



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
CAMPO I**

**EFFECTO FARMACOLÓGICO DEL LOSARTÁN EN
UN MODELO DE HIPERTROFIA CARDIACA POR
ISOPROTERENOL**

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

PRESENTA:

ARMANDO CIRO PÉREZ COLÍN

ASESOR DE TESIS:

DR. RAÚL SAMPIERI CABRERA

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, a 11 de febrero de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Resumen.....	
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	2
2.1. Anatomía y fisiología del corazón.....	2
2.1.2. Cámaras cardiacas.....	2
2.1.3. Circulación pulmonar y sistémica.....	4
2.2. Sistema de conducción eléctrica.....	4
2.2.1. Evaluación del sistema de conducción.....	9
2.2.2. Electrocardiograma normal.....	11
2.3. Sistema renina angiotensina (sra).....	13
2.4. El ciclo cardiaco.....	21
2.4.1. Acople excitación-contracción.....	23
2.4.2. La difusión del impulso.....	26
2.4.3. Asas de retroalimentación.....	27
2.5. Sistema mecánico del corazón.....	29
2.6. Electrocardiograma como técnica de investigación.....	32
2.6.1. La señal electrocardiográfica y su procesamiento.....	32
2.6.2. El filtrado de la señal.....	33
2.6.3. Filtrado de baja frecuencia.....	34
2.6.4. Filtrado de alta frecuencia.....	34
2.6.5. Obtención de una morfología representativa para una derivación.....	35
2.7. Hipertrofia cardiaca.....	37

2.7.1. Definición.....	38
2.7.2. Tipos de hipertrofia.....	38
2.7.3. Fisiopatología.....	41
2.7.4. Evolución de la hipertrofia.....	42
2.8. Modelos de hipertrofia cardiaca.....	42
2.8.1. Isoproterenol.....	43
2.8.2. Mecanismo de acción.....	45
3. Hipótesis.....	46
4. Objetivos.....	46
5. Materiales y métodos.....	46
5.1 Modelo biológico.....	47
5.2 Grupos experimentales.....	47
6. Resultados.....	48
7. Análisis de resultados.....	48
8. Conclusiones.....	51
9. Perspectivas.....	51
10. Referencias.....	52

RESUMEN

El corazón puede incrementar su masa, es decir hipertrofiarse si se somete a cargas anormales de trabajo físico o por cardiopatías congénitas obstructivas, lo que genera una respuesta adaptativa, esto se puede presentar tanto en la niñez como en la etapa adulta y provocar la muerte. Día con día se diagnostican más casos de Hipertrofia Cardíaca (HC) en la infancia, y la prevalencia sigue siendo desconocida. Esto hace de la HC posnatal uno de los temas de salud de interés y se requiere, por tanto, profundizar en los mecanismos que la regulan. Durante la embriogénesis del corazón, tras el cierre de la comunicación interventricular, si se produce un incremento gradual en masa del miocardio durante la vida fetal y postnatal mientras disminuye la capacidad proliferativa, se produce HC patológica posnatal (Nicholson LJ, 1997).

El uso de fármacos, como el isoproterenol, conduce a una respuesta inotrópica, evitando la manipulación por cirugía del animal, se ha demostrado que su administración conduce a la HC en tiempos menores que en los modelos de inducción mecánica, pero sus efectos son más prolongados y aseguran que es el mejor modelo para realizar estudios de la HC. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue estudiar el papel del losartán sobre los eventos electrocardiográficos del isoproterenol en ratas Wistar a 6 h de su administración (Lodish et al., 2009).

Durante los últimos años se ha producido un importante avance en el conocimiento de las arritmias cardíacas. Frecuentemente, los mecanismos de las arritmias se deben a anomalías que van más allá de los tejidos y suceden en las células. Es esencial comprender la anatomía y la fisiología cardíaca, especialmente, la fisiología del sistema de conducción. También es importante, conocer los trastornos del ritmo, las diferentes etiologías y mecanismos arritmogénicos que explican y dirigen el manejo de este tipo de patologías por el equipo de profesionales de las Unidades de Arritmias.

