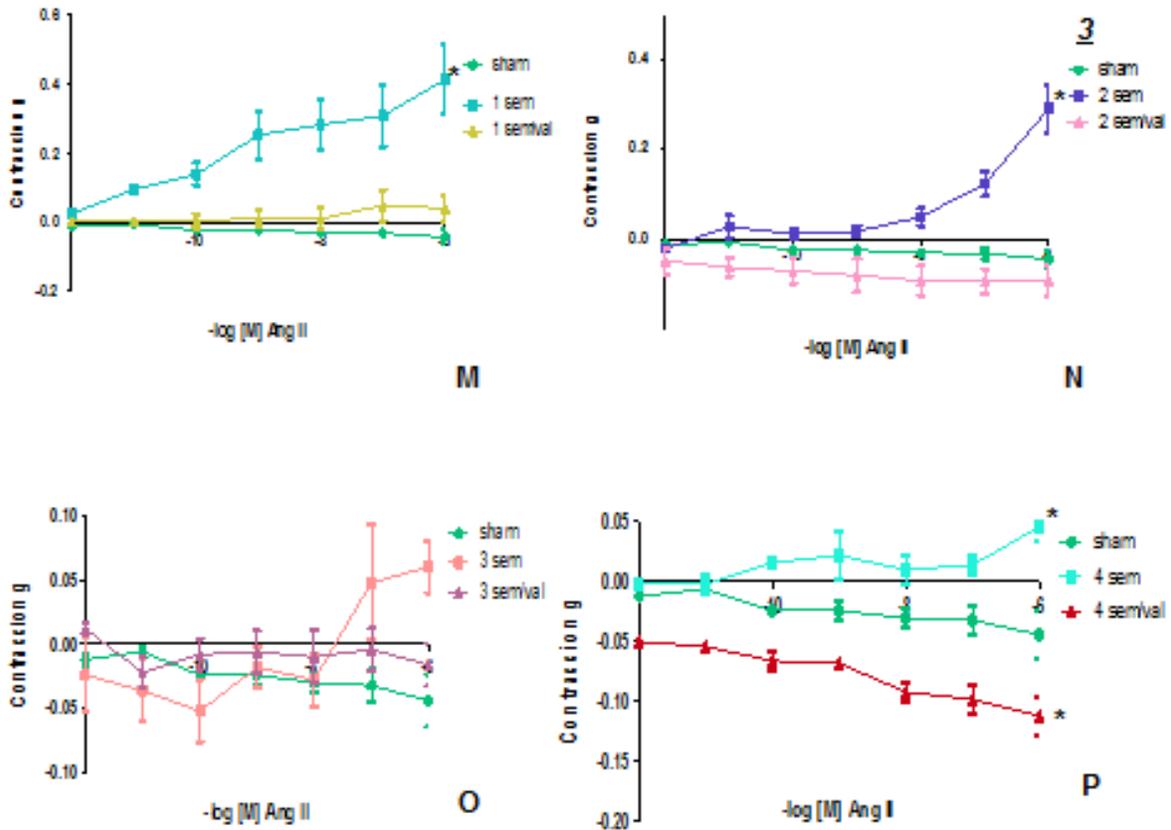
Area bajo la curva en presencia de Valsartan



Grafica 6. Areas bajo la curva de la respuesta contráctil a Ang II en anillos de aorta de ratas Wistar hembra en presencia de Valsartán.



Gráfica 7. Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto agudo en rata Wistar hembra en presencia de Valsartán. . N=6. *P>0.05 vs Sham.



Gráfica 8. Reactividad vascular a Ang II durante el Infarto agudo en rata Wistar hembra con valsartán. N=6. *P>0.05 vs Sham.

Las gráficas 5, 6, 7 y 8 corresponden a la respuesta contractil de los anillos de aorta de rata Wistar hembra en presencia de un bloqueador de los receptores a Ang II. Donde el valsartán genera una disminución de la reactividad vascular desde las 2 h ya que en ausencia del fármaco la reactividad es de 2 g fuerza y en presencia del mismo disminuye a 1 g fuerza, disminuyendo progresivamente la vasoconstricción.

