



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN**

Expresión relativa del ARN mensajero de los receptores de Angiotensina II y Enzima Convertidora de Angiotensina en ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra, durante la evolución de infarto miocárdico.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

P R E S E N T A:

**ALEXIS EMMANUEL HERNÁNDEZ RIVERA**

ASESORA: DRA. JAZMÍN FLORES MONROY

CO-ASESOR: DR. SALVADOR FONSECA CORONADO

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO. 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

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

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

Expresión relativa del ARN mensajero de los receptores de Angiotensina II y Enzima Convertidora de Angiotensina en ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra, durante la evolución de infarto miocárdico.

Que presenta el pasante: Alexis Emmanuel Hernández Rivera  
Con número de cuenta: 310039950 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 28 de Noviembre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
<b>VOCAL</b>	Q. F.B. Amparo Ramos Aguilar	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Jazmín Flores Monroy	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Q.F.B. Alejandro Gutiérrez García	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en C. Diego Lezama Martínez	

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

LMCF/cga\*

# AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis se realizó gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), agradezco a los proyectos PAPIIT IN213318, PAPIIT IA205119, PIAPIME ID 2.17.02.18 y PIAP1828 FES Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México por el apoyo económico para la compra de reactivos y materiales diversos utilizados en este trabajo.

A mis padres, Claudia y Armando, que han sido mi guía todo este tiempo, que me han enseñado a no desistir del camino aun cuando este se ponga oscuro, por apoyar todas las decisiones que he tomado en mi vida y por brindarme su amor y apoyo incondicional. Gracias por cultivarme con todos sus valores, sin duda alguna este logro es también suyo.

A mis hermanos, Fany, Jhony y Michell, que a pesar de todas las adversidades, se han mantenido firmes en sus decisiones y sé que están ahí cuidando uno del otro como debe ser. A mis abues, Rebe y Chuy, que cuidaron de mi durante mucho tiempo y me brindaron todo su cariño.

A la UNAM, en especial a mi alma máter, la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán campo 1, que me abrió sus puertas sin condiciones, que me dejó ser libre y nunca me hizo sentir “diferente” a los demás, y que gracias a esta institución, pude completar mis licenciatura.

A mis amigas Diana, Rosa, Valeria, por tantos años de amistad, por ser las personas más comprensivas y fieles que conozco. Por apoyarme en una etapa que necesitaba mucho apoyo y no encontraba en nadie más que solo ustedes. Gracias por tanto.

A mis incondicionales, Monse, Isaac, Waldo, Josué, Alberto, que me enseñaron que la vida se tiene que disfrutar al máximo, porque a pesar de ser tan diferentes, aprendimos a ser uno mismo (uoooh uooohh), me han hecho ver la vida de otra manera, sonreír siempre. Es el primer paso de muchos juntos amigos, los amo.

A ti Elizabeth, por ser mi amiga y compartir tantos momentos juntos en el depa, por acompañarme en este “pedazo” de vida, por hacerme compañía durante 4 años compartiendo muchos momentos, en verdad muchas gracias.

A mi banda, Andy, Cecy, Michelle, Valeria, Alan, Rafa y Rogelio, por compartir sus conocimientos y brindarme su amistad incondicional, por pasar tantos momentos agradables y estar siempre ahí cuando los necesité.

A la Dra. Jazmín, por ser alguien que marcó mi vida universitaria, por ser alguien que admiro mucho, y por inspirarme a convertirme en alguien que sea fuente de inspiración así como tú lo has sido para mí; gracias Jaz por darme esta oportunidad, por inducirme a este camino de la farmacología que me ha dejado enamorado. Por permitirme ser parte del proyecto y alentarme cada día a ser mejor persona social y académicamente.

A la Dra. Luisa, por hacerme sentir parte de la familia y del laboratorio, por sus sabios consejos y sus palabras exactas en el momento justo.

A todos mis maestros de esta FESC, en especial a Dr. Enrique Ángeles, Dra. Berenice Zaleta, Dra. Norma Delgado, Dr. Andrés, M.C. Ana Laura, Dra. Ana Paola Rojas, aquellos que me marcaron y estuvieron siempre al tanto del aprendizaje sin importar lo difícil que este fuera, me los llevo en el corazón.

Gracias a todos.....

# ÍNDICE

Índice de figuras.....	5
Índice de tablas.....	6
Índice de gráficas.....	6
Abreviaturas.....	7
1.- Introducción.....	8
2.- Sistema Cardiovascular.....	9
3.- Corazón.....	10
3.1 Anatomía del corazón.....	11
3.1.1 Capas del corazón.....	12
3.1.2 Aurículas y ventrículos.....	13
3.1.3 Válvulas cardíacas.....	14
3.2 Suministro de sangre al corazón.....	15
3.2.1 Arterias coronarias.....	16
3.3 Corazón y sistema nervioso.....	17
4.- Fisiología cardíaca.....	18
4.1 Estructura del miocito.....	18
4.2 Mecanismo de acople excitación-contracción del músculo cardíaco.....	19
4.3 Gasto cardíaco.....	20
4.3.1 Precarga y poscarga.....	20
5.- Infarto miocárdico.....	21
6.- Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.....	24
6.1 Síntesis y secreción de las proteínas del SRAA.....	25
6.2 Renina.....	27
6.4 Aldosterona.....	28
7.- Receptores de Angiotensina II.....	30
7.1 Receptor AT <sub>1</sub> .....	30
7.2 Receptor AT <sub>2</sub> .....	32
8.- Óxido nítrico y endotelio.....	34
9.- Enzima Convertidora de Angiotensina.....	35
10.- Reacción en cadena de la polimerasa.....	37

10.1 Técnica de expresión relativa .....	39
11.- Justificación .....	40
12.- Hipótesis .....	41
13.- Objetivos .....	41
13.1.- Objetivo general .....	41
13.2 Objetivos específicos .....	41
14.- Materiales y métodos .....	41
14.1 Muestras biológicas .....	41
14.2 Reactivos .....	42
14.3 Inducción de infarto miocárdico .....	43
15.- Resultados .....	47
16.- Discusión de resultados .....	49
17.- Conclusiones .....	52
Sugerencias y perspectivas .....	53
Referencias .....	53

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Modelo funcional del aparato cardiovascular (Silverthorn, Fisiología humana: un enfoque integrado, 2009).....</i>	9
<i>Figura 2. Localización anatómica del corazón. (Durán, 2011) .....</i>	11
<b>Figura 3. Anatomía interna del corazón (Ball &amp; Dains, 2015) .....</b>	12
<i>Figura 4. Anatomía externa del corazón (Ball &amp; Dains, 2015) .....</i>	13
<i>Figura 5. Cavidades cardíacas y principales vasos sanguíneos que rodean al corazón (Ball &amp; Dains, 2015).....</i>	14
<i>Figura 6. Arterias coronarias (Liard &amp; Latarjet, 2008) .....</i>	17
<i>Figura 7. Potencial de acción del músculo cardíaco de <a href="https://goo.gl/zngUvd">https://goo.gl/zngUvd</a>.....</i>	19
<i>Figura 8. Beneficios por dejar de fumar (Ruesga &amp; Saturno, 2011) .....</i>	23
<i>Figura 9. Beneficios de la detección y control de la presión arterial .....</i>	24
<i>Figura 10. Cascada enzimática del SRAA (Basso, s.f.) .....</i>	25
<i>Figura 11. Conversión de Angiotensinógeno a Angiotensina II (Pérez, Hiriart, Olivares, &amp; Robles, 2006) .....</i>	26
<i>Figura 12. Efectos perjudiciales de la aldosterona (de la Serna).....</i>	29
<i>Figura 13. Receptor de Angiotensina tipo I de: <a href="https://goo.gl/RLUMCb">https://goo.gl/RLUMCb</a> .....</i>	32
<i>Figura 14. Principales vías de señalización del Receptor de Angiotensina II tipo 2 (Nahmias &amp; Nouet, 2000).....</i>	33
<i>Figura 15. Esquema de la ECA, mostrando sus extremos amino y carboxilo de <a href="https://goo.gl/5AK8LN">https://goo.gl/5AK8LN</a>.....</i>	36
<i>Figura 16. Esquema general de la PCR modificada de: <a href="https://goo.gl/KQ5tnF">https://goo.gl/KQ5tnF</a>.....</i>	39

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los receptores de Angiotensina II (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006) .....	30
Tabla 2. Sustancias autócrinas y parácrinas liberadas por el endotelio (Reussi, Mercado, Bado, & Sprinsky, 2011) (Duboscq, 2017).....	34
Tabla 3. Cebadores utilizados para la experimentación .....	42
Tabla 4. Kits que se utilizaron para las extracciones y amplificaciones .....	42
Tabla 5. Material, equipo y software.....	42
Tabla 6. Parámetros hemodinámicos y masa cardíaca (Hernández, 2016) .....	47
Tabla 7. Expresión relativa del ARNm de ECA, Receptor AT <sub>1</sub> y Receptor AT <sub>2</sub> durante el IAM.....	47

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Expresión relativa del ARNm de la ECA durante la evolución del IAM de ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra, mostrando la media de los valores + desviación estándar, indicando diferencia significativa a 48 horas y a 2 semanas (** P<0.001vs Sham-Veh).....	48
Gráfica 2. Expresión relativa del ARNm del Receptor AT <sub>1</sub> durante la evolución del IAM de ventrículo izquierdo en rata Wistar hembra, mostrando la media de los resultados + desviación estándar, indicando diferencias significativas a todos los tiempos de oclusión coronaria. (**P<0.001 vs Sham-Veh) mediante la prueba post-hoc Bonferroni.....	48
Gráfica 3. Expresión relativa del ARNm del Receptor AT <sub>2</sub> durante la evolución del IAM de ventrículo izquierdo en rata Wistar hembra, mostrando la media de los resultados + desviación estándar, indicando diferencia significativa a las 48 horas de oclusión coronaria (**P<0.001 vs Sham-Veh) mediante la prueba post-hoc de Bonferroni. ....	49



## ABREVIATURAS

- $\mu\text{M}$ : Micromoles
- AA: Ácido araquidónico
- ADN: Acido Desoxiribonucleico
- ADNc: Acido Desoxiribonucleico complementario
- AMPc: Adenosin Monofosfato ciclico
- Ang-I: Angiotensina tipo 1
- Ang-II: Angiotensina tipo 2
- ARN: Ácido ribonucleico
- ARNm: Ácido ribonucleico mensajero
- AV: Auriculoventricular
- BK: Bradicinina
- $\text{Ca}^{2+}$ : Ion calcio
- CMLV: Células vasculares del músculo liso
- CY: Células yuxtglomerulares
- dl: decilitro
- dNTPs: Deoxinucleósido trifosfato.
- EC: Clasificación de Enzima
- ECA 2: Enzima Convertidora de Angiotensina tipo II
- ERK 1/2: Cinasas reguladas por señales extracelulares
- ET1: Endotelina 1
- g: gramo
- GAPDH: Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
- GC: Gasto cardiaco
- GMPc: Guanosin Monofosfato ciclico
- ICAM: Moleculas de adhesión endoteliales
- IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
- IM: Infarto miocárdico
- $\text{IP}_3$ : Inositol de trifosfato
- $\text{K}^+$ : Ion potasio
- kDa: kilodaltons
- l: Litro
- MAPK: Mitogen Activated Protein Kinases
- Cinasas Activadas por Mitógenos
- mg: miligramo
- $\text{Mg}^{2+}$ : Ion magnesio
- ml: mililitros
- mmHg: milímetros de mercurio
- mV: Milivoltios
- $\text{Na}^+$ : Ion sodio
- NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato forma oxidada
- NO: Óxido nítrico
- $\text{O}_2$ : Oxígeno molecular
- PA: Presión Arterial
- PAI-I: Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- PKC: Proteína cinasa C
- PLA2: Fosfolipasa A2
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa
- s: segundo
- SA: Sinoauricular
- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido
- SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta
- VD: Volumen diastólico
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
- VI: Ventrículo izquierdo
- VP: Vasopresina

# 1.- INTRODUCCIÓN

El sistema cardiovascular está constituido principalmente por el corazón y tiene como función primordial originar y mantener la circulación sanguínea. El corazón bombea sangre a través del cuerpo por medio de un sistema de contracción cardíaca, es un músculo formado por cuatro cavidades, dos aurículas y dos ventrículos; tiene un peso aproximado de 250 y 300 gramos y se encuentra localizado en el interior del tórax, por encima del diafragma. (PROPEDÉUTICA CLÍNICA Y SEMIOLOGÍA MÉDICA)

La enfermedad cardiovascular es un problema de salud pública global, contribuye con cerca del 30 % de la mortalidad y el 10% de las enfermedades a nivel mundial. En 2005, de un total de 58 millones de muertes, 17 millones fueron causadas por enfermedades cardiovasculares, de las cuales, 7.6 millones fueron provocadas por enfermedad coronaria. (Gao, Lei, Shang, & Huang, 2010)

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de mortalidad en mujeres de los Estados Unidos y alrededor del mundo. La enfermedad coronaria en mujeres ha sido poco estudiada, diagnosticada y tratada. Desde 1984, la cifra anual de enfermedades cardiovasculares ha tenido mayor incidencia en mujeres. De igual manera, el número de personas que viven o mueren con enfermedades cardiovasculares es más propenso en mujeres que en hombres. (Mehta, Beckie, Theresa, De Vonn, & Grines, 2016)

El infarto miocárdico (IM) es una de las cinco principales manifestaciones de la enfermedad coronaria. En las ciudades de alto y medio-bajo ingreso económico representa un problema de salud en constante aumento, debido a diferentes factores, tales como una dieta poco saludable, inactividad física, obesidad, abuso del tabaco, diabetes, presión alta y lípidos anormales en la sangre. (Shanthi Mendis, 2008-09)

El IM es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la demostración de necrosis celular del miocardio, a causa de una isquemia significativa y prolongada. Es común, pero no es siempre una manifestación aguda de aterosclerosis relacionada a la enfermedad coronaria. Es decir, la muerte del músculo cardíaco causada por la falta de oxígeno. Esto sucede cuando el flujo de sangre es detenido abruptamente, al ser ocasionado por un tapón plaquetario alguna sustancia mayormente compuesta de grasa, colesterol y productos de desecho celular. (Shanthi Mendis, 2008-09)

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la presión arterial y el volumen extracelular; consiste en una serie de proteínas y péptidos que reaccionan en una cascada para desencadenar una serie amplia de acciones. Los

componentes esenciales del sistema son angiotensinógeno, renina, Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y varias angiotensinas, siendo la más importante la Angiotensina II. (Wein, 2009)

El objetivo de este trabajo consistió en seguir la expresión del ARN mensajero de los receptores de Angiotensina II ( $AT_1$  y  $AT_2$ ), además de la expresión del ARN mensajero de la Enzima Convertidora de Angiotensina en ratas Wistar hembra, en las cuales se indujo el Infarto miocárdico a través de la oclusión de la arteria coronaria izquierda durante 48 horas, 1, 2, 3 y 4 semanas.

## 2.- SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular está formado por el corazón, los vasos sanguíneos (también conocidos como vasculatura), las células y el plasma de la sangre. Los vasos sanguíneos que transportan la sangre que proviene del corazón son llamados arterias, mientras que los que llevan la sangre de retorno al corazón se denominan venas. En la **figura 1** podemos observar un modelo funcional del aparato cardiovascular. (Silverthorn, Fisiología humana: un enfoque integrado, 2009)

El sistema cardiovascular es el encargado de proporcionar un rápido transporte de nutrientes a los tejidos de nuestro cuerpo y de permitir una rápida eliminación de los productos de desecho. En organismos más pequeños no es necesaria la presencia de un sistema como este, ya que, a través de una simple difusión, los nutrientes pueden llegar a todo el organismo. (Evans, 2013)

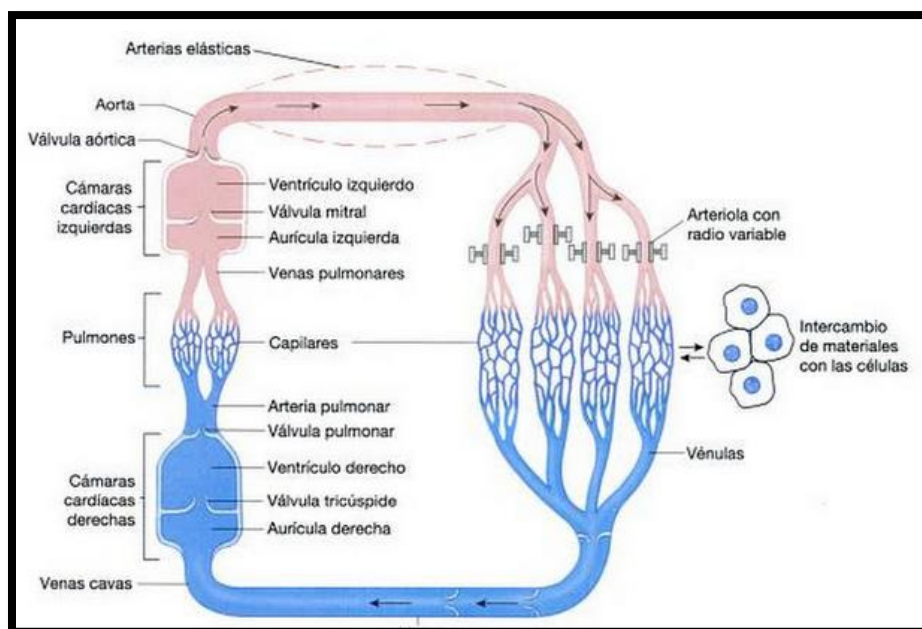


Figura 1. Modelo funcional del aparato cardiovascular (Silverthorn, Fisiología humana: un enfoque integrado, 2009)

Estos nutrientes son transportados en la sangre; la cual funge como un vehículo que se dirige al cuerpo con ayuda de los ya mencionados vasos sanguíneos. La fuerza que traslada la sangre por el cuerpo es proporcionada por el corazón mediante latidos cardiacos y la tensión arterial. El sistema cardiovascular permite a los nutrientes difundirse por el sistema desde sus fuentes (por ejemplo el oxígeno desde los alveolos), recorrer grandes distancias rápidamente, distribuirse en los tejidos que son necesarios, entre otras funciones. Este tipo de proceso se denomina transporte por convección y es un proceso activo, ya que requiere gasto de energía. (Evans, 2013)

Algunas de las tareas que realiza el sistema cardiovascular son (Evans, 2013):

- Transporte rápido de nutrientes como: aminoácidos, oxígeno, glucosa, ácidos grasos, entre otros.
- Eliminación de desechos del metabolismo (dióxido de carbono, urea, creatinina, entre otros.)
- Control hormonal, transportando las hormonas a sus órganos diana y secretando sus propias hormonas.
- Regulación de temperatura, controlando la distribución de calor entre el centro del organismo y la piel.
- Reproducción, dando lugar a la erección del pene y a la nutrición del feto a través de un complejo sistema de flujo de sangre placentario.
- Defensa del huésped, transportando células inmunitarias, antígenos y otros mediadores.