Recientemente se ha estudiado la naturaleza multifactorial del desarrollo y de la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y los mecanismos subyacentes que se asocian con la cardiopatía hipertensiva. El presente estudio se llevó a cabo con el propósito de estudiar el papel del losartán sobre los efectos electrocardiográficos en ratas wistar, determinando el ritmo sinusal en un trazo electrocardiográfico de tres derivaciones; de igual manera se pretende estudiar el papel del isoproterenol en el sistema de conducción eléctrico del corazón y se evalúa el papel del losartán sobre los eventos electrocardiográficos de la exposición de 6 h al isoproterenol.

1. INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo embrionario, la progresión del ciclo celular está altamente acoplada a la acumulación de la masa celular (crecimiento celular), garantizando que el tamaño celular sea constante. En diversas condiciones fisiológicas y/o patológicas surgen estímulos, como el estiramiento del miocardio producido por aumento de la carga hemodinámica y/o la liberación de factores humorales circulantes o provenientes de las mismas células cardíacas (mecanismo autocrino y paracrino), que, a través de la activación de señales intracelulares, promueven el aumento del tamaño de los cardiomiocitos a expensas de la formación o agregado de sarcómeros. De esta manera, en muchas cardiopatías, el crecimiento del músculo cardíaco está desacoplado de la proliferación, de tal manera que los miocitos cardíacos crecen, ya sea en largo o en ancho, dando origen a lo que se conoce como hipertrofia cardíaca (HC), (Reiss et al., 1993, Kajtura et al., 1994 y Ahuja et al., 2007). A pesar de que los miocitos pierden, posiblemente, la capacidad de proliferar tempranamente luego del nacimiento por ser células altamente diferenciadas (Reiss et al., 1993 y Kajtura et al., 1995), son capaces aún de responder a estímulos que promuevan su crecimiento (Russel et al., 2000 y Sadoshima e Izumo 1997). Recientemente se ha estudiado la naturaleza multifactorial del desarrollo y de la reducción de la hipertrofia cardíaca y los mecanismos subyacentes que se asocian con esta. Diversos estudios epidemiológicos indican que la hipertrofia cardíaca es, por sí misma, un factor de riesgo independiente que incrementa la mortalidad. La hipertrofia cardíaca es consecuencia de un estímulo sostenido, sin la adaptación proporcional de sus constituyentes celulares, que se modifican en forma heterogénea. Existen alteraciones tanto en los miocitos como en otros componentes de la matriz intra o extracelular, modificando la relación autocrina y paracrina entre miocitos y fibroblastos del miocardio; y el desarrollo de la circulación coronaria no acompaña proporcionalmente al crecimiento de los miocitos (como sucede en la hipertrofia fisiológica), conduciendo, en situaciones de aumento de demanda metabólica, a una isquemia miocárdica relativa. La hipertrofia miocitaria, la fibrosis intersticial y la hipertrofia de la pared de las arterias intramiocárdicas son las tres principales lesiones de la cardiopatía hipertensiva. El corazón como órgano responsable directo de la perfusión adecuada de los tejidos mediante su función de bomba requiere un acortamiento apropiado de la fibra miocárdica y su rendimiento depende de tres factores: la precarga, la postcarga y la contractilidad. Por lo tanto, un corazón sano sin alteraciones del inotropismo, los dos grandes determinantes del incremento del trabajo cardíaco son las modificaciones de la precarga y postcarga.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN

El corazón es la bomba muscular que proporciona la energía necesaria para mover la sangre a través de los vasos sanguíneos (Tortora, 2006). Tiene aproximadamente el mismo tamaño que el puño, pero no la misma forma. Mide aproximadamente de 12 cm de largo, 9 cm de ancho y 6 cm de espesor. Tiene un peso promedio de 250 g y 300 g en mujeres y hombres adultos respectivamente (Torosa, Avelina. 2000).