7.0 Discusión de Resultados.

El sistema renina angiotensina (RAS) desempeña un papel clave en la evolución del infarto de miocardio (IM). Aunque es bien sabido que la angiotensina II (Ang II) juega un papel crítico en la respuesta adaptativa del corazón a la isquemia, los efectos sobre la reactividad vascular a lo largo de la evolución de la adaptación miocárdica sigue siendo un fenómeno poco explorado. Del mismo modo, el impacto de las diferencias de sexo en este proceso no ha sido investigado a fondo. Hace más de dos décadas, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) acordó que excluir a las hembras de la investigación preclínica y clínica acordando que era una mala práctica, tanto para el género como para la ciencia. Es bien sabido que el cromosoma X parece tener efectos protectores contra las enfermedades (*Clayton 2014*). El NIH está desarrollando políticas que se aplicaron a partir de octubre de 2014 donde se requiere que los investigadores realicen protocolos con participantes masculinos y femeninos. Algunos ensayos clínicos han informado que entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, Las mujeres tienen un menor riesgo de mortalidad cardiovascular que los hombres (*O'Meara et. al 2007, Dunlay y Roger 2012*).

Sin embargo, esta idea no es universalmente aceptada, ya que otros estudios han informado que las mujeres con insuficiencia cardíaca o disfunción grave del ventrículo izquierdo de etiología isquémica tuvieron tasas de supervivencia similares o peores que las de los hombres (*Vaccarino et. al 2001, Kwan et. al 2009, Lam et. al 2015*).

Los estudios en animales pequeños también arrojaron resultados contradictorios sobre el efecto del género sobre la evolución de la respuesta al IM (*Wu et. al 2003*).

Debido a dichos antecedentes en este estudio, se analizó la vasoconstricción inducida por la angiotensina II (Ang II) en los anillos aórticos de ratas Wistar hembra a las 2, 4, 24 y 48 h así como a la 1, 2, 3 y 4 semanas después de la inducción de IM, siendo el primer protocolo que sigue la evolución del infarto en animales hembra. Además, se registraron las respuestas vasoconstrictoras de Ang II antes y después de la incubación con el bloqueador del receptor de angiotensina

valsartán (200 nM). Algo sorprendente sobre los resultados es que la reactividad vascular a Ang II fue disminuyendo conforme evolucionó el infarto. Este efecto podría estar relacionado en la ausencia de cambios hipertróficos en el corazón, ya que no se observaron diferencias en los índices de hipertrofia ventricular izquierda y derecha en ratas hembras. Varias evidencias sugieren que el SRA cardíaco se activa en el corazón infartado (*Van-Kats y Lannoy 1197, Nio et. al 1995*). Algunos estudios sugieren que la evolución del Infarto miocárdico está asociada con la densidad regulada de los receptores AT₁ y el aumento de los niveles plasmáticos de Ang II, sin embargo estos estudios únicamente se realizaron en ratas macho. En la rata macho, la aorta parece responder a los procesos de adaptación explicados en cualquier libro al generar una mayor reactividad, contribuyendo a una mayor resistencia periférica y consecuente hipertrofia ventricular. Sin embargo, esto no corresponde a los efectos de la adaptación vascular en ratas hembras, en las que la reactividad vascular de Ang II disminuye progresivamente hasta que vuelve a los valores basales a la semana 3 después de la ligadura de la arteria coronaria. La ausencia de vasoconstricción podría relacionarse con la ausencia de la hipertrofia ventricular. Hay reportes donde se reporta que los estrógenos ejercen efectos benéficos que regulan indirectamente la adaptación miocárdica durante el proceso de remodelación (*Weber y Brilla 1991, Biandi-Zoccai et. al. 2005*). Williams y Chen reportaron que el óxido nítrico es liberado a través de un mecanismo moderado por estrógenos, y este producto químico relaja directamente diferentes arterias de resistencia en las mujeres posmenopáusicas normo e hipertensas (*Bridman et. al 2005. Chen et. al. 2011*).

En contraste, los efectos del valsartán se observaron sólo durante la fase aguda en ratas hembras y aunque los datos sobre los efectos del género sobre la eficacia de los bloqueadores del receptor AT₁ (ARAs) son limitados pero están de acuerdo con nuestros resultados. Sun y col. publicaron que el tratamiento con losartán en ratas macho espontáneamente hipertensas (SHRs) durante 2 semanas normalizó la presión sanguínea de sólo el 50% de la población al nivel en el que se encontraba el grupo normotenso de ratas macho Wistar-Kyoto (*Antonio, Serra y Yoshisaki 2015*).