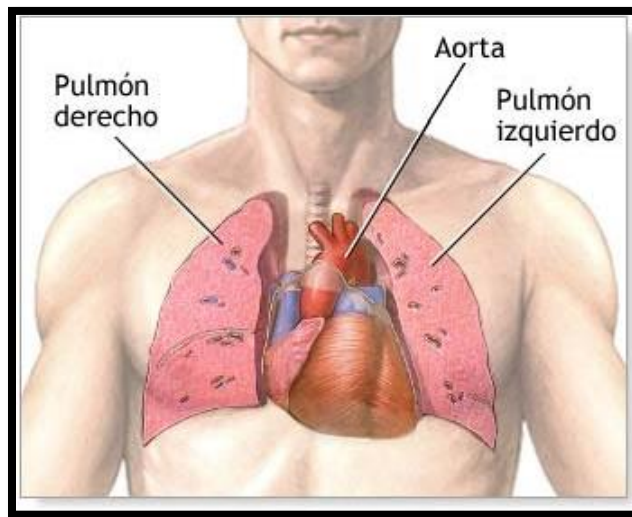
El sistema cardiovascular puede compararse con una bomba muscular (corazón) equipada con válvulas unidireccionales y un sistema de tuberías grandes (arterias y venas) y pequeñas (capilares) por el que circula la sangre.

### 3.- CORAZÓN

La sangre debe ser bombeada constantemente a través de los vasos sanguíneos, para que pueda alcanzar las células del organismo e intercambiar sustancias con ellas, para lograrlo, el corazón late, aproximadamente, 100 000 veces por día, lo que suma un total de 35 millones de latidos anuales. Incluso cuando dormimos, nuestro corazón bombea 30 veces su propio peso por minuto (5 l), lo que significa más de 10 000 litros de sangre en un día y 10 millones de litros al año; como el corazón bombea más vigorosamente cuando se está activo, el volumen de sangre bombeado al corazón en un solo día es todavía mayor. La principal función del corazón es el bombeo de la sangre hacia los pulmones y el resto del cuerpo por dos circulaciones distintas: un circuito para los pulmones y otro para el resto del organismo. (Durán, 2011)

### 3.1 Anatomía del corazón

Considerando todas sus funciones, el corazón es un órgano relativamente pequeño (**Figura 2**), casi del mismo tamaño que un puño cerrado. Este órgano se encuentra en el mediastino, a la izquierda de la línea media, justo encima del diafragma, sujeto entre los bordes medial e inferior de los pulmones. (Tórtora & Derrickson, 2013)



**Figura 2.** Localización anatómica del corazón. (Durán, 2011)

El corazón se encuentra alojado entre el esternón y las partes contiguas de los cartílagos costales, del tercero al sexto. El área del tórax sobre el corazón es el pericardio. Debido a la forma del cono del corazón, en la **figura 3** se diferencian la porción superior más ancha que se denomina base y el vértice más estrecho es conocido como punta o ápex. (Ball & Dains, 2015)

A su vez, está comprendido por diferentes capas, cuyos nombres son: pericardio, epicardio, miocardio y endocardio. El pericardio es una membrana que rodea y protege al corazón, mantiene al corazón en su posición en el mediastino y, a la vez, otorga suficiente libertad de movimientos para la contracción rápida y vigorosa. El epicardio se divide en dos partes principales, el pericardio fibroso y el pericardio seroso. (Evans, 2013)

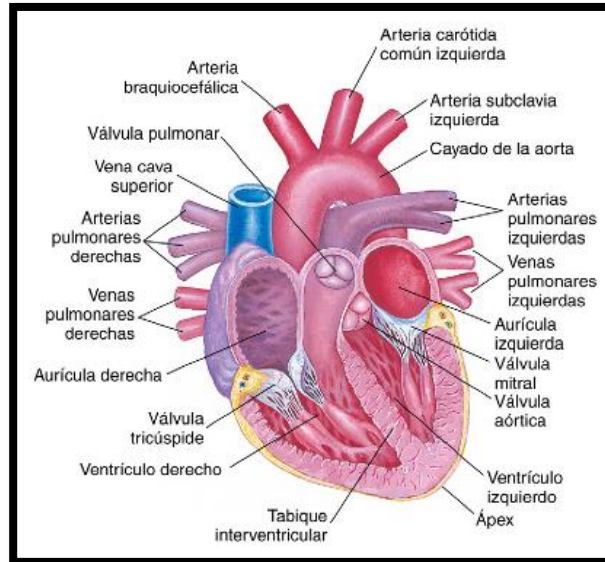


Figura 3. Anatomía interna del corazón (Ball & Dains, 2015)

### 3.1.1 Capas del corazón

La pared del corazón está formada por tres capas: la externa o epicardio, la media o miocardio y la interna o endocardio. El pericardio fibroso es más superficial y está compuesto por tejido conectivo denso, irregular, poco elástico y resistente. Es semejante a un saco que yace sobre el diafragma y se fija en él. El pericardio fibroso evita el estiramiento excesivo del corazón, provee protección y sujeta el corazón al mediastino. El pericardio seroso es más profundo, delgado y delicado y forma una doble capa alrededor del corazón. La capa parietal externa del pericardio seroso se fusiona al pericardio fibroso. (Ball & Dains, 2015)

El epicardio, la fina capa muscular externa, cubre la superficie del corazón y se extiende hacia los grandes vasos, está constituido por el mesotelio y un delicado tejido conectivo que lo dotan de una textura suave y lisa. El miocardio es la gruesa capa media y se encarga de la acción de bombeo del corazón, a pesar de que su músculo estriado es semejante al esquelético, el músculo cardiaco, al igual que el músculo liso, es involuntario. (Tórtora & Derrickson, 2013)

Finalmente, tenemos la capa más interna: el endocardio, que es una fina capa de endotelio que yace sobre una capa delgada de tejido conectivo; tapiza las cámaras cardiacas formando una pared lisa y recubre las válvulas cardiacas. El endocardio se comunica con el endotelio de los grandes vasos que llegan y salen del corazón. (The Cardio Research Web Project, 2018)

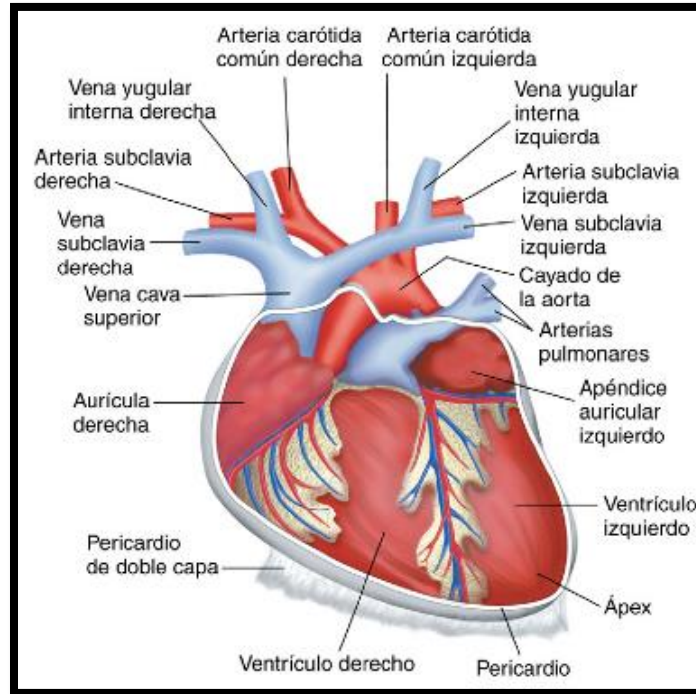


Figura 4. Anatomía externa del corazón (Ball & Dains, 2015)

### 3.1.2 Aurículas y ventrículos

El corazón se divide en cuatro cavidades: las dos superiores son las aurículas, derecha e izquierda, y las dos inferiores son los ventrículos, derecho e izquierdo. La aurícula y el ventrículo izquierdo constituyen lo que, en conjunto, se denomina corazón izquierdo; la aurícula y el ventrículo derechos integran el corazón derecho (**figura 4**). El corazón izquierdo y derecho se encuentran separados por un tabique hermético a la sangre, llamado septo o tabique interventricular. El surco coronario separa las aurículas de los ventrículos en la superficie externa anterior del corazón. (Ball & Dains, 2015)

La aurícula derecha recibe sangre de tres venas: la vena cava superior, la vena cava inferior y el seno coronario. Las paredes posterior y anterior de esta aurícula son diferentes entre sí, siendo la posterior una pared lisa y la pared anterior trabeculada, ya que en esta se presentan crestas musculares denominadas músculos pectíneos. La sangre pasa desde la aurícula derecha hacia el ventrículo derecho a través de una válvula llamada válvula tricúspide, debido a que tiene tres valvas o cúspides. (Tórtora & Derrickson, 2013)

El ventrículo derecho comprende la mayor parte de la superficie anterior del corazón, en su interior posee una serie de relieves constituidos por haces de fibras musculares cardíacas llamados trabéculas carnosas; las cuales contienen fibras que conforman el sistema de conducción cardíaco. La sangre pasa desde el ventrículo derecho a través de la válvula pulmonar, hacia la arteria tronco pulmonar, que se divide en arterias pulmonares derecha e izquierda **Figura 4**.

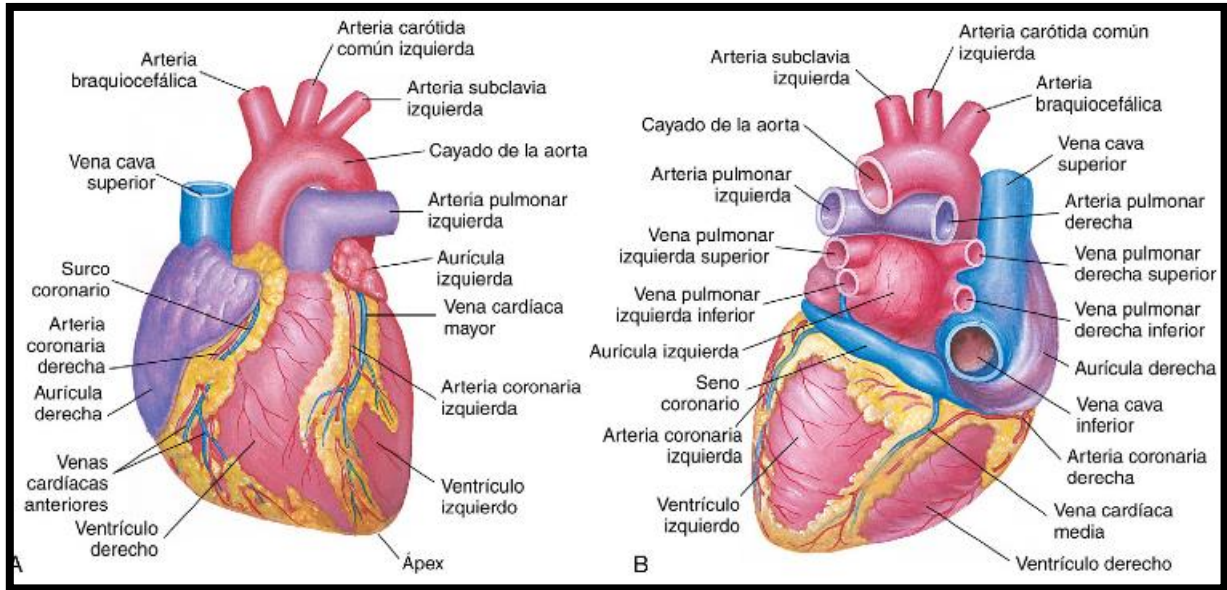


Figura 5. Cavidades cardíacas y principales vasos sanguíneos que rodean al corazón (Ball & Dains, 2015)

La aurícula izquierda constituye gran parte de la base del corazón, recibe la sangre ya oxigenada procedente de los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares y su pared posterior también es lisa. La sangre pasa desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo por medio de la válvula bicúspide, la cual tiene dos valvas o cúspides. (The Cardio Research Web Project, 2018)

El ventrículo izquierdo forma el vértice o ápex del corazón y se sitúa detrás del ventrículo derecho, se extiende hacia enfrente, formando el borde izquierdo del corazón (figura 4). Esta es la cámara más muscular y sus paredes son tres veces más gruesas que las del ventrículo derecho, con su potente bombeo, esta cámara impulsa la sangre a todas las partes del cuerpo mediante la aorta, con excepción de los pulmones. La sangre se transporta desde este ventrículo hacia la aorta ascendente a través de la válvula aórtica, parte de esta sangre se dirige hacia las arterias coronarias, que nacen de ella e irrigan al corazón. El resto de la sangre sigue su camino por arco o cayado aórtico y la aorta descendente. Las ramas del cayado aórtico y de la aorta descendente se muestran en la figura 5 y estas distribuyen la sangre por todo el organismo. (Ball & Dains, 2015)

### 3.1.3 Válvulas cardíacas

Cuando una cámara cardíaca se contrae, eyecta un determinado volumen de sangre dentro del ventrículo o hacia una arteria. Las válvulas se abren y se cierran en respuesta a los cambios de presión, a medida que el corazón se relaja y se contrae. Cada una de las cuatro válvulas contribuye a establecer el flujo en un solo sentido, abriéndose para permitir el paso de la sangre y luego cerrándose



para evitar el reflujo. (Tórtora & Derrickson, 2013). Las cuatro cavidades del corazón se hallan conectadas por dos juegos de válvulas: las auriculoventriculares y las semilunares.

Las válvulas auriculoventriculares situadas entre las aurículas y los ventrículos se denominan tricúspide y mitral, estas válvulas son estructuras delgadas, a manera de hojas, que evitan el reflujo de los ventrículos hacia las aurículas durante el periodo en que los primeros están bombeando.

Entre la aurícula y el ventrículo derechos está la válvula tricúspide, llamada así por estar formada por tres valvas (o cúspides) de forma irregular, constituidas principalmente por tejido fibroso. El orificio entre la aurícula y el ventrículo izquierdos están ocupados por la válvula mitral o bicúspide, que debe su nombre a sus dos valvas. Esta válvula es más fuerte y gruesa, ya que el ventrículo izquierdo es el de mayor potencial de bombeo. (Tórtora & Derrickson, 2013)

La válvula mitral, que tiene dos cúspides, separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo. Cuando la aurícula se contrae (diástole), las válvulas auriculoventriculares se abren, permitiendo así que la sangre pase a los ventrículos. Cuando estos se contraen (sístole), estas válvulas se cierran de golpe, con lo que impiden que la sangre refluya a las aurículas.

Las válvulas semilunares están formadas por estructuras a manera de bolsas insertadas en los puntos en que la arteria pulmonar y la aorta abandonan los ventrículos. Ambas válvulas tienen tres cúspides cada una. La válvula pulmonar separa el ventrículo derecho de la arteria pulmonar. La válvula aórtica se encuentra entre el ventrículo izquierdo y la aorta. La contracción de los ventrículos (sístole) abre las válvulas semilunares y hace que la sangre pase con fuerza a la arteria pulmonar y a la aorta. Cuando los ventrículos se relajan (diástole), las válvulas se cierran, cortando cualquier flujo de vuelta hacia los ventrículos. (Ball & Dains, 2015)

### 3.2 Suministro de sangre al corazón

El corazón obtiene el suministro sanguíneo de las arterias coronarias izquierda y derecha (**figura 5**), las cuales son las ramificaciones más próximas de la aorta. El origen aórtico presenta tres dilataciones naturales denominadas *los senos aórticos* (senos de Valsalva), uno entre cada cúspide de la válvula aórtica. Dos de estos senos, el derecho e izquierdo, dan lugar a las arterias coronarias derecha e izquierda, respectivamente. Típicamente, la arteria coronaria derecha es de mayor calibre que la izquierda. (Mahadevan, 2017). Dichas arterias irrigan el miocardio y el epicardio, mientras que el endocardio está irrigado por difusión.

### 3.2.1 Arterias coronarias

La arteria coronaria izquierda tiene su origen en la aorta, a la altura del borde libre de la valva semilunar izquierda y en el seno aórtico correspondiente; su calibre mide de 3 a 4 milímetros (término medio en el adulto). Su primer trayecto la coloca detrás del tronco pulmonar, luego a su izquierda y por último, abajo y adelante. Está oculta por la orejuela izquierda, cubierta por el pericardio seroso, la rodean formaciones adiposas y un rico plexo nervioso está en contacto con sus paredes. Luego de un corto trayecto, termina por bifurcar en una rama interventricular anterior y una rama circunfleja. (Liard & Latarjet, 2008)

La arteria coronaria derecha nace del seno aórtico, a la altura del borde de la válvula semilunar derecha y del seno aórtico correspondiente. Tiene un calibre similar a la arteria coronaria izquierda. Su trayecto conduce hacia abajo, hacia adelante y a la derecha, y comprende tres segmentos: preauricular, infraauricular e interventricular posterior; los que a continuación se describen:

- Preauricular, va desde su nacimiento hasta el borde anterior inferior del corazón.
- Infraauricular, donde prosigue su camino, en la porción derecha del surco coronario.
- Interventricular posterior, acodada en ángulo recto con el segmento precedente; aquí la arteria se denomina rama interventricular posterior y constituye su rama terminal. Esta rama tiene relaciones muy cercanas con la vena del mismo nombre y el seno coronario, donde esta vena termina.

Existe siempre un equilibrio entre el calibre de las dos arterias, pero cuando su calibre no es igual, la hipertrofia de una compensa la disminución de calibre de la otra. La red arterial del músculo cardíaco es extremadamente rica en medida de sus necesidades energéticas, la de los ventrículos con paredes más gruesas es más densa que la de las aurículas.

Se puede decir que cada arteria coronaria irriga el latido del corazón correspondiente, así como se ilustra en la **figura 6**, pero cada lado del corazón toma una parte de su vascularización de la arteria opuesta. Por último, el tabique del corazón depende de las dos coronarias. La coronaria derecha irriga la aurícula derecha, los tres cuartos derechos e inferiores del ventrículo derecho, la mitad derecha de la cara inferior del ventrículo izquierdo y el tercio posterior del tabique interventricular. La arteria coronaria derecha irriga con mayor frecuencia a ambos nodos del sistema de conducción cardíaca y al fascículo auriculoventricular.

Por otro lado, la coronaria izquierda irriga la aurícula izquierda y una parte de la aurícula derecha, el tercio izquierdo de la pared anterior del ventrículo derecho, el ventrículo izquierdo, salvo la parte correspondiente a la coronaria derecha y los dos tercios anteriores del tabique interventricular.

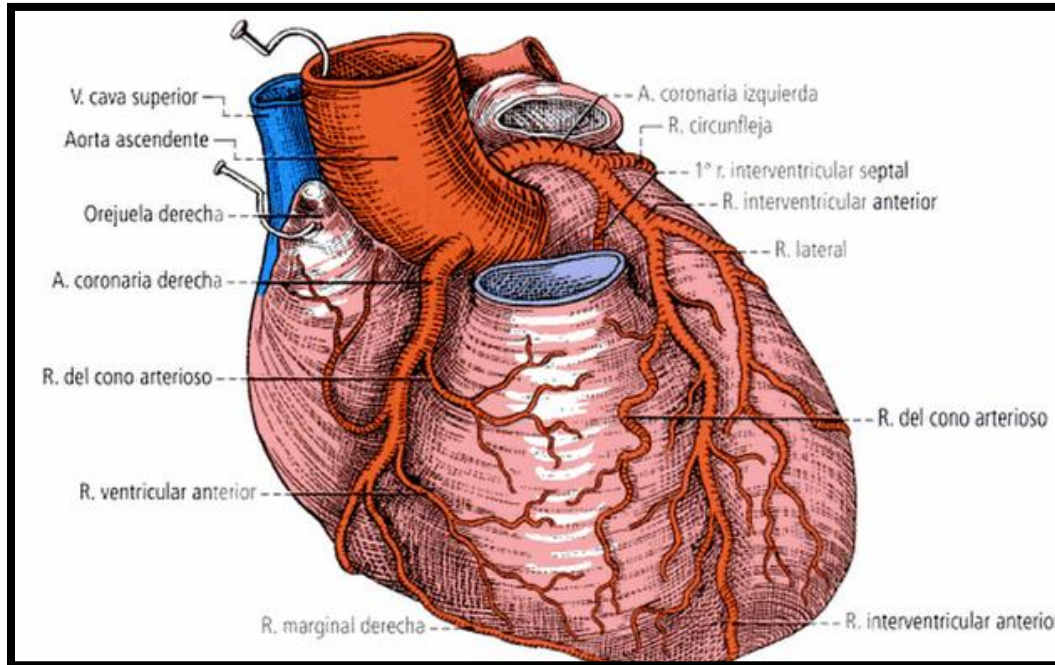


Figura 6. Arterias coronarias (Liard & Latarjet, 2008)

### 3.3 Corazón y sistema nervioso

La inervación que regula la frecuencia y la intensidad de las contracciones cardiacas proviene en los vertebrados de ambas divisiones del sistema nervioso autónomo: el simpático y el parasimpático; ambos ejercen una acción tónica sobre el corazón, de manera que los cambios normales de la frecuencia cardiaca dependen del balance entre ambos sistemas. Aunque la génesis del impulso cardiaco es miogénico el corazón se encuentra sometido a control del sistema nervioso autónomo (vegetativo). Los transmisores liberados por los nervios autonómicos, afectan el automatismo alterando las corrientes iónicas a través de las membranas de las células marcapaso. (Muñoz & García, 1997) (Ball & Dains, 2015)

Las fibras parasimpáticas preganglionares destinadas al corazón se originan en el núcleo del nervio vago, a nivel del bulbo raquídeo, cursan a lo largo del vago y llegan al llamado plexo cardiaco. Algunas fibras hacen sinapsis en los ganglios que forman parte del plexo mientras que otras continúan y hacen sinapsis en los ganglios cardiacos intrínsecos, distribuidos bajo la superficie de las aurículas. Las fibras posganglionares parasimpáticas inervan a los nodos SA y AV, al haz de His, al músculo auricular y a los vasos sanguíneos de las aurículas y de los ventrículos. En la mayoría de los mamíferos, el músculo ventricular no recibe inervación parasimpática importante. (Muñoz & García, 1997)

Las fibras preganglionares simpáticas nacen en las astas laterales de la médula, del primero al cuarto segmentos torácicos y algunas veces hasta el quinto; algunas fibras continúan por las raíces ventrales

y los ramos comunicantes blancos hasta los ganglios simpáticos adyacentes, mientras que otras fibras ascienden y hacen sinapsis en los ganglios cervicales superior, medio e inferior. Las fibras posganglionares simpáticas se distribuyen en los nodos SA y AV, en las aurículas y en forma importante en el músculo ventricular. En resumen podemos decir que, la inervación simpática llega al corazón procedente de los segmentos torácicos superiores, del asta lateral de la médula espinal y se distribuyen en forma homogénea por todo el corazón. Mientras que la inervación parasimpática indica que son ramas del nervio vago, las fibras preganglionares del vago derecho inervan fundamentalmente el nodo SA y la aurícula derecha, mientras el vago izquierdo inerva al nodo AV, la inervación parasimpática a los ventrículos es muy escasa y de función poco conocida (Muñoz & García, 1997) (Silverthorn, Fisiología humana: un enfoque integrado, 2009)

## 4.- FISIOLOGÍA CARDIACA

A medida que el corazón late o se contrae, la sangre realiza viajes circulares continuos dentro y fuera del corazón por el resto del cuerpo y a continuación, de vuelta a esta, sólo para que vuelva a enfriarse fuera.

### 4.1 Estructura del miocito

Las células musculares cardíacas tienen forma cilíndrica alargada y ramificada en sus extremos, sus dimensiones varían entre 5 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro y entre 50 a 150  $\mu\text{m}$  de largo, tienen uno o dos núcleos ovoides centrales, están envueltas por el glucocálix, el cual está formado por grupos de carbohidratos, lípidos y proteínas de la membrana y por tener cargas negativas adsorbidas, puede mantener una concentración local elevada de algunos cationes como el calcio. (Muñoz & García, 1997)

Las mitocondrias del músculo cardíaco constituyen el 35% del volumen del miocito, su forma es alargada, se encuentran entre las miofibrillas y tienen una gran área de contacto con ellas, sus crestas son muy abundantes y junto con el gran volumen celular que ocupan, indican la importancia del metabolismo aeróbico en estas células.

Existen tres tipos de miocitos cardíacos: los miocitos contráctiles, las células de los nódulos y las fibras de conducción. Los miocitos de trabajo son las células contráctiles principales, las células nodales producen impulsos eléctricos cardíacos y las fibras de conducción (fibras de Purkinje) permiten la conducción rápida de los potenciales de acción alrededor del corazón.

## 4.2 Mecanismo de acople excitación-contracción del músculo cardíaco

La excitabilidad del corazón se manifiesta por la capacidad que tienen sus células para cambiar su permeabilidad cuando son despolarizadas y en consecuencia dar lugar a un flujo neto de corrientes catiónicas entrantes a través de su membrana, lo que modifica el potencial transmembranal y genera un potencial de acción. (Tórtora & Derrickson, 2013)

El potencial de membrana en reposo de una célula cardíaca es aproximadamente de  $-80$  mV. Este valor se debe a la distribución de iones a ambos lados de la membrana y a su permeabilidad diferencial. En los miocitos cardíacos el principal determinante del potencial de membrana en reposo es el gradiente de  $K^+$ . (Evans, 2013). Manteniendo un intercambio constante entre el  $Na^+$  y el  $K^+$  gracias a la bomba con el nombre de estos iones.

El potencial de acción cardíaca dura unos 300 mseg en los miocitos de trabajo. La llegada de un potencial de acción desde una célula próxima hace que se despolarice la membrana celular y se abran los canales de  $Na^+$ , produciendo el trazado ascendente rápido. Luego abre los canales de  $Ca^{2+}$ , produciendo la fase de meseta. Se abren también los canales de  $K^+$ , lo que finalmente lleva a la repolarización. La última parte de la fase de meseta está mantenida por la acción del intercambiador de  $Na^+-Ca^{2+}$ . En comparación con el potencial de acción cardíaca, los potenciales de acción duran sólo 3 mseg y no tienen fase de meseta, en la **figura 7** se representa una gráfica que modela un potencial de acción. (Evans, 2013)

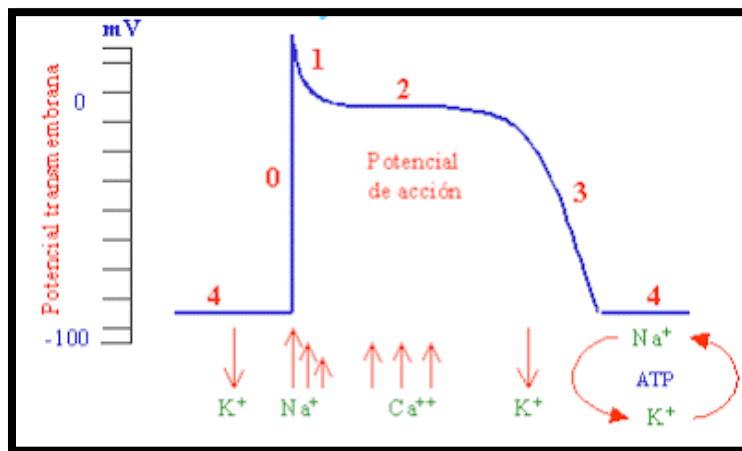


Figura 7. Potencial de acción del músculo cardíaco de <https://goo.gl/zngUvd>

La fase de meseta producida por la entrada de  $Ca^{2+}$  modifica la fuerza de contracción equilibrando la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular y hace refractaria a la célula cardíaca mientras dura la contracción, evitando las contracciones tetánicas. Los canales de  $Na^+$  son bloqueados por tetrodotoxina, generando una penetración y potencial de acción menores. Los canales de  $Ca^{2+}$  se boquean con

verapamilo, originando una fase de meseta y un potencial de acción más cortos que debilitan la contracción. Se abren con adrenalina, que estimula esta fase y aumenta la contracción.

Estas fases son: a) fase 0 o fase inicial de la despolarización, que va desde el potencial de reposo hasta que el potencial de acción alcanza su amplitud máxima, b) fase 1, que corresponde a la repolarización inicial rápida hasta el nivel de la meseta, c) la fase 2 o estacionaria, durante la cual el potencial de membrana cambia poco (fase de meseta); d) la fase 3, que corresponde a la repolarización final rápida hasta alcanzar el potencial de reposo o el valor del potencial diastólico máximo si la célula tiene actividad marcapaso; e) fase 4, comprendida entre el final de la fase 3 y el inicio de la fase 0 del siguiente potencial de acción. (Muñoz & García, 1997)

### 4.3 Gasto cardiaco

El gasto cardíaco o volumen minuto es la cantidad de sangre expulsada por el corazón en un minuto. El gasto cardíaco se determina multiplicando la cantidad de sangre bombeada por cada ventrículo en cada latido (volumen sistólico) por la frecuencia cardiaca.

$GC = \text{Volumen sistólico} \times \text{Frecuencia cardíaca}$

En un hombre de tamaño medio, en reposo y en posición supina, el gasto cardíaco promedio es aproximadamente 5 l por minuto (70 ml x 70 latidos por minuto). En estado de reposo, el corazón bombea de 4 a 6 l de sangre por minuto, pero en el ejercicio intenso puede impulsar hasta 4 a 7 veces más este volumen. El gasto cardiaco depende de la frecuencia cardiaca y del volumen sistólico; este último depende a su vez de tres factores: precarga, poscarga y contractilidad (inotropismo). (Durán, 2011)

#### 4.3.1 Precarga y poscarga

La precarga se puede considerar como la tensión desarrollada sobre la pared al final de la diástole y por lo tanto, a la mayor elongación de la sarcómera en reposo, en el músculo aislado se representa como la tensión por  $\text{cm}^2$  en reposo y en el corazón intacto como la presión ejercida por el volumen sanguíneo, sobre la pared ventricular al final del periodo diastólico. Durante la sístole, los ventrículos se contraen y generan una fuerza que debe vencer una resistencia determinada, a esta se le conoce como poscarga y se sitúa fundamentalmente en la fase de contracción isovolumétrica. Justo antes de poder vencer la presión diastólica arterial aórtica y pulmonar para abrir las válvulas ventrículo-arteriales e iniciar a la fase expulsiva. Cuando la precarga aumenta los ventrículos se distienden y el volumen latido se incrementa, este mecanismo explica en parte el aumento del gasto cardiaco durante el ejercicio como secundario al aumento del retorno venoso que induce una expansión volumétrica,

fenómeno semejante a lo que sucede mediante la infusión de líquidos intravenosos. (Ruesga & Saturno, 2011)

La fuerza que se opone al acortamiento de la fibra durante la sístole se conoce como poscarga, esta varía durante la fase sistólica conforme la presión intraventricular, aumenta y la sangre se expulsa del ventrículo, el estrés sistólico ventricular es semejante o equivalente a la fuerza ejercida sobre la pared.

La poscarga se puede entender como la presión parietal sistólica: en la práctica la tensión arterial se puede tomar como un factor importante de la poscarga, siempre y cuando no existan lesiones vasculares aórticas o pulmonares, el aumento de la poscarga por sí mismo tiende a aumentar la presión interventricular que se tiene que desarrollar para poder abrir la válvula aórtica o pulmonar, esto condiciona un aumento en la tensión sobre la pared, la que puede medirse en forma promediada o bien, instantánea. El segundo componente de la poscarga es la distensibilidad aórtica esto es la capacidad de "estiramiento" de la aorta. La impedancia aórtica se define como un índice de poscarga y es la presión aórtica sobre el flujo aórtico instantáneo, lo que significa que la poscarga varía de manera constante durante la fase expulsiva ventricular. (Ruesga & Saturno, 2011) (Durán, 2011) (The Cardio Research Web Project, 2018)

## 5.- INFARTO MIOCÁRDICO

El infarto al miocardio se produce cuando se interrumpe el flujo de sangre que normalmente irriga el músculo cardíaco y que le llega a través de las arterias coronarias principales o de alguna de sus ramas. La falta de sangre hace que no llegue oxígeno y otros nutrientes a una parte del músculo cardíaco. Esta falta de irrigación ocasiona el deterioro de la función de dicha parte de músculo y si es persistente (en general más de 30 minutos), acaba provocando un daño irreversible de la zona muscular afectada, lo que conocemos como infarto de miocardio. (Guindo & Bayés, 2009)

La principal causante de que una arteria coronaria se obstruya y ocasione el infarto de miocardio es la arteriosclerosis. Aunque existen otras múltiples posibles causas de obstrucción coronaria (espasmo, embolia, enfermedades inflamatorias, alteraciones congénitas, entre otros), en más del 90% de los casos el infarto de miocardio es debido a arteriosclerosis de las arterias coronarias. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, por encima del cáncer, SIDA u otras infecciones como la malaria, tuberculosis, entre otros. En el informe de la Organización Mundial de la Salud del año 2003 se estimó que se produjeron un total de 57 millones de muertes, la tercera parte de las cuales (casi 17 millones) eran de origen cardiovascular y, en concreto, más de 7 millones eran debidos a arteriosclerosis de las arterias coronarias. (Guindo & Bayés, 2009)

Recientemente los datos estadísticos publicados por la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association), en Estados Unidos cerca de 80 millones de personas padecen una enfermedad cardiovascular. En el año de 2004 se produjeron cerca de 1 millón de muertes por causas cardiovasculares. Según estas mismas fuentes, en EEUU se produce una muerte por enfermedad coronaria cada minuto. (Guindo & Bayés, 2009) (Mehta, Beckie, Theresa, De Vonn, & Grines, 2016) (Ruesga & Saturno, 2011)

Regularmente el Infarto miocárdico (IM) involucra la dilatación del ventrículo izquierdo asociada con hipertrofia y fibrosis del miocardio no infartado. Mecanismos compensatorios, que ayudan al tejido comprometido en las etapas del daño isquémico, son perjudiciales en la fase crónica de la enfermedad. Ya que uno de esos mecanismos compensatorios, la circulación y el SRAA local, han sido ampliamente considerados responsables del remodelado vascular y cardíaco, la inhibición de la ECA1 ha probado que es una terapia benéfica en el mejoramiento de la función cardíaca y el grado de supervivencia también aumenta en experimentos relacionados al IM. (Mirabito & Denton, 2018)

Prevención (de la Serna, 2010) (Ruesga & Saturno, 2011)

Resulta obvio decir que la mejor forma de evitar el ataque de corazón es controlando y tratando adecuadamente todos aquellos factores modificables que facilitan la progresión de la arteriosclerosis coronaria. Las principales medidas de prevención cardiovascular son:

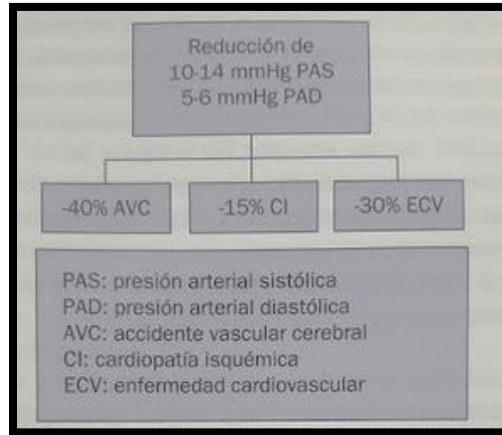
- ✓ Eliminar el consumo de tabaco (**figura 8**).
- ✓ Normalizar las cifras de la presión arterial.
- ✓ Controlar los niveles de colesterol a través de una dieta equilibrada.
- ✓ Medidas contra la obesidad.
- ✓ Actividad física.
- ✓ Controlar la diabetes.