En el mismo experimento, las ratas SHR hembra alcanzaron presiones sanguíneas comparables a las de los controles Wistar-Kyoto. Este informe indica que las ratas hembras tienen una sensibilidad diferente al tratamiento con ARAs comparadas con las ratas macho. *(Chaggar y Malhin 2009)* reportaron que la administración de ARAs a seres humanos sanos produjo una disminución similar en la presión arterial media en ambos sexos.

(Antonio, Serra y Yoshizaki 2015) demostraron que las mujeres evitaron el aumento de la presión arterial media debido a Ang II a la mitad de la dosis (75 mg) mientras que los hombres lograron el mismo efecto a una dosis de 150 mg después de un régimen de tratamiento de 4 semanas para ambos; por lo tanto estos hallazgos coinciden con los modelos de animales.

8.0 Conclusiones.

Las ratas Wistar hembra no generaron hipertrofia cardiaca ya que no se encontraron cambios significativos contra el grupo sham

La respuesta contráctil a Ang II de los anillos aórticos de ratas Wistar hembra va disminuyendo conforme evoluciona el Infarto miocárdico regresando a la normalidad después de 48 h de oclusión coronaria

La presencia del antagonista de los receptores AT₁ regresa la reactividad vascular a Ang II a valores normales a partir de las 24 h de Infarto al Miocardio, teniendo mayor participación durante el infarto agudo

Se propone que en la disminución de la reactividad vascular a Ang II y la hipertrofia cardiaca sí evoluciona el Infarto miocárdico participando como mecanismos compensatorios para disminuir la hipertrofia cardiaca en ratas hembras.

9.0 Referencias.

1. Tortora, G (13^a Ed.). (2013) Principios de anatomía y fisiología Madrid: Medica panamericana
2. Silverthorn, D. (4^a Ed.). (2009). Fisiología humana un enfoque integrado. Buenos Aires: Medica Panamericana
3. Frazier, C. G., K. P. Alexander, L. K. Newby, S. Anderson, E. Iverson, M. Packer, et al. 2007. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49:1450–1458.
4. Pérez Díaz I., Hiriart M. (2006) Receptores de la Angiotensina II diferentes a los receptores membranales AT1 y AT2: características y su papel en el funcionamiento celular. 25 (2): 55-60
5. Santeliz Contra, H; Romero Estrada L. (2008). El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional mas allá del control de la presión arterial. *Revista Mexicana de cardiología*, 19 (1),21-29.
6. Wang, F., T. Keimig, Q. He, J. Ding, Z. Zhang, S. Pourabdollah-Nejad, et al. 2007. Augmented healing process in female mice with acute myocardial infarction. *Gend. Med.* 4:230–247.
7. Dedkov, E. I., K. Oak, L. P. Christensen, and R. J. Tomanek. 2014. Coronary vessels and cardiac myocytes of middle-aged rats demonstrate regional sex-specific adaptation in response to postmyocardial infarction remodeling. *Biol. Sex Differ.* 5:1.

8. Bridgman, P., M. A. Aronovitz, R. Kakkar, M. I. Oliverio, T. M. Coffman, W. M. Rand, et al. 2005. Gender-specific patterns of left ventricular and myocyte remodeling following myocardial infarction in mice deficient in the angiotensin II type 1a receptor. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 289:H586–H592.
9. Contreras, F; Terán, L (2000). Aspectos funcionales del sistema renina angiotensina aldosterona y bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.*
10. Chen, Y. F., R. A. Redetzke, R. M. Sivertson, T. S. Coburn, L. R. Cypher, and A. M. Gerdes. 2011. Post-myocardial infarction left ventricular myocyte remodeling: are there gender differences in rats? *Cardiovasc. Pathol.* 20:e189–e195.
11. Sofia, R. R., A. J. Serra, J. A. Silva Jr, E. L. Antonio, M. T. Manchini, F. A. Oliveira, et al. 2014. Gender-based differences in cardiac remodeling and ILK expression after myocardial infarction. *Arq. Bras. Cardiol.* 103:124–130.
12. Janine A. Clayton. NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 2014; 509: 282-283
13. O'Meara, E., T. Clayton, M. B. McEntegart, J. J. McMurray, I.L. Pina, C. B. Granger, et al. 2007. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 115:3111–3120