Figura 8. Beneficios por dejar de fumar (Ruesga & Saturno, 2011)

La tensión arterial debe ser normalizada, mientras este valor sea superior a 140/90 mmHg es un factor de riesgo aislado que causa mayor número de muertes o invalidez a nivel mundial. En estudios se ha podido demostrar que cerca de 8 millones de personas mueren cada año como consecuencia de la hipertensión arterial. Debido a la frecuente ausencia de síntomas nos encontramos ante dos problemas importantes. En primer lugar, sólo puede ser detectada si se realizan controles periódicos de la presión arterial. Por este motivo, con frecuencia consideramos que la mejor forma de prevenir los efectos de la hipertensión arterial es detectarla. Lamentablemente en nuestro país es una realidad que hay miles de personas hipertensas y no lo saben. El segundo problema importante con el que los médicos se enfrentan, es hacer conciencia en el paciente hipertenso y que este debe modificar sus hábitos de vida y tomar medicamentos para algo que no le está provocando ningún problema aparente. Con sólo pequeñas reducciones de las cifras de la presión arterial, tanto sistólica (máxima) como diastólica (mínima), se consiguen grandes beneficios en cuanto a reducción del riesgo de sufrir un ataque de corazón, de cerebro o en general, de padecer cualquier tipo de enfermedad cardiovascular. (Guindo & Bayés, 2009)



**Figura 9.** Beneficios de la detección y control de la presión arterial

Controlar los niveles de colesterol a través de una dieta equilibrada; las cifras de colesterol que se consideran deseables u óptimas son de menos de 200 mg/dl. El límite alto de la normalidad se sitúa entre 200 y 239 mg/dl, mientras que la anormalidad se considera que comienza por encima de los 240 mg/dL. Una persona que tiene más de 240 mg/dl de colesterol tiene el doble de riesgo de sufrir un ataque de corazón que una persona con el colesterol normal. (Guindo & Bayés, 2009)

## 6.- SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) es un complejo sistema enzimático que lleva finalmente la generación de su principal péptido efector, Angiotensina II (Ang II). Este sistema es un regulador importante del volumen de sangre y la resistencia de los vasos sanguíneos. Está compuesto por tres proteínas principales: Renina, Angiotensina II y Aldosterona, las cuales actúan elevando la presión arterial en respuesta al descenso de la presión arterial renal y a la disminución del suministro de sal del túbulo contorneado distal o el beta agonismo. A través de estos mecanismos, el cuerpo puede elevar la presión arterial en una manera prolongada. El SRAA involucra los riñones, pulmones, el sistema vascular y el cerebro. (Dhanachandra & Karnik, 2016) (Fountan & Lappin, 2017)

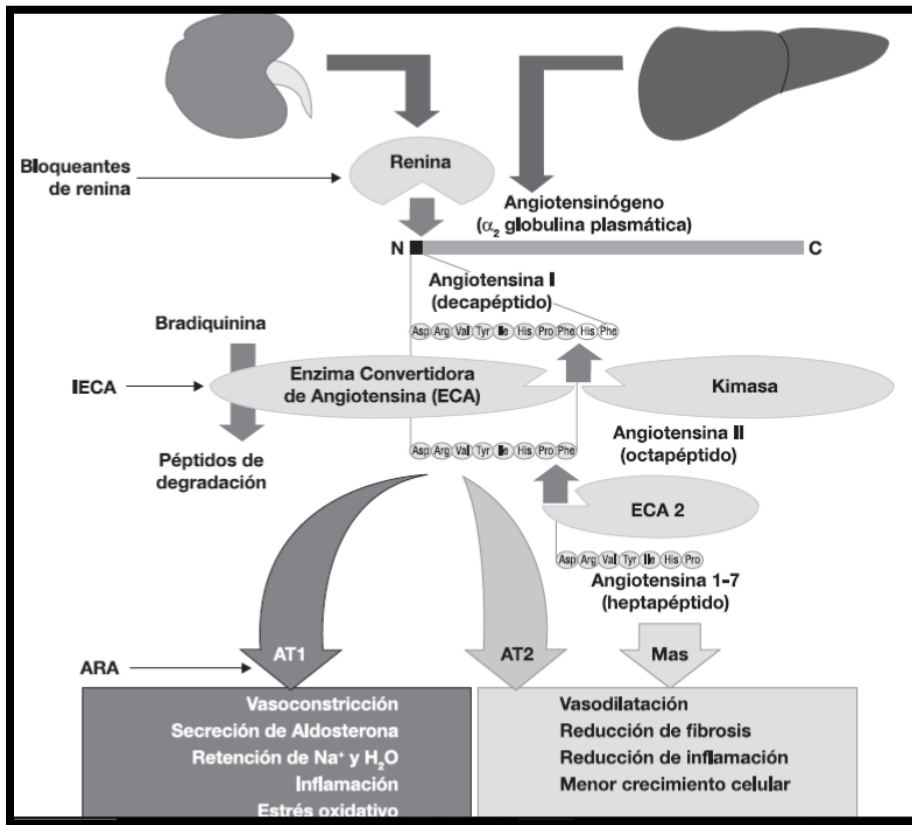


Figura 10. Cascada enzimática del SRAA (Basso, s.f.)

### 6.1 Síntesis y secreción de las proteínas del SRAA

El mecanismo responsable de este sistema se describe a continuación: dentro de las arterias aferentes del riñón existen células especializadas llamadas Yuxtarglomerulares (CY) que contienen una proteína, la pro-renina; esta es secretada constitutivamente en su forma inactiva. La activación de las CY causan la escisión de la pro-renina a renina. La activación de las mismas se da en respuesta al decremento de la presión sanguínea, activación beta, o activación por las células de la mácula densa en respuesta a la disminución de la carga de sodio en el túbulo contorneado distal. Una vez que la renina ha sido secretada en la sangre, esta puede actuar sobre su objetivo: el Angiotensinógeno de 14 aminoácidos, el cuál es producido en el hígado y se halla en la circulación como parte del plasma sanguíneo. La renina convierte al Angiotensinógeno en Angiotensina I (Ang-I). La Ang-I es inactiva. Sin embargo, es precursora de la Angiotensina II de 8 péptidos (Ang-II), este mecanismo se ejemplifica en la **figura 10**. (Fountan & Lappin, 2017)

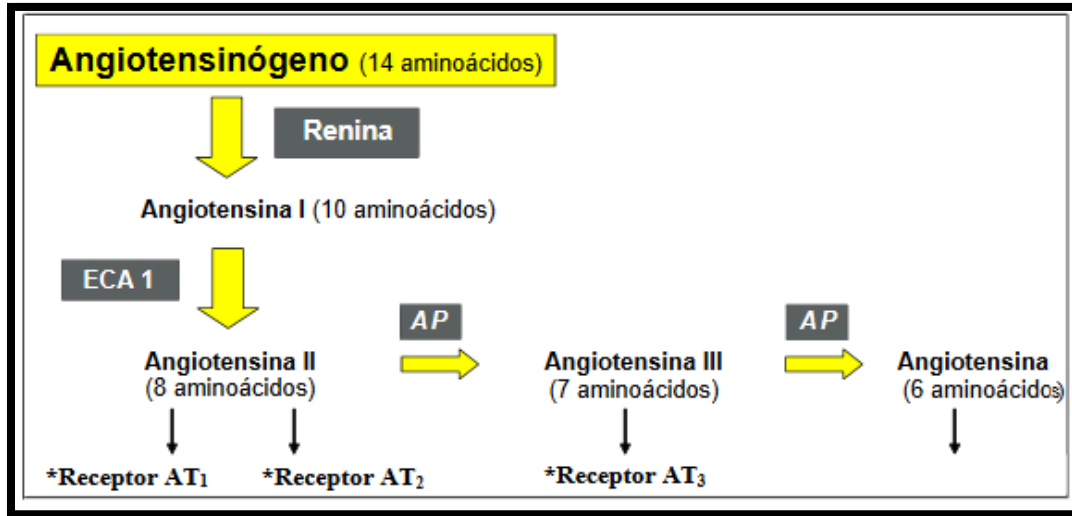


Figura 11. Conversión de Angiotensinógeno a Angiotensina II (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006)

La conversión de la Ang-I en Ang-II es catalizada por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) se ubica principalmente en el endotelio vascular de pulmones y riñones. Una vez convertida en Ang-II ejerce sus efectos sobre los riñones, la corteza adrenal, arteriolas, y el cerebro, a través de la unión a los receptores de angiotensina II tipo 1 ( $AT_1$ ) y tipo 2 ( $AT_2$ ). Actualmente se conocen múltiples efectos de la Ang-II, tanto a nivel circulatorio como a nivel de los tejidos. La Ang-II tiene una vida media de 15 a 60 segundos en la circulación y constituye el producto final con mayor actividad biológica del SRAA. (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006)

La Ang-II actúa en el músculo liso vascular y es considerada un agente muy potente que aumenta la presión sanguínea inclusive más que la noradrenalina. Asimismo trabaja en la zona glomerulosa suprarrenal estimulando la biosíntesis y secreción de aldosterona en el túbulo proximal incrementando la resorción de sodio e inhibiendo la secreción de renina, y en el sistema nervioso en donde estimula la ingestión de agua y aumenta la secreción de vasopresina. (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006)

La aldosterona es una hormona esteroidea producida por la sección externa de la zona glomerular de la corteza adrenal en las glándulas suprarrenales, que actúa en la conservación del sodio, en la secreción de potasio y también incrementa la presión sanguínea. La aldosterona estimula la inserción de canales luminales de  $Na^+$  y proteínas basolaterales de Na-K-ATPasa. El efecto neto es la reabsorción de sodio en un mayor nivel. Los efectos que genera la aldosterona pueden tomar de horas a días para comenzar, a diferencia de los efectos producidos por la Ang-II, la cual genera efectos rápidos.

## 6.2 Renina

La renina también llamada angiotensinasa (EC 3.4.23.15) sintetizada y liberada fundamentalmente en el riñón, es una aspartilproteasa muy específica que hidroliza un único sustrato, una alfa globulina, de origen hepático presente en el plasma: el angiotensinógeno. La renina libera de este deca péptido aminoterminal casi inactivo: la Ang-I. Las células yuxtaglomerulares del riñón constituyen el sitio fundamental de la síntesis, el depósito y la liberación de la renina que pasará al plasma como sistema endocrino. La renina se encuentra en gránulos citoplasmáticos en las células epiteliales de la pared arteriolar preglomerular, formando parte del llamado aparato yuxtaglomerular del riñón. Su principal característica es que el citoplasma presenta gránulos secretorios y miofilamentos. (Basso, s.f.) (Fountan & Lappin, 2017)

El paso inicial para la síntesis de renina renal es la formación de preprorenina por el ARM mensajero correspondiente. Esta forma intermedia es transportada al retículo endoplásmico, donde es clivada y libera la prorenina que pasa a través del aparato de Golgi, es glicosilada y depositada en gránulos lisosomales. En estos se forma por hidrólisis, la renina activa. (Fountan & Lappin, 2017)

La secreción de renina está condicionada por muchas variables que actúan a través de varios mecanismos y fijan su concentración plasmática. Los estímulos principales de secreción de renina son: a) La disminución de flujo de la arteria aferente del glomérulo renal; b) la disminución de  $\text{Na}^+$  plasmático (sensada por la mácula densa, que es parte del aparato yuxtaglomerular renal); c) estímulos simpáticos (estimulación  $\beta-1$  adrenérgico de las células yuxtaglomerulares); d) factores locales como las prostaglandinas, la dopamina, la adenosina y el óxido nítrico (NO). (de la Serna, 2010)

Las células yuxtaglomerulares se encuentran ampliamente innervadas por nervios simpáticos. La estimulación de estos produce un aumento de la liberación de renina a través de un mecanismo  $\beta-1$  adrenérgico. Existen varios factores humorales que intervienen en el proceso de liberación de renina renal. Algunos favorecen y otros inhiben la liberación de la enzima. Entre los primeros se encuentran los agonistas  $\beta-1$  adrenérgico y prostaglandinas vasodilatadoras. El segundo mensajero intracelular primordial en el mecanismo de liberación de renina es el nucleótido AMPc, que sería el mediador de los agonistas mencionados por la activación de adenilciclase en la célula yuxtaglomerular. (de la Serna, 2010)

Mientras que los mecanismos inhibitorios estarían mediados por un aumento del calcio intracelular, calmodulina dependiente. En general, existe una correlación negativa entre la concentración intracelular de calcio y la liberación de renina. (Fountan & Lappin, 2017)

### 6.3 Angiotensina

La Ang II juega un papel importante en la regulación de las funciones renales, vasculares y cardíacas. Sus funciones principales se vinculan a modulación de la transmisión sináptica, estimulación de secreción de la arginina-vasopresina (AVP) u Hormona Antidiurética Hipotálamo-hipofisaria, estimulación de la sed, vasoconstricción, estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, y acción mitogénica. Modula la excreción renal de  $\text{Na}^+$ , la contracción y relajación miocárdica y el tono vascular. Participa en la regulación del tono vasomotor, del crecimiento celular y de apoptosis, jugando así un muy importante papel en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. En el corazón hipertrofiado, la Ang II deprime la función diastólica y los inhibidores de la ECA-I la mejoran. La Ang-II tiene efecto vasoconstrictor coronario habiéndose observado en pacientes con miocardiopatía dilatada. (de la Serna, 2010)

La Ang-II atenúa los efectos metabólicos cardiovasculares y musculares de la insulina, por medio de la generación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) y activación de moléculas pequeñas de bajo peso molecular. Posee efectos proinflamatorios y promueve remodelación, apoptosis, fibrosis y vasoconstricción. Hay una acción directa de esta proteína sobre el fibroblasto como causal en el desarrollo de fibrosis probablemente a través de receptores  $\text{AT}_1$ . (Ruesga & Saturno, 2011)

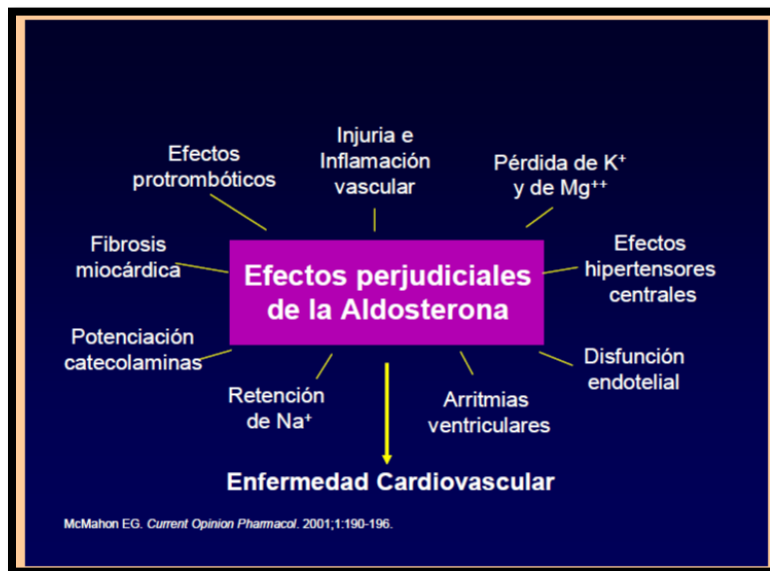
Promueve el crecimiento miocítico a través del Receptor  $\text{AT}_1$  siendo importante la contribución del EGF (Epidermal Growth Factor).

### 6.4 Aldosterona

La corteza suprarrenal produce hormonas mineralocorticoideas y glucocorticoideas. De las primeras la principal es la aldosterona, que actúa principalmente en el epitelio de los riñones, glándulas salivales y colon. Tiene receptores de gran afinidad que se encuentran en el hígado, cerebro, hipófisis y monocitos. La aldosterona es una hormona esteroidea secretada por las glándulas adrenales. La aldosterona sirve como el principal regulador del balance de agua y sal del cuerpo y así es categorizada como un mineralocorticoide. Esta también tiene un pequeño efecto sobre el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas. La aldosterona es sintetizada en el cuerpo a partir de la corticosterona, un esteroide derivado del colesterol. La producción de aldosterona (en humanos adultos, alrededor de 20-200 microgramos por día) en la zona glomerulosa de la corteza adrenal es regulada por el SRAA. La renina es secretada desde los riñones en respuesta a las variaciones de presión sanguínea y volúmenes de sodio y potasio. (de la Serna, 2010) (Basso, s.f.)

Los mayores reguladores de la secreción de aldosterona son al Ang-II, el ión  $\text{K}^+$  y la hormona adenocorticotropa (ACTH).

Dentro de los efectos perjudiciales de la aldosterona tenemos los siguientes, que también se esquematizan en la **figura 12**; a) Pérdida de  $Mg^{2+}$  y  $K^+$  por aumento de su excreción urinaria y retención de  $Na^+$ ; b) potenciación de las catecolaminas; c) inducción de arritmias ventriculares; d) inducción de hipertrofia y fibrosis miocárdica; e) vasculopatía por disfunción endotelial, con aumento de retención de  $Na^+$  por las células vasculares del músculo liso (CMLV), mayor generación de radicales libres, hipertrofia de CMLV; f) aumento de la síntesis de inhibidor del plasminógeno (PAI-1) inhibiendo así la fibrinólisis; g) desarrollo de nefroesclerosis maligna; h) además eleva la presión arterial, ya que eleva específicamente los niveles de AMPc en las CMLV y fosforila la Proteínas de unión de elementos de respuesta al AMPc.



**Figura 12.** Efectos perjudiciales de la aldosterona (de la Serna)

Así también la aldosterona:

1. Aumenta el contenido de NADPH, favoreciendo la formación de  $O_2$
2. Induce inflamación vascular
3. Induce isquemia y necrosis miocárdica
4. Aumenta la síntesis de colágeno en los fibroblastos
5. Regula el PAI-1
6. Disminuye la actividad de los barorreceptores y la función refleja autonómica
7. Bloquea la captación miocárdica de noradrenalina
8. Estimula la apoptosis
9. Inhibe la síntesis de NO
10. Promueve disfunción endotelial

En conclusión la hormona tiene efectos específicos sobre el corazón.

## 7.- RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

La Ang-II tiene dos tipos de receptores: AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>, también han sido descritos los tipos A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>, pero aún no han sido aceptados en la nomenclatura internacional de receptores. Los AT<sub>1</sub> presentan en la especie murina dos subtipos: AT<sub>1a</sub> y AT<sub>1b</sub>. En la actualidad, se considera que las múltiples acciones de la Ang-II, tanto a nivel circulatorio como a nivel de los tejidos, son mediadas por dos subtipos principales de receptores, los cuales ya se mencionaron. Estos pertenecen a la familia de receptores con siete dominios transmembranales y comparten aproximadamente el 30% de su secuencia de aminoácidos. En la siguiente tabla se muestran de forma comparativa las características generales de estos cuatro receptores. (de la Serna, 2010)

Tabla 1. Características de los receptores de Angiotensina II (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006)

	<b>Receptor AT<sub>1</sub></b>	<b>Receptor AT<sub>2</sub></b>
<b>Cromosoma</b>	Cromosoma 3 (humanos) 17, 2 (murinos)	Cromosoma X
<b>Estructura</b>	7 dominios transmembrana 359 aminoácidos ~41 kD	7 dominios transmembrana 363 aminoácidos ~44 kD
<b>K<sub>d</sub> (Angiotensina II)</b>	~2-5 nM	~2-5 nM
<b>Isoformas</b>	Única en humanos AT <sub>1a</sub> , AT <sub>1b</sub> en roedores	?
<b>Orden de afinidad</b>	Ang II > Ang III	Ang II = Ang III
<b>Agonistas sintéticos</b>	?	CGP42112A
<b>Antagonistas sintéticos</b>	Bifenilimidazoles (Losartán, Candesartán etc.), saralasin	Tetrahydroimidazopiridinas (PD123319, PD123177, EXP655), saralasin.
<b>Distribución predominante</b>	Tejidos adultos	Tejidos fetales
<b>Localización celular</b>	Membrana plasmática, citoplasma y núcleo por internalización del complejo Ang II-AT <sub>1</sub>	Membrana plasmática. No se internaliza
<b>Función</b>	Vasoconstricción, liberación de aldosterona, filtración glomerular, proliferación celular	Vasodilatación, antiproliferación, diferenciación celular

### 7.1 Receptor AT<sub>1</sub>

En los humanos el receptor AT<sub>1</sub> es codificado por un solo gen ubicado en el brazo q, banda 22 del cromosoma 3, mientras que en los ratones se conocen dos genes localizados en los cromosomas 17 y 2 que originan dos formas del receptor AT<sub>1</sub>, conocidas como receptor AT<sub>1a</sub> y receptor AT<sub>1b</sub>, con más de 95% de similitud en su secuencia de aminoácidos. (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006)



El receptor AT<sub>1</sub> se caracteriza por ser una glicoproteína compuesta por 359 aminoácidos que contiene tres sitios de glicosilación extracelulares, a nivel del residuo amino-terminal y del segundo bucle extracelular. Los dominios transmembrana a la altura del extremo amino-terminal y segmentos correspondientes al primer y tercer bucle extracelular son responsables de la interacción del receptor con la proteína G. (de la Serna, 2010)

La distribución del receptor AT<sub>1</sub> ha sido estudiada extensamente, reconociéndose en la mayoría de los tejidos de humanos, primates y roedores siendo además, el tipo predominante en los adultos. (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006) Los receptores AT<sub>1</sub> están acoplados a múltiples mecanismos de transducción de la señal que resultan en las principales acciones de la Ang-II, tanto fisiológicas (regulación de la presión arterial y el balance hidrosalino) como fisiopatológicas (hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, entre otros.) (de la Serna, 2010)

Ya que estos receptores se caracterizan por estar acoplados a proteínas G, le permite activar fosfolipasas como la A, D y C. Esta última genera fosfatidil inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG), una molécula que activa a la proteína cinasa C (PKC) quien a su vez fosforila diferentes proteínas participantes en la contracción del músculo liso y la secreción de aldosterona, así como el crecimiento y la proliferación celular. (Pérez, Hiriart, Olivares, & Robles, 2006)

Este receptor posee 7 dominios transmembrana se muestran en la **Figura 13**, el receptor interviene en múltiples caminos de señalamiento intracelulares que comprenden el calcio, los fosfolípidos, quininas y radicales libres derivados del oxígeno. Los Receptores AT<sub>1</sub> se encuentran en las glándulas suprarrenales, en el cerebro, en el riñón, en el músculo liso vascular y en el corazón. Los receptores se expresan en todos aquellos órganos que participan en la regulación de la presión arterial. En el sistema vascular su estimulación produce intensa vasoconstricción. (de la Serna, 2010).

De esta forma, el receptor AT<sub>1</sub> es el encargado de mediar la mayoría de las acciones conocidas de la Ang-II como son la vasoconstricción y el incremento en la proliferación celular.

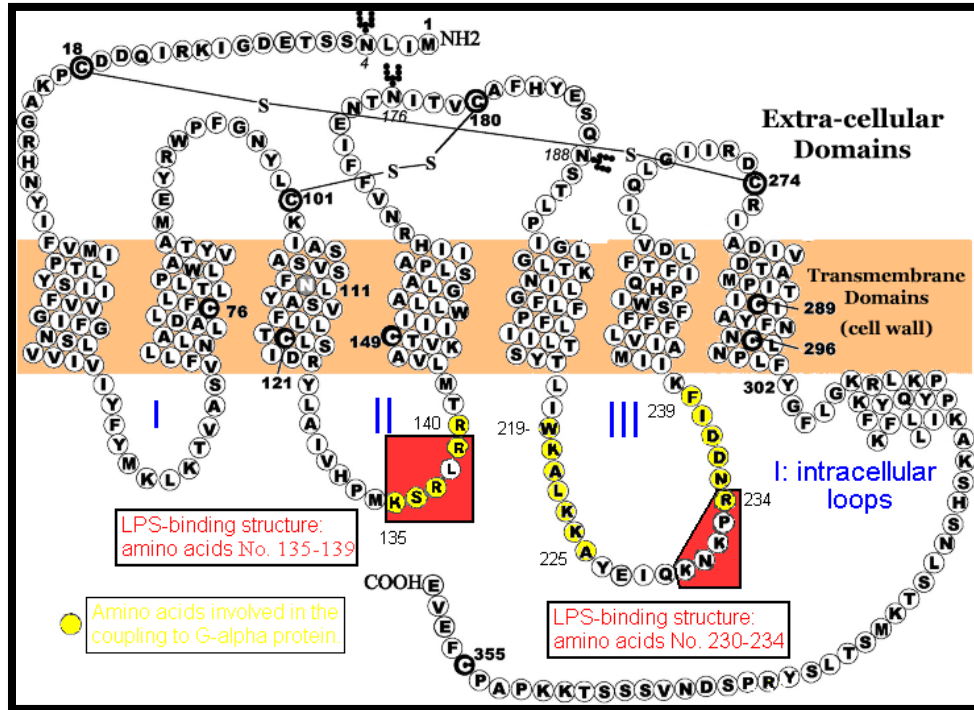


Figura 13. Receptor de Angiotensina tipo I de: <https://goo.gl/RLUMCb>

Los receptores AT<sub>1</sub> en el cerebro intervienen en las respuestas vasopresoras, pero también en la regulación de la sed, apetito para la sal y liberación de arginina vasopresina. La estimulación del receptor AT<sub>1</sub> genera múltiples cascadas de señalamiento, principalmente a través de las Proteínas Cinasas Activadas por Mitógenos (MAPK), IP<sub>3</sub> y PLC, e inhibe la adenilciclase, mediando vasoconstricción, reabsorción de Na<sup>+</sup>, hipertrofia y proliferación celular, fibrosis tisular y reacción inflamatoria. (Roux, 2011)

## 7.2 Receptor AT<sub>2</sub>

Similar al Receptor AT<sub>1</sub> el Receptor AT<sub>2</sub> tiene un peso molecular de 41 kDa, es un receptor transmembranal con 7 dominios, el gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma X, tanto en humanos como en ratones, es idéntico en un 34% al primero de estos. Formado por 363 aminoácidos, el Receptor AT<sub>2</sub> es altamente expresado en tejido fetal, incluyendo la aorta fetal, mesénquima gastrointestinal, tejido conectivo, sistema óseo, cerebro y la médula adrenal. (Bai, Pang, & Zhang, 2016)

Las funciones del Receptor AT<sub>2</sub> no han sido completamente definidas hasta ahora, ya que la expresión de este receptor se ve disminuida en la etapa adulta. La expresión de este receptor es predominante en distintas áreas del cerebro, tales como, el locus, y el núcleo de la amígdala. Aunque, su expresión

disminuye después del nacimiento, este está expresado en bajas concentraciones en el adulto en el sistema cardiovascular, glándulas adrenales, riñón, cerebro, miometrio uterino y piel. En general se acepta que, los Receptor AT<sub>2</sub> podrían tener un efecto vasodilatador como parte de un mecanismo compensatorio en la hipertrofia cardiaca y en condiciones en las cuáles hay daño vascular como la hipertensión y la aterosclerosis. En el sistema vascular los Receptor AT<sub>2</sub> son predominantes en la adventicia y detectables en la media y parecen ser regulados por ciertos cationes intracelulares, particularmente el sodio. (Dhanachandra & Karnik, 2016)

Existen tres mecanismos probables de transducción de la señal de los Receptor AT<sub>2</sub> (**figura 14**): a) Activación de serina-treonina fosfatasa que defosforilan o inhiben la fosforilacion de proteínas involucradas en proceso de crecimiento y en la respuesta contráctil del músculo liso vascular, b) activación de la vía BK/NO/GMPc; c) activación de la PLA<sub>2</sub> y liberación de AA, precursor de la síntesis de prostaglandinas. (Nahmias & Nouet, 2000)

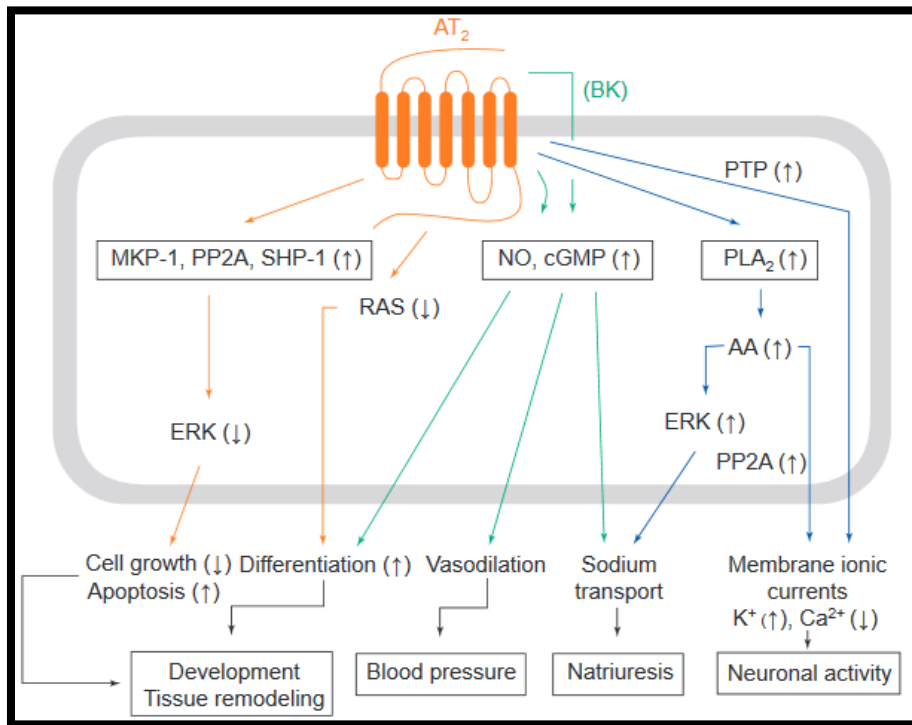


Figura 14. Principales vías de señalización del Receptor de Angiotensina II tipo 2 (Nahmias & Nouet, 2000)

Asimismo, pueden antagonizar bajo ciertas condiciones en las cuales se observa sobreexpresión de los mismos, los efectos mediados por el Receptor AT<sub>1</sub> a través de la producción de sustancias vasodilatadoras, inhibición del crecimiento y la proliferación de las células del MLV y por inducción de la apoptosis. Este antagonismo entre los Receptor AT<sub>2</sub> y RAT 2 puede ser explicado por la formación de heterodímeros, ya que numerosos estudios han comunicado la existencia de un cross-talk entre ambos receptores.

## 8.- ÓXIDO NÍTRICO Y ENDOTELIO

El óxido nítrico (NO), molécula descubierta en el año 1996 y que valiera el premio Nobel de Medicina en 1998 a Furchgott, Ignaro y Murad, es el principal modulador de la función vascular. Esta sustancia tiene una potente acción vasodilatadora e inhibe tanto la agregación plaquetaria, como la activación de moléculas de adhesión y frena el crecimiento de las células musculares lisas vasculares. Así, el NO con una vida media plasmática de 3 a 5 segundos actúa como un mecanismo adaptativo, mediante el cual el endotelio responde con rapidez a los cambios de su entorno. (Ruesga & Saturno, 2011)

**Tabla 2.** Sustancias autócrinas y parácrinas liberadas por el endotelio (Reussi, Mercado, Bado, & Sprinsky, 2011) (Duboscq, 2017)

<b>Vasodilatadoras</b>	NO, prostaciclina, factor hiperpolarizante derivado del endotelio, bradicinina, adrenomodulina, péptido natriuréticoC
<b>Vasoconstrictoras</b>	ET-1, Ang-II, tromboxano A2, radicales oxidantes, prostaglandina H2
<b>Antiproliferativas</b>	NO, prostaciclina, factor de crecimiento transformante- $\alpha$ , sulfato de heparina
<b>Proliferativas</b>	ET-1, radicales oxidantes, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento parecido a insulina, interleucina
<b>Antitrombóticas</b>	NO, prostaciclina, activador del plasminógeno, PCR, factor de von Willebrand
<b>Protrombóticas</b>	ET-1, radicales oxidantes, inhibidor 1 del activador de plasminógeno, TXA, fibrinógeno
<b>Marcadores inflamatorios</b>	ICAM's (selectina P y E, ICAM, VCAM) quimiocinas, factor nuclear B
<b>Permeabilidad</b>	Receptor para productos avanzados de glucosilación
<b>Angiogénesis</b>	Factores de crecimiento endotelial vascular

El NO presente en casi todas las células del organismo, que gracias a su bajo peso molecular y a su naturaleza lipofílica, se difunde con facilidad a través de las membranas celulares, hasta alcanzar el tejido muscular liso de la pared arterial y a través de la nitrosilación de la enzima guanosinciclasa, degrada el trifosfato de guanosina liberando GMPc, molécula que regula la concentración del  $Ca^{2+}$  citosólico y provoca la relajación de la fibra muscular lisa, conduciendo así a la vasodilatación. (Ruesga & Saturno, 2011)

La célula endotelial libera Ang-II como consecuencia de la hidrólisis de la Ang-I por la acción de la ECA. A través de los receptores  $AT_1$  y  $AT_2$ , el Receptor  $AT_1$  es responsable de las acciones conocidas de la Ang-II, esta provoca vasoconstricción, incrementa la producción y liberación de aldosterona, hipertrofia miocárdica, proliferación de las células de músculo liso vascular, reabsorción de sodio por

los túbulos renales, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, liberación de vasopresina, estimulación de la actividad nerviosa simpática, entre otros. (Ruesga & Saturno, 2011)

Del receptor AT<sub>2</sub> no se conocen en su totalidad sus funciones pero se dispone de evidencias en animales de experimentación y en humanos que permiten asumir que es responsable de la apoptosis, de la actividad anti proliferativa, estimula la génesis endotelial y provoca vasodilatación, efectos antagónicos a las del Receptor AT<sub>1</sub>. (Ruesga & Saturno, 2011)

## 9.- ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA, peptidilpeptidasa A, EC 3.4.15.1), es bien conocida como la enzima reguladora de la presión sanguínea, agua y balance de sal. Esta convierte a un péptido inactivo, Angiotensina I en Angiotensina II, la responsable del incremento de la presión sanguínea, e inactiva al péptido de la vasodilatación, la bradicinina (BK). La importancia de esta enzima en la regulación de la presión sanguínea es confirmada por el amplio y exitoso uso de inhibidores de la ECA en la práctica clínica para el tratamiento de varias formas de hipertensión como otras enfermedades cardiovasculares incluyendo la arterosclerosis. Los inhibidores de la ECA previenen la conversión de Ang-I en Ang-II y la degradación de BK. La ECA está ampliamente distribuida en el cuerpo, es una proteína integral de la membrana plasmática localizada sobre su superficie externa. La mayor proporción de la enzima sintetizada (cerca del 90%) existe como enzima unida a la membrana. La enzima en su mayoría se expone al espacio extracelular de la superficie de las células endoteliales, células epiteliales especializadas, células neuroepiteliales, en terminaciones nerviosas, células del linaje mononuclear, también como dentro de órganos del sistema reproductor. (Elisseeva & Kugaevskaya, 2009) (Fountan & Lappin, 2017)

Además de la porción unida a la membrana existe una forma libre soluble de la ECA que está presente básicamente en todos los fluidos biológicos. Se han descrito dos formas de la ECA que son sintetizadas en el cuerpo. La forma somática que es una proteína larga de 150-190 kDa presente básicamente en todos los órganos y la enzima testicular que es más pequeña 90-100 kDa, la cual es sintetizada únicamente en los testículos. (Fountan & Lappin, 2017)

La primera de estas tiene una característica estructural, la cual consiste en una cadena de polipéptidos (1277 residuos de aminoácidos), es caracterizada por un alto grado de homología interior entre los largos dominios amino y carboxilo. La forma testicular de la ECA consiste en solo un dominio (701 residuos), la cual es idéntica al dominio carboxilo de la ECA somática con excepción del fragmento amino terminal de 36 residuos. Esta enzima es una metaloproteasa que pertenece al grupo de las

zincinas. Cada dominio de esta enzima contiene un sitio activo, caracterizado por la presencia de un átomo de zinc y una secuencia corta, la cual es similar a los motivos de unión al zinc de algunos sitios activos de metaloproteinasas de zinc. A pesar de que los dominios son catalíticamente activos estos no son catalíticamente iguales. Estos difieren por la activación regulada por el ion cloro, por el tipo de hidrólisis de péptidos y por la sensibilidad a varios inhibidores. (de la Serna, 2010) (Rubio, 2016)