14. Dunlay, S. M., and V. L. Roger. 2012. Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 9:267–276.
15. Vaccarino, V., H. M. Krumholz, J. Yarzebski, J. M. Gore, and R. J. Goldberg. 2001. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 134:173–181.
16. Kwon, D. H., C. M. Halley, Z. B. Popovic, T. P. Carrigan, V. Zysek, R. Setser, et al. 2009. Gender differences in survival in patients with severe left ventricular dysfunction despite similar extent of myocardial scar measured on cardiac magnetic resonance. *Eur. J. Heart Fail.* 11:937–944.
17. Lam, C. S., M. McEntegart, B. Claggett, J. Liu, H. Skali, E. Lewis, et al. 2015. Sex differences in clinical characteristics and outcomes after myocardial infarction: insights from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur. J. Heart Fail.* 17:301–312
18. Wu, J. C., B. A. Nasser, K. D. Bloch, M. H. Picard, and M. Scherrer-Crosbie. 2003. Influence of sex on ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 16:1158–1162.
19. Antonio, E. L., A. J. Serra, A. A. dos Santos, S. S. Vieira, J. M. Silva, A. Yoshizaki, et al. 2015. Are there gender differences in left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats? *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 30:70–76.
20. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation on heart failure. *Cardiovasc Ther* 2009; 27: 187-93

21. Van Kats JP, de Lannoy LM, Danser AHJ, et al. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor-mediated accumulation of angiotensin II in tissues and its intracellular half-life in vivo. *Hypertension*. 1997;30:42– 49.
22. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, et al. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest*.1995;95:46 –54.
23. Sun Y, Weber KT. Angiotensin II receptor binding following myocardial infarction in the rat. *Cardiovasc Res*. 1994;28:1623–1628.
24. McInnes GT. Angiotensin II antagonism in clinical practice: experience with valsartan. *J Cardiovasc Pharmacol* 33 Suppl 1: S29–S32; discussion S41–S23, 1999.
25. Miller JA, Cherney DZ, Duncan JA, Lai V, Burns KD, Kennedy CR, Zimpelmann J, Gao W, Cattran DC, Scholey JW. Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. *J Am Soc Nephrol* 17: 2554–2560, 2006
26. Pfeffer JM, Fischer TA, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:805– 826.
27. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circ Res*. 1997;96:4065– 4082.
28. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83: 1849–1865

29. Biondi-Zoccai, G. G., A. Abate, R. Bussani, D. Camilot, F. D. Giorgio, M. P. Marino, et al. 2005. Reduced post-infarction myocardial apoptosis in women: a clue to their different clinical course? *Heart* 91:99–101.
30. Cavasin, M. A., Z. Tao, S. Menon, and X. P. Yang. 2004. Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Life Sci.* 75:2181–2192.
31. Guerra, S., A. Leri, X. Wang, N. Finato, C. di Loreto, C. A. Beltrami, et al. 1999. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ. Res.* 85:856–866.
32. Litwin, S. E., S. E. Katz, J. P. Morgan, and P. S. Douglas. 1994. Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation* 89:345–354.
33. Bridgman, P., M. A. Aronovitz, R. Kakkar, M. I. Oliverio, T. M. Coffman, W. M. Rand, et al. 2005. Gender-specific patterns of left ventricular and myocyte remodeling following myocardial infarction in mice deficient in the angiotensin II type 1a receptor. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 289:H586–H592.
34. Chen, Y. F., R. A. Redetzke, R. M. Sivertson, T. S. Coburn, L. R. Cypher, and A. M. Gerdes. 2011. Post-myocardial infarction left ventricular myocyte remodeling: are there gender differences in rats? *Cardiovasc. Pathol.* 20:e189–e195.
35. Villari B, Hess OM, Meier C, et al. Regression of coronary artery dimensions after successful aortic valve replacement. *Circulation* 1992;85:972–8

36. An J, Ribeiro RC, Webb P, et al. Estradiol repression of tumor necrosis factor- α transcription requires estrogen receptor activation function-2 and is enhanced by coactivators. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:15161–6.
37. Dubey RK, Gillespie DG, Jackson EK, Keller PJ. 17 β -estradiol, its metabolites, and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth. *Hypertension*. 1998;31:522–8.
38. Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB. Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:452–7.
39. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, et al. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001;37:651–7.
40. Flores-Monroy, J., Valencia-Hernandez, I., & Martinez-Aguilar, L. Ang (1-7) is a modulator of the vasoconstrictor actions of Ang I and Ang II. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2015;16(2), 254–259.