El dominio carboxilo juega un papel importante en el SRAA convirtiendo la Ang-I en Ang-II, regulando la presión sanguínea. Esto se ha demostrado mediante el bloqueo específico de este dominio, ya que cuando se ha bloqueado el dominio amino terminal, no se observa un bloqueo en la conversión de la Ang-I en su forma activa. Por otro lado parece que el rol del dominio amino terminal está más asociado con el metabolismo de péptidos biológicamente activos demostrando alta afinidad con este dominio que con el SRAA. Son al menos cuatro péptidos importantes que son preferentemente o exclusivamente hidrolizados por el dominio amino. Estos incluyen (N-AcSer-Asp-Lys-Pro) el regulador negativo de la hematopoyesis (AcSDKP ECA/Seraspenide), liluberina Pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Cly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>, angiotensina 1-7 (Asp-Arg-Val-Tyr—Ile-His-Pro), el antagonista de Ang-II; y el péptido beta amiloide, el cual es acumulado en la enfermedad del Alzheimer. (Elisseeva & Kugaevskaya, 2009)

AcSDKP ECA es considerado un importante regulador de la proliferación de fibroblastos cardiacos y síntesis del colágeno. Limita la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno el cual influye en el desarrollo de fibrosis en pacientes con hipertensión. Este factor previene la proliferación celular y el incremento de depósitos de colágeno en el corazón y riñones, por lo que se puede decir que es una molécula cardioprotectora. (Elisseeva & Kugaevskaya, 2009)

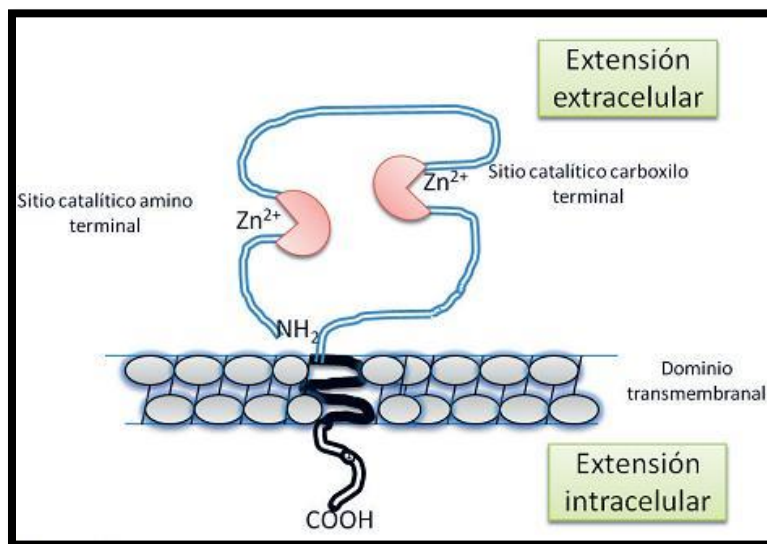


Figura 15. Esquema de la ECA, mostrando sus extremos amino y carboxilo de <https://goo.gl/5AK8LN>

## 10.- REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

La reacción en cadena de la polimerasa por sus siglas en inglés PCR (Polymerase Chain Reaction) es una técnica en biología molecular para amplificar una o varias copias de un fragmento de DNA en varios órdenes de magnitud, generando miles de millones de copias de una secuencia en particular de DNA. (Shafique, 2012)

Desarrollada en 1983 por Kary Mullis la cual le hizo ser galardonado por el premio nobel en 1993, la PCR es una técnica común e indispensable utilizada en los laboratorios de investigación médica y biológica para una variedad de aplicaciones. Estas incluyen clonación para secuenciar DNA, filogenética basada en el DNA, o análisis funcional de genes; el diagnóstico de enfermedades hereditarias, la identificación de huellas genéticas utilizada en las ciencias forenses y la detección y diagnóstico de enfermedades infecciosas. En los últimos años, la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) ha surgido como una metodología robusta y ampliamente utilizada en investigación biológica ya que puede detectar y cuantificar cantidades muy pequeñas de secuencias específicas de ácidos nucleicos. Como herramienta de investigación, la principal aplicación de esta tecnología es la rápida y precisa valoración de cambios en la expresión de genes como resultado de la fisiología, la fisiopatología o la evolución de una enfermedad. (Rodríguez & Rodríguez, 2016)

Este método puede ser aplicado a sistemas modelo para medir respuesta a estímulos de tipo experimental y para adentrarse en los cambios potenciales a nivel proteico y funcional. De este modo, la fisiología puede ser correlacionada con eventos moleculares para tener un mejor entendimiento de los procesos biológicos.

La meta principal del RT-PCR es distinguir y cuantificar de manera específica una secuencia de ácido nucleico en una muestra incluso cuando esta se presenta en pequeñas cantidades. Durante la amplificación, la velocidad en que se llega a un nivel determinado de fluorescencia correlaciona con la cantidad de DNA que tenemos al inicio. (Rodríguez & Rodríguez, 2016)

Además, el producto final puede ser caracterizado si se somete a incrementos de temperatura para determinar en qué momento la doble cadena se separa. Este punto de fusión es una propiedad única que depende de la longitud y de la secuencia nucleotídica del producto. Otra de las ventajas de la técnica de PCR en tiempo real es la cuantificación de ARN. Esto es posible gracias al uso de las transcriptasas reversas, enzimas que generan ADN complementario (ADNc) a partir de un templado

de ARN. Bajo condiciones apropiadas, la cantidad de ADNc generado por transcripción reversa es proporcional al número de moléculas de ARN presente en una muestra dada. (Khan Academy, 2018)

Entonces este ADNc puede ser el templado para una reacción de PCR en tiempo real, utilizando sensibilidad y precisión para determinar cambios en la expresión de genes. Esta técnica es conocida como RT-PCR en tiempo real y se ha convertido en el método más popular para la cuantificación de los niveles de ARN mensajero. Todo esto demuestra que la técnica de PCR en tiempo real permite cuantificar con alta precisión tanto los niveles de ADN como los de ARN. Tradicionalmente, la PCR es realizada en un tubo y cuando la reacción es completada, los productos de la reacción son analizados y visualizados en un gel de electroforesis. Sin embargo en la RT-PCR tiempo real permite el análisis de los productos mientras la reacción está en proceso. Este es la ventaja de usar varios colorantes fluorescentes, los cuales reaccionan con el producto amplificado y puede ser medido con un instrumento, lo que también facilita la cuantificación del ADN. (Shafique, 2012)

Los elementos importantes en la reacción son el templado o molde (ADN o ADNc), la enzima, los oligonucleótidos o cebadores, los desoxirribonucleótidos trifosfatados (dNTPs: adenina, timina, citosina y guanina), el ion magnesio, una solución amortiguadora o buffer y H<sub>2</sub>O libre de ARNasas. Todos estos elementos interactúan en tres etapas principales de las que se compone la PCR: desnaturalización, hibridación y extensión, los cuales se describen a continuación. (de Dios, Ibarra, & Velasquillo, 2013)

El procedimiento se desarrolla en tres pasos (**Figura 16**) en los que se ve involucrada la temperatura. (Shafique, 2012)

- Desnaturalización: la doble cadena de ADN es desnaturalizada por calentamiento, regularmente a 94 °C, para separar la cadena simple complementaria.
- Hibridación: La reacción es rápidamente enfriada a una temperatura que permita el alineamiento de los cebadores de oligonucleótidos hibridarse al molde. Las cadenas sencillas de los moldes son muy largas y complejas para poder reasociarse durante esta fase de enfriamiento rápido. Durante este alineamiento la ADN polimerasa termoestable estará activa hasta cierto punto y estará comenzando a extender los cebadores tan pronto como estos se alineen al molde.
- Extensión: La reacción es calentada a una temperatura que regularmente es 72 °C para mejorar la síntesis del ADN por la ADN polimerasa termoestable



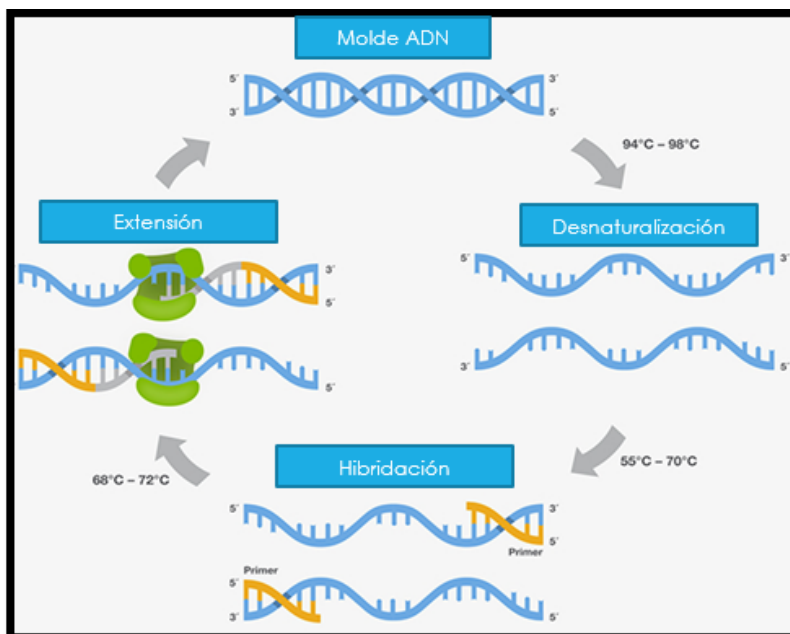


Figura 16. Esquema general de la PCR modificada de: <https://goo.gl/KQ5tnF>

Los equipos en donde se realiza la reacción son llamados termocicladores, los cuales están diseñados para establecer un sistema homogéneo en donde las condiciones de temperatura y tiempo necesarios no se modifiquen en cada uno de los ciclos.

### 10.1 Técnica de expresión relativa

Habitualmente, la cuantificación relativa se utiliza para conocer si la expresión de un gen específico varía entre dos grupos, por ejemplo grupo control vs grupo tratado. Este tipo de cuantificaciones permite determinar cuántas veces (más o menos) ácido nucleico se tiene de un templado o una muestra biológica determinada con respecto a un tejido o muestra de referencia. Los resultados son expresados de manera relativa por lo que no se necesita una curva de calibración con un estándar de concentración conocida. (CIBERehd, 2015)

La aplicación más utilizada de este método es la comparación de los niveles de expresión génica entre diferentes tejidos, en el tiempo o la respuesta de un tejido a diferentes tratamientos. Primeramente debemos realizar una normalización de la cantidad relativa de cada muestra respecto a un gen normalizador, preferentemente de expresión constitutiva en la célula. (Jankovic, 2017)

Estos genes mantienen un nivel de expresión constante aún en diferentes estados fisiológicos de la célula y no deben afectarse en respuesta a los tratamientos que estamos evaluando, en caso de que así sea. Para que este método sea exitoso el rango dinámico de la muestra y del control endógeno

debe ser similar. Un método sensible para evaluar si esta regla se cumple es calcular el  $\Delta Ct$  para diferentes diluciones de la muestra y del gen normalizador. (CIBERehd, 2015)

La expresión del gen de la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) es comúnmente utilizada por investigadores como un control ya que el gen de la GAPDH regularmente es estable y constitutivamente expresado a altos niveles en diferentes tejidos y células, este es considerado como un gen constitutivo. (de Dios, Ibarra, & Velasquillo, 2013)

El control interno o gen de referencia se caracteriza por presentar una expresión constante e invariable en todas las muestras. La expresión de este no puede ser modificada por las condiciones de estudio o por la respuesta a un tratamiento experimental. La literatura nos muestra que no se han identificado genes de referencia óptimos (los genes utilizados habitualmente varían considerablemente entre muestras), sin embargo este método de normalización es el más utilizado. Para poder detectar y cuantificar la expresión del gen en cuestión, se añaden fluorocromos a la mezcla con la finalidad de poder observar a través de técnicas espectrofotométricas la cantidad de ácidos nucleicos presentes en la reacción. Comúnmente se utiliza SYBR Green I, pudiendo así observar el incremento en cada ciclo, ya que este se pega al ADN y absorbe luz a 480 nm y emite a 520 nm. (de Dios, Ibarra, & Velasquillo, 2013) (Jankovic, 2017)

## 11.- JUSTIFICACIÓN

Desde 1984 la mortalidad asociada a enfermedades cardiovasculares ha sido mayor en mujeres que en hombres siendo la primera causa de muerte en el mundo<sup>1</sup>, a pesar de que se asocian factores tales como el sexo, edad biológica, producción de hormonas, estilo de vida, entre otras, en este trabajo se busca la asociación que existe con la expresión del ARNm de la ECA y los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub> en ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra, ya que se sabe que el SRAA juega un papel importante en la remodelación ventricular y en la regulación de la presión arterial, con este trabajo se pretende analizar qué cambios existen durante la fase aguda y crónica en esta patología en hembras además de complementar las fuentes bibliográficas que abordan esta patología.

---

<sup>1</sup> (Mirabito & Denton, 2018)

## 12.- HIPÓTESIS

Debido al daño generado en el corazón por la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda se espera un aumento en la expresión del ARNm de la ECA, Receptor AT<sub>1</sub> y Receptor AT<sub>2</sub> durante la evolución temporal del infarto miocárdico en rata Wistar hembra.

## 13.- OBJETIVOS

### 13.1.- Objetivo general

- Determinar la expresión del ARNm de los receptores AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub> y la enzima ECA en un curso temporal del infarto miocárdico en ratas Wistar hembra mediante RT-PCR tiempo real para conocer si existen diferencias en el infarto agudo y crónico.

### 13.2 Objetivos específicos

- Inducir el infarto miocárdico en ratas Wistar hembra mediante la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda y permitir la evolución de la cirugía durante 48 h, 1, 2, 3 y 4 sem.
- Obtener las muestras de la penumbra del ventrículo izquierdo de todos los grupos experimentales
- Extracción del ARNm mediante el kit ambion Pure Link para la extracción de ARN
- Obtener el ADNc a partir del ARN extraído del ventrículo mediante el kit Roche Master SYBR Green 10x
- Amplificar el ADNc a través de la técnica de RT-PCR Tiempo Real
- Analizar los datos mediante la técnica de expresión relativa, teniendo como gen control a la GAPDH

## 14.- MATERIALES Y MÉTODOS

### 14.1 Muestras biológicas

Para este trabajo se emplearon ratas Wistar hembra de 8 a 10 semanas de edad, aleatorizadas en 6 grupos con n=3, teniendo grupo 1= ligadura sham, grupo 2= oclusión coronaria 48 h, grupo 3= oclusión coronaria 1 sem, grupo 4= oclusión coronaria 2 sem, grupo 5= oclusión coronaria 3 sem, grupo 6= oclusión coronaria 4 sem.

## 14.2 Reactivos

Oligosentido y antisentido para ECA1, GAPDH, Receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>.

Los primeros fueron tomados del artículo siguiente: “Li, N., y colaboradores. (2004). The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in the generation of Angiotensin 1-7 by rat proximal tubules. American Journal of Physiology, Renal Physiology, 288, 352-362.”

**Tabla 3.** Cebadores utilizados para la experimentación

Proteína Receptor	SENTIDO	ANTISENTIDO	TM °C
<b>AT1</b>	5'-GGAAACAGCTTGGTGGTG	5'-CTGAATTCATAAGCCTTCTT	57
<b>AT2</b>	5'-CTGACCCTGAACATGTTTGCA	5'-GGTGTCCATTTCTCTAAGAGA	56
<b>ECA1</b>	5'-GCCACATCCAGTATTTTCATGCAGT	5'-AACTGGAAGTGGATGATGAAGCTGA	56
<b>GAPDH</b>	5'-CCAGTATGACTCCACTCACGGCA	5'-ATACTTGGCAGGTTTCTCCAGGCG	57

**Tabla 4.** Kits que se utilizaron para las extracciones y amplificaciones

<i>“Kit de ambion Pure Link para extracción de RNA”</i>	<i>“Kit BioRad I script Reverse Transcription Supermix RT-qPCR”</i>	<i>Kit Roche Master SYBR Green 10x</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agua libre de ARNasas</li> <li>• Buffer de lavado I</li> <li>• Buffer de lavado II</li> <li>• Buffer de lisis</li> <li>• Etanol 70%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agua libre de nuceasas</li> <li>• iScript No-RT Control Supermix</li> <li>• iScript RT supermix</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SYBR Green</li> <li>• MgCl<sub>2</sub></li> <li>• H<sub>2</sub>O</li> </ul>

**Tabla 5.** Material, equipo y software

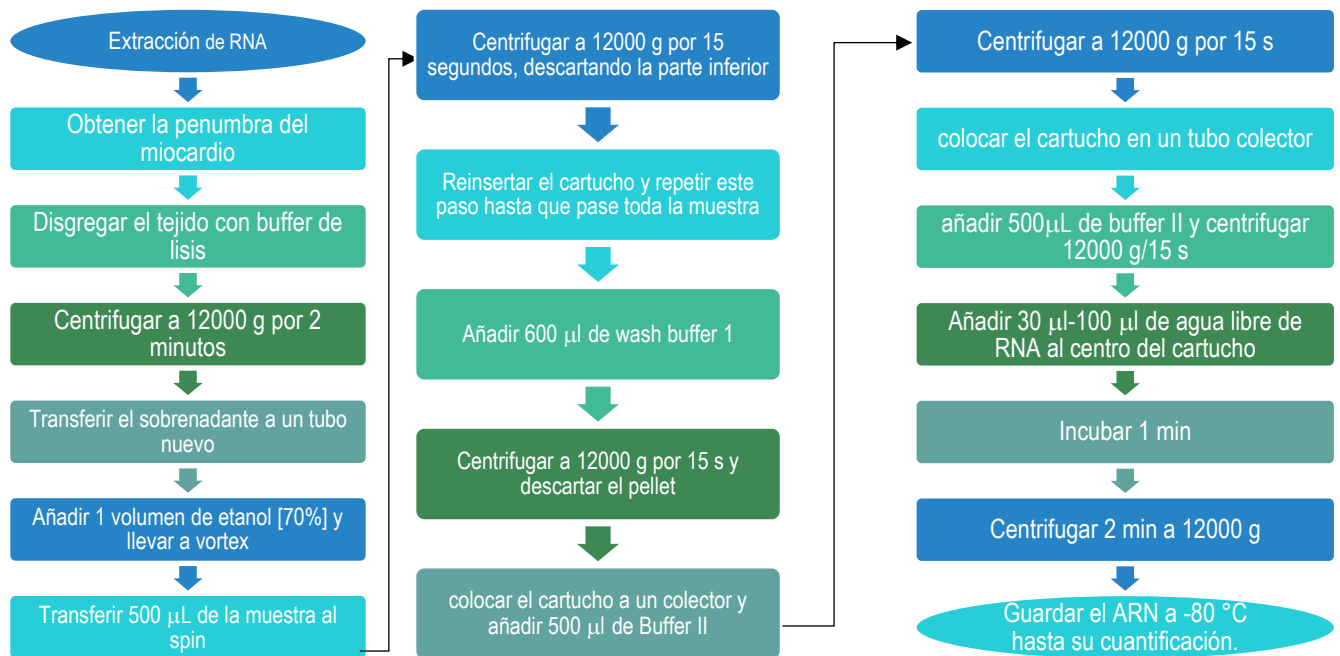
Material de laboratorio	Equipo	Software
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micropipetas Eppendorf de 10, 20, 100, 200 y 1000 microlitros</li> <li>• Puntas para las micropipetas anteriormente enunciadas</li> <li>• Tubos Eppendorf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Termociclador Eppendorf-Mastercycler Gradient</li> <li>• Espectrofotómetro para microplacas Epoch Biotek</li> <li>• Microcentrífuga para tubos Eppendorf</li> <li>• Campana para PCR UVP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Graph Pad Prism 5</li> <li>• Primer BLAST</li> </ul>

### 14.3 Inducción de infarto miocárdico

Como criterio de inclusión se tomaron en cuenta únicamente los porcentajes de infarto del ventrículo izquierdo iguales o mayores de 30%. La oclusión de la arteria coronaria se realizó para todos los grupos de la manera siguiente:

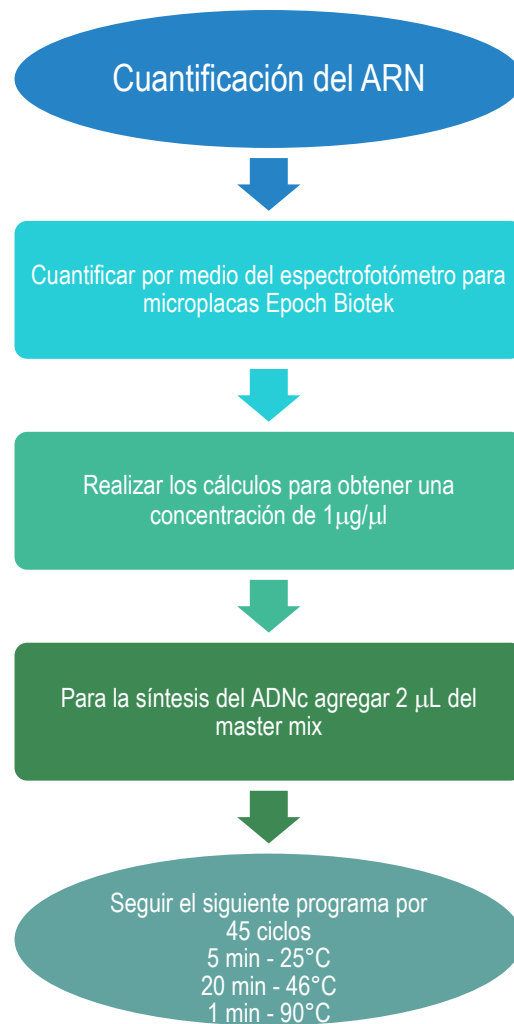


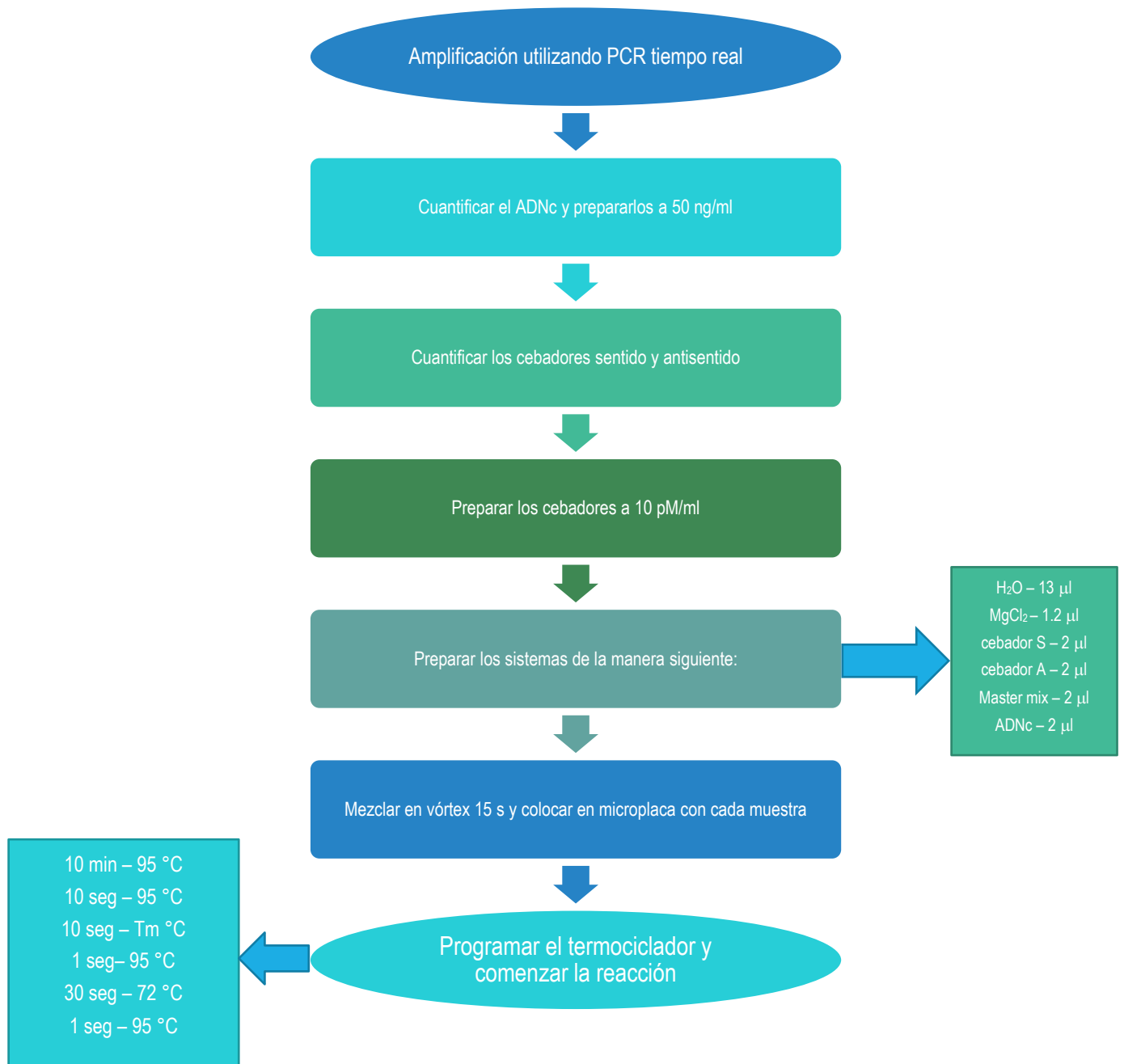
Para la extracción de ARN por medio del Kit Pure link ®



## Cuantificación de ARN y RT-PCR tiempo real

Para este procedimiento se utilizó el Kit *bio rad I. script reverse transcription super mix RT-PCR*







## 15.- RESULTADOS

**Tabla 6.** Parámetros hemodinámicos y masa cardiaca (Hernández, 2016)

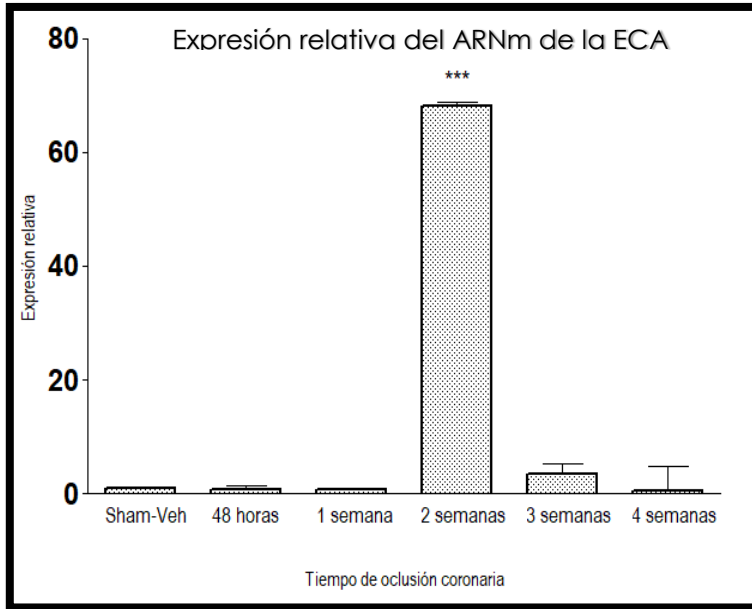
Tiempo de oclusión coronaria	Porcentaje de área de infarto	VD/Peso corporal	VI/Peso corporal	PA sistólica	PA diastólica	Frecuencia cardiaca
	%	mg/g	mg/g	mm Hg	mm Hg	latidos / min
<b>Sham-Veh</b>	0	0.59 ± 0.24	1.89 ± 1.2	105.43 ± 4.2	93.68 ± 4	344.9 ± 18
<b>48 horas</b>	38.9 ± 1.81	0.65 ± 0.4	1.87 ± 0.22	66.55 ± 6.3*	53.93 ± 5.3*	358.6 ± 12
<b>1 semana</b>	34.3 ± 0.67	0.67 ± 0.8	1.81 ± 0.53	91.34 ± 1.3*	86.2 ± 1.7*	360.26 ± 27
<b>2 semanas</b>	33.2 ± 1.0	0.62 ± 0.4	1.89 ± 0.7	112.4 ± 9.3	107.3 ± 9.6	387.7 ± 24*
<b>3 semanas</b>	34.9 ± 1.69	0.57 ± 0.3	1.76 ± 0.27	124 ± 7.1 *	112.4 ± 7.1*	364.4 ± 10*
<b>4 semanas</b>	39.6 ± 2.54	0.52 ± 0.5	1.84 ± 0.8	94.05 ± 6.3	88 ± 6.4	339.6 ± 21

VD= ventrículo derecho, VI= Ventrículo izquierdo, PA= Presión Arterial; estos resultados son expresados en valores promedio ± el error estándar de una n=5. ANOVA de una vía. \*P<0.05 oclusión coronaria vs Sham. En la tabla 6 se muestran los resultados de los parámetros hemodinámicos y de masa cardiaca de los sujetos de estudio, encontrándose diferencias significativas en la PA sistólica y diastólica en los grupos 48 h, 1 sem y 3 sem (Hernández, 2017)

**Tabla 7.** Expresión relativa del ARNm de ECA, Receptor AT<sub>1</sub> y Receptor AT<sub>2</sub> durante el IAM

Receptor/proteína	Sham-Veh	48 h	1 sem	2 sem	3 sem	4 sem
<b>ECA</b>	1.0000	4.5158± 0.6081	0.7431± 0.1626	68.0410± 0.7518	3.5064± 1.8637	0.4713± 4.2544
<b>AT<sub>1</sub></b>	1.0000	213.9060±1.0088	23.1429±0.7943	700.2210±1.4071	6.7116±1.6322	9.6576±0.3299
<b>AT<sub>2</sub></b>	1.0000	4.7130±0.0683	0.3191±2.0623	2.8546±0.0000	1.0163±4.8434	0.4542±0.1744

En esta tabla se muestran los resultados obtenidos mediante la técnica de expresión relativa utilizando el  $\Delta\Delta Ct$  ± la desviación estándar para cada uno de los datos

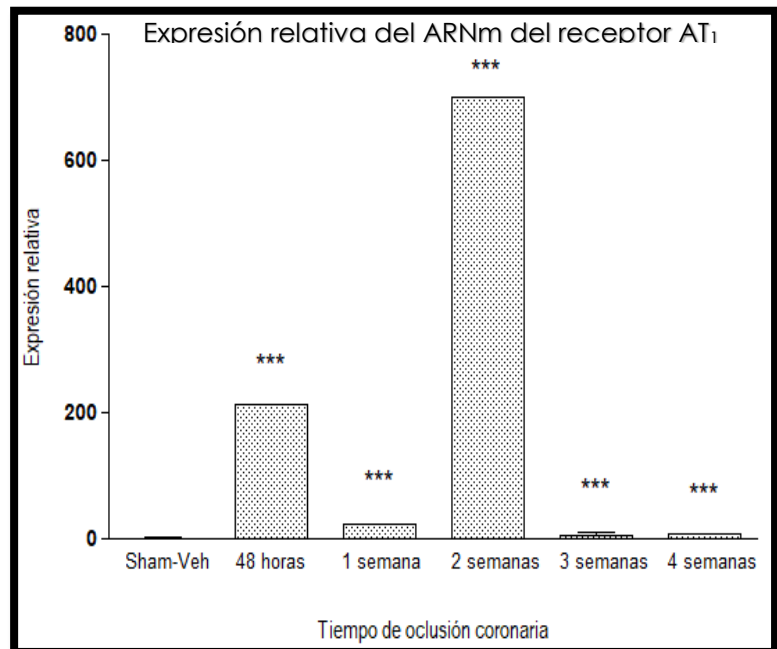


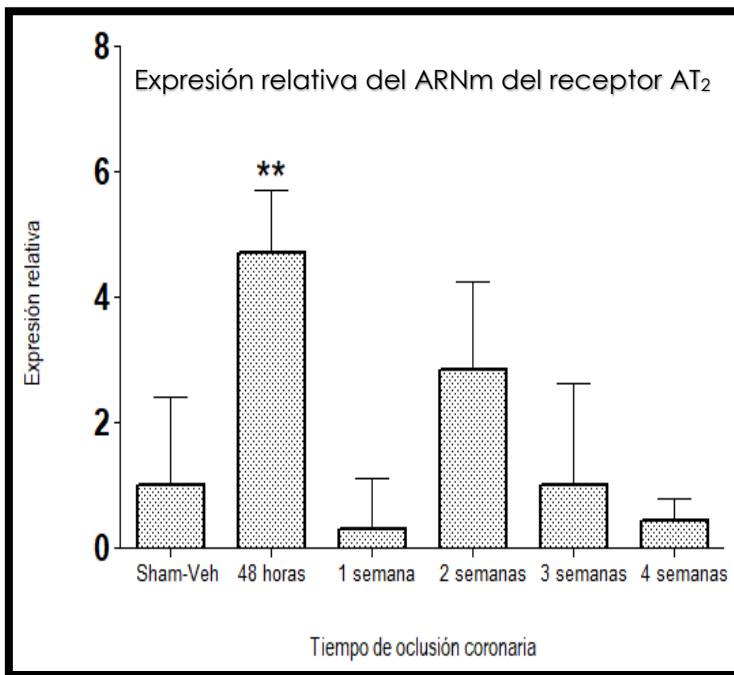
**Gráfica 1.** Expresión relativa del ARNm de la ECA durante la evolución del IAM de ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra, mostrando la media de los valores + desviación estándar, indicando diferencia significativa a 48 horas y a 2 semanas (\*\*  $P < 0.001$  vs Sham-Veh)

En esta gráfica se puede observar que la expresión de la ECA 1 no se ve afectada ( $P < 0.001$ ) hasta la segunda semana de oclusión coronaria, en donde se observa una sobreexpresión del ARNm de esta proteína en más de 60 veces, disminuyendo de manera tiempo dependiente, aproximándose a un valor cercano al cero.

**Gráfica 2.** Expresión relativa del ARNm del Receptor  $AT_1$  durante la evolución del IAM de ventrículo izquierdo en rata Wistar hembra, mostrando la media de los resultados + desviación estándar, indicando diferencias significativas a todos los tiempos de oclusión coronaria. (\*\*\*)  $P < 0.001$  vs Sham-Veh) mediante la prueba post-hoc Bonferroni

En la gráfica 2, podemos observar que tras 48 horas de oclusión coronaria se hace evidente la expresión del ARNm del Receptor  $AT_1$ , además se observa un pico de expresión a las dos semanas de oclusión, en donde la expresión del ARNm de la zona infartada es cerca de 700 veces, en las muestras de cuatro semanas de oclusión, existe un decremento de la expresión del ARNm de este receptor.





**Gráfica 3.** Expresión relativa del ARNm del Receptor AT<sub>2</sub> durante la evolución del IAM de ventrículo izquierdo en rata Wistar hembra, mostrando la media de los resultados + desviación estándar, indicando diferencia significativa a las 48 horas de oclusión coronaria (\*\*P<0.001 vs Sham-Veh) mediante la prueba post-hoc de Bonferroni.

Para la gráfica 3, podemos observar que tras 48 horas de oclusión coronaria se hace evidente la sobre expresión de alrededor de 5 veces del ARNm del Receptor AT<sub>2</sub> la cual disminuye tiempo dependiente. Se observa a la semana uno que la expresión de este receptor disminuye, incluso a niveles menores que en la homeostasis del sistema cardiovascular.

## 16.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Una de las estrategias más utilizadas en el estudio de las alteraciones fisiopatológicas resultantes de la oclusión coronaria es el uso del modelo del infarto experimental en el roedor. Recordando que el infarto agudo de miocardio (IAM) se define como la necrosis resultante por la baja perfusión tisular, con señales y síntomas consecuentes de la muerte celular cardiaca.

Este método trae consigo ciertas ventajas, ya que se pueden adecuar los animales específicamente para los protocolos y con costo más bajo que animales mayores, además de que la cirugía es rápida y finalmente que se pueden observar las características del metabolismo involucradas en el IAM como por ejemplo necrosis, cicatrización y remodelado ya que ocurren rápidamente.

El clásico eje presor representado por la Ang-II, la ECA y el receptor AT<sub>1</sub>, es el responsable de los efectos vasoconstrictores, proliferativos, hipertensivos y fibróticos del SRAA, cuya sobreactivación está asociada con el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. (Gironacci, Cerato, & Carbajosa, SA)

Debemos tener en cuenta que tras el IAM ocurren alteraciones dinámicas tanto en el segmento infartado como en la región no infartada, en la región infartada el tejido fibroso sustituye al tejido necrótico. (Zornoff, Paiva, & Minicucci, 2008)

La ECA es producida en los fibroblastos cardíacos y las células endoteliales coronarias. La fibrosis resulta en rigidez ventricular provocando así disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca, tal y como nosotros encontramos una disminución de la presión diastólica a una y dos semanas de oclusión coronaria, sin embargo el eje depresor Mas/Ang (1-7)/ECA2 ejerce un efecto cardioprotector, el cual está mediado por la generación de NO además de que este eje se opone a las acciones generadas por el Receptor AT<sub>1</sub>. (Mirabito & Denton, 2018)

Además encontramos un aumento a las dos semanas en la expresión de la ECA que como ya se mencionó esta enzima es producida en los fibroblastos cardíacos, por lo que podríamos sugerir que después de este tiempo, las células miocárdicas han sido sustituidas por fibroblastos. Zornoff y colaboradores indican que los miofibroblastos son fibroblastos modificados por el TGF-β secretado por los monocitos y responsables de la síntesis de colágeno I y III, que empieza a acumularse en la región periférica del infarto en el tercer día y se convierte en algo bien organizado tras 14 días de IAM, obteniendo un proceso de cicatrización completo tras 21 días de la oclusión coronaria. (Zornoff, Paiva, & Minicucci, 2008)

La Angiotensina II está involucrada en el remodelado del corazón, crecimiento y apoptosis. Esta hormona peptídica se libera por la sensibilización del miocito ventricular, producido en un sistema intracelular conocido como Renina-Angiotensinógeno-ATII local endógeno, el cual se retroalimenta en el miocardio de manera autócrina para promover el crecimiento, este sistema se regula a la alta durante la hipertrofia ventricular izquierda. (Barriga, 2003)

La Ang-II por estimulación del receptor AT<sub>1</sub> aumenta la concentración de Ca<sup>2+</sup> intracelular produciendo constricción, aumentando así el tono vascular y la presión arterial además aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno, las cuales están implicadas en la hipertrofia e inflamación vascular y en la inactivación del NO, provocando de esta manera disfunción endotelial e hipertensión.

De acuerdo con Bariga y colaboradores, encontramos un aumento de la expresión del receptor AT<sub>1</sub> en la fase aguda del IM en hembras, indicando así que el proceso de remodelado ha comenzado, ya que el Receptor AT<sub>1</sub> es estimulado por la Ang-II, uniéndose a una proteincinasa a través de la proteína G, activando proto-onco-genes que promueven el crecimiento celular. (Barriga, 2003)

Ya que el proceso de cicatrización en este modelo se genera en 21 días como se menciona anteriormente, el decremento de la expresión de los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub> será gradual tiempo dependiente hasta llegar a niveles muy próximos a los basales.

El receptor AT<sub>2</sub> es altamente expresado en tejidos fetales, además de que su expresión disminuye drásticamente después del nacimiento, sugiriendo que juega un papel importante en el desarrollo del sistema cardiovascular, en este sistema el receptor AT<sub>2</sub> se expresa en los cardiomiocitos, fibroblastos

cardiacos, vesículas de la aorta y arterias coronarias. (Li & Li, 2012), este receptor al ser estimulado inhibe el crecimiento celular y la apoptosis, involucra la activación de la cascada de las MAPK-1 (Li & Li, 2012)

La activación de proteínas fosfatasa específicas de tirosina o serina/treonina por el receptor AT<sub>2</sub> es observada en otros tipos celulares, la activación de este receptor inhibe el crecimiento celular y la apoptosis involucrando la activación de las MAPK-1 junto con la PP2A (fosfatasa de serina y treonina A2) resulta en la inhibición de las cinasas reguladoras extracelulares (ERK extracelular-regulated kinases) 1 y 2 que además parece estar mediado por proteínas G inhibitoras. (Jöhren & Dendorfer, 2004)

Sabiendo esto, la vía de la ERK1/2 juega un rol importante en el control de la proliferación celular. Esta vía es rápidamente estimulada por agentes mitógenos, y en células normales la activación de estas quinasas es necesaria para la eficiencia de la progresión del ciclo celular de fase G1 a fase S, (Roux, 2011) deduciendo así que tras 48 horas de oclusión coronaria la fisiología del miocardio busca inhibir la proliferación a través de la activación del receptor de angiotensina tipo 2 y va disminuyendo tiempo-dependiente, así como la expresión del receptor AT<sub>1</sub>, inhibiendo el ciclo celular.

En resumen, el receptor AT<sub>2</sub> antagoniza al mismo tiempo los efectos hipertróficos generados por la unión de la Ang-II con el receptor AT<sub>1</sub>, a través de la vía de la MAPK, la evidencia demuestra que las cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK1/2) fueron defosforiladas cuando el receptor AT<sub>2</sub> se activa. (Li & Li, 2012)

Se ha demostrado que antagonizar al receptor AT<sub>2</sub> favorece el crecimiento ventricular (Jöhren & Dendorfer, 2004), por lo que este receptor indica una importante inhibición de la hipertrofia y fibrosis, donde nosotros encontramos un máximo de expresión a las 48 h de oclusión coronaria por lo que se deduce que la expresión de estos receptores seguirán la misma tendencia ya que de alguna manera el cuerpo buscará estar en homeostasis tal como sugiere Bruno Escalante (Escalante, 2004), además de que al ser el receptor AT<sub>2</sub> expresado mayoritariamente antes del nacimiento, este no puede ser comparado en su expresión en número con la de su homólogo el receptor AT<sub>1</sub>, sin embargo la tendencia que sigue es la misma para ambos receptores.

Se ha mencionado que el corazón está constituido por diferentes tipos de células, tales como fibroblastos cardiacos, miocitos, células endoteliales y células musculares lisas vasculares. Estos diferentes tipos de células mantienen la naturaleza eléctrica, química y biomecánica de la respuesta del órgano, además de que ayudan a preservar la estructura tridimensional a través de la secreción autócrina o parácrina de diferentes factores, por lo que las alteraciones en estas señales pueden causar cambios perjudiciales, adaptativos y/o compensatorios en el corazón. (Souders, Bowers, & Baudino, 2009)

Esto indica que la expresión del receptor  $AT_1$  y de la ECA juegan un papel perjudicial y a la vez adaptativo en el infarto agudo de miocardio, sin embargo el receptor  $AT_2$  favorece un mecanismo compensatorio hacia el estrés hemodinámico generado en esta experimentación.

El remodelado es en general definido como cambios en la organización del miocardio, y es un proceso crítico que permite al corazón adaptarse a cambios por señales químicas, mecánicas y eléctricas. Los miofibroblastos, los cuales se sugiere son fibroblastos modificados por el TGF- $\beta$ , son células que forman parte en el crecimiento, desarrollo y en la reparación de varios tejidos. (Souders, Bowers, & Baudino, 2009).

Los fibroblastos cardíacos también han sido llamados “células centinelas”, ya que estas pueden detectar cambios químicos, mecánicos o eléctricos en el corazón y generan la respuesta apropiada, además de que una de las principales funciones de estas células, es la síntesis y degradación de la matriz extracelular por lo que al existir muerte celular, los fibroblastos buscarán degradar esta matriz, con la finalidad de remodelar el ventrículo.

En condiciones normales la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMPs) están muy bien reguladas, sin embargo en condiciones patológicas la expresión de estas proteasas se ve incrementada permitiendo así la degradación excesiva de la matriz extracelular teniendo efectos directos sobre la funcionalidad del corazón. (Souders, Bowers, & Baudino, 2009)

Diversos estudios histológicos han demostrado que la sobre expresión del receptor  $AT_2$  en el modelo de oclusión coronaria en ratón, los efectos antifibróticos de este receptor son más prominentes en el área perivascular que en el espacio intersticial. Kurisu y colaboradores indican que la fibrosis perivascular es inhibida por la estimulación del receptor  $AT_2$  en miocitos en una manera dependiente BK/NO.

Este experimento nos sugiere que la activación del receptor  $AT_2$  serviría ampliamente inhibiendo el remodelado del ventrículo y de esta manera evitar que el corazón pierda su funcionalidad, además nos orienta en saber que los fármacos bloqueadores de la ECA no evitan la formación de Ang-II por lo que el estímulo a los receptores  $AT_1$  y  $AT_2$  no es inhibido en su totalidad, lo ideal sería un fármaco que sea antagonista selectivo de receptor  $AT_1$  y agonista de receptor  $AT_2$ .

## 17.- CONCLUSIONES

Se midió la expresión relativa de la ECA y receptores  $AT_1$  y  $AT_2$  durante la evolución del infarto de miocardio durante 48 h, 1, 2, 3 y 4 sem de oclusión coronaria mediante la técnica RT-PCR tiempo real.

Existe una sobreexpresión del ARNm de ECA y de los receptores  $AT_1$  y  $AT_2$  que inician a la segunda semana y disminuye gradualmente conforme evoluciona el infarto.

El receptor  $AT_2$  aumenta su expresión lo que posiblemente compensa los mecanismos modificadores generados por el receptor  $AT_1$ , habiendo encontrado la misma tendencia de expresión para ambos receptores.

## SUGERENCIAS Y PERSPECTIVAS.

Se sugiere que la sobreexpresión de la ECA a las dos semanas se relaciona con la aparición de fibroblastos y a su vez podría estar participando en la degradación de la matriz extracelular.

Con este trabajo se podría pensar en buscar un diagnóstico para mujeres que padezcan los síntomas de un infarto y poder observar si la expresión de los receptores  $AT_1$  y  $AT_2$  además de la expresión de la ECA se asimilan al patrón que se observa en este experimento.

## REFERENCIAS

Bai, F., Pang, X.-F., & Zhang, L.-H. W.-P. (2016). Angiotensin II AT1 receptor alters ACE2 activity, eNOS expression and CD44-hyaluronan interaction in rats with hypertension and myocardial fibrosis. *Life Sciences*, 141-152.

Ball, J., & Dains, J. (2015). Exploración física. Barcelona: ELSEVIER. Recuperado el 03 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/XDjDD9>

Barriga, P. (2003). Hipertrofia y remodelación ventricular en la hipertensión arterial sistémica: Papel de los receptores AT. *Archivos de Cardiología de México*, 1, 146-149. Recuperado el 29 de Abril de 2018

Basso, N. (s.f.). SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. *Cardiología*, 112-116.

CIBERehd. (2015). PLATAFORMA BIOINFORMÁTICA. Obtenido de Cuantificación relativa normalizada respecto un gen de referencia: <https://goo.gl/RRAV4F>

de Dios, T., Ibarra, C., & Velasquillo, C. (Mayo-Agosto de 2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investifación en discapacidad*, 2(2), 70-78. Recuperado el 31 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/bMJbYo>

de la Serna, F. (Febrero de 2010). *Insuficiencia cardíaca crónica*. (F. A. Corazón, Ed.) Recuperado el 17 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/nixaUL>

- Dhanachandra, K., & Karnik, S. (08 de Agosto de 2016). Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. *J Cell Signal*, 1-5.
- Duboscq, D. (2017). Endotelio Vascular. *Hematología*, 19-30.
- Durán, L. (16 de Junio de 2011). *El corazón como bomba*. Obtenido de <https://goo.gl/fMDFTL>
- Elisseeva, Y., & Kugaevskaya, E. (2009). Structure and Physiological Importance of Angiotensin Converting Enzyme Domains. *Biomedical Chemistry*, 237-247.
- Escalante, B. (2004). Importancia biológica del receptor de angiotensina II (AT2). *Archivos de cardiología de México*, 284-286. Obtenido de <https://goo.gl/BxPAqZ>
- Evans, J. (2013). *Lo esencial en el Sistema cardiovascular*. Barcelona: ELSEVIER. Recuperado el 03 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/K76YrK>
- Fountan, J., & Lappin, S. (03 de Diciembre de 2017). *Physiology, Renin Angiotensin System*. Recuperado el 16 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/U9Ym3T>
- Gao, E., Lei, Y., Shang, X., & Huang, Z. (2010). A Novel and Efficient Model of Coronary Artery Ligation and Myocardial Infarction in the Mouse. *Circulation Research*, 1445-1453. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223925
- Gironacci, M., Cerato, B., & Carbajosa, N. (SA). SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA TISULAR E INTRACELULAR. Argentina. Obtenido de <https://goo.gl/dGTivQ>
- Guindo, J., & Bayés, A. (2009). *Comprender el Ataque de corazón, infarto de miocardio*. Barcelona: Amat.
- Hernández, D. (2017). *Participación temporal del receptor AT1 sobre la respuesta contráctil a angiotensina II en anillos de aorta con oclusión coronaria, en ratas wistar macho*. México.
- Jankovic, J. (2017). *Methods for Relative Quantification of qPCR Data. Yes, There is More Than One*. . Obtenido de <https://goo.gl/EQ7s6v>
- Jöhren, O., & Dendorfer, A. D. (2004). Cardiovascular and renal function of angiotensin II type-2 receptors. *Cardiovascular Research*, 460-467. Recuperado el 08 de mayo de 2018, de [goo.gl/2Uxfz3](https://goo.gl/2Uxfz3)
- Khan Academy. (20 de Mayo de 2018). *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*. Obtenido de <https://goo.gl/LcqEcR>



- Li, Y., & Li, X.-h. Y. (2012). Angiotensin II type-2 receptor-specific effects on the cardiovascular system. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 56-62. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.02.02
- Liard, A., & Latarjet, M. (2008). *Anatomía Humana*. Buenos Aires: Médica Panamericana. Recuperado el 18 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/92wfcV>
- Mahadevan, V. (2017). *Anatomy of the heart*. Recuperado el 03 de Marzo de 2018
- Mehta, L., Beckie, Theresa, De Vonn, H., & Grines, C. (2016). Acute Myocardial Infraction in Women. *AHA Scientific Statement*. doi:10.1161/CIR.0000000000000351
- Mirabito, K., & Denton, K. (2018). Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *WOMEN'S HEALTH AND KIDNEY DISEASE*, 185-202.
- Muñoz, J., & García, X. (1997). *Fisiología Células, órganos y sistemas* (Vol. II). México: UNAM.
- Nahmias, C., & Nouet, S. (February de 2000). Signal Transduction from the Angiotensin II AT2 Receptor. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 1-6. Recuperado el 24 de Marzo de 2018, de Signal Transduction from the Angiotensin II AT2 Receptor: <https://goo.gl/41Jkz8>
- Pérez, I., Hiriart, M., Olivares, J., & Robles, G. (2006). RECEPTORES PARA LA ANGIOTENSINA II DIFERENTES A LOS CLÁSICOS RECEPTORES MEMBRANALES AT1 Y AT2: CARACTERÍSTICAS Y SU PAPEL EN EL FUNCIONAMIENTO CELULAR. 55-60. Recuperado el 05 de 02 de 2018, de [http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2006/02/f\\_55\\_An\\_giotensinall.pdf](http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2006/02/f_55_An_giotensinall.pdf)
- PROPEDÉUTICA CLÍNICA Y SEMIOLOGÍA MÉDICA. (s.f.). *ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA CLÍNICAS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR*. Obtenido de <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pdguanabo/cap10.pdf>
- Reussi, R., Mercado, J., Bado, R., & Sprinsky, H. (26 de Enero de 2011). *ENDOTELIO*. Obtenido de <https://goo.gl/SNhKty>
- Rodríguez, M., & Rodríguez, W. (2016). *PCR en tiempo real*. Recuperado el 31 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/ii3qLc>
- Roux, C. &. (2011). Activation and function of the MAPKAPKs. *Microbiology Molecular Biology*, 51-56.

- Rubio, M. C. (2016). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on vascular endothelial function in hypertensive patients after intensive periodontal treatment. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 60-67. Recuperado el 12 de Agosto de 2018, de <https://goo.gl/HtPV5c>
- Ruesga, E., & Saturno, G. (2011). *Cardiología*. México: El Manual Moderno.
- Shafique, S. (2012). *Polymerase Chain Reaction*. Lulu.
- Shanthi Mendis, K. T. (2008-09). World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *International Journal of Epidemiology*, 139-146. Recuperado el 04 de Febrero de 2018, de <https://academic.oup.com/ije/article/40/1/139/661047>
- Silverthorn, D. (2008). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. Madrir: Médica Panamericana. Recuperado el 17 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/94ZrBF>
- Silverthorn, D. (2009). *Fisiología humana: un enfoque integrado*. Buenos Aires: Médica Panamericana. Recuperado el 03 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/Sc6gBg>
- Siu, S. (2010). *Anatomía Cardiovascular*. Obtenido de <https://goo.gl/8DfAZ1>
- Souders, C., Bowers, S., & Baudino, T. (Diciembre de 2009). Cardiac Fibroblast: The Renaissance Cell. *National Institutes of Health*, 1164-1176. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.209809
- Tema 7.- SISTEMA CARDIOVASCULAR. (s.f.). Recuperado el 03 de Marzo de 2018, de <https://goo.gl/snQydQ>
- The Cardio Research Web Project. (05 de Mayo de 2018). *El corazón y el tejido cardíaco*. Obtenido de <https://goo.gl/qPvFjt>
- Tórtora, G., & Derrickson, B. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Wein, A. (2009). *Urología*. Buenos Aires: Médica Panamericana. Recuperado el 06 de Febrero de 2018, de <https://books.google.com.mx/books?id=-JpiUx1ekEC&pg=PA1161&dq=sistema+renina+angiotensina+aldosterona&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwil5bGHoo3ZAhVH3WMKHd4VAb8Q6AEINDAD#v=onepage&q&f=false>
- Zornoff, L., Paiva, S., & Minicucci, J. (2008). Infarto de Miocardio Experimental en Ratonos: Análisis del Modelo. *Sociedad Brasileira de Cardiologia*, 426-430. Recuperado el 25 de Abril de 2018, de <https://goo.gl/8KtgBe>

Zronoff, L., Paiva, S., Duarte, D., & Spadaro, J. (26 de febrero de 2008). Remodelación Ventricular Postinfarto de Miocardio: Conceptos e Implicaciones Clínicas. 134-143.