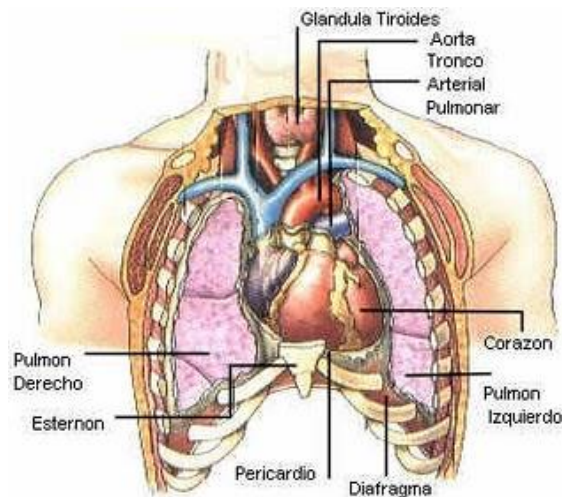


Figura No. 1 **Localización del corazón.** El corazón se localiza en el mediastino, descansa sobre el diafragma y dos terceras partes se encuentran a la izquierda de la línea media del cuerpo. Tomado de Fisiología y Anatomía Quirúrgica, Dr. Miguel Noguera. <https://n9.cl/496ec>

2.1.2. CÁMARAS CARDIACAS

El corazón se divide en cuatro cámaras. Las dos cámaras superiores se llaman aurículas o atrios y las dos cámaras inferiores se llaman ventrículos. Cada una de ellas se llena con sangre en un momento determinado. En la cara anterior de cada aurícula hay una estructura semejante a una bolsa, llamada orejuela. Ellas aumentan levemente la capacidad de las aurículas, permitiendo recibir un volumen de sangre mayor (Bustos, Jorge 1999). En la superficie se pueden observar el surco coronario (rodea casi todo el corazón) y los surcos interventricular anterior y posterior que marcan las divisiones entre los ventrículos derecho e izquierdo (Ausma J, 2003).

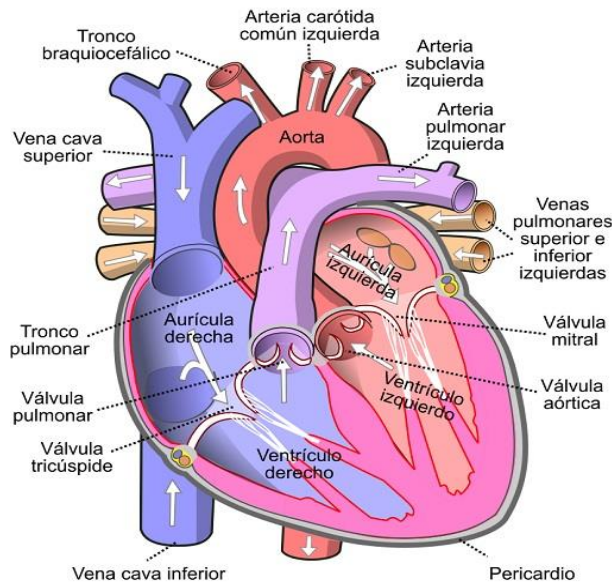


Figura No. 2 **Esquema de las partes del corazón.**
 En la imagen se muestran las partes principales que conforman al corazón.
 Tomado del blog cuarto cardal. <https://partesdelcorazon.top/>

La aurícula o atrio derecho recibe sangre de la vena cava superior, la vena cava inferior y el seno coronario. La pared posterior es lisa mientras que la pared anterior es trabeculada debido a la presencia de los músculos pectíneos, que también se observan en la orejuela derecha. Entre ambas aurículas se encuentra un tabique delgado llamado septum o tabique interauricular (Braunwald E 1974).

La sangre pasa de la aurícula derecha al ventrículo derecho a través de una válvula que se llama tricúspide. Esta válvula, al igual que las otras que se mencionarán más adelante, está compuesta de tejido conectivo denso cubierto por endocardio (Ausma J, 2003).

El ventrículo derecho forma la mayor parte de la cara anterior del corazón. Internamente contiene una serie de relieves formados por haces de fibras musculares cardiacas llamados trabéculas carnosas (Ausma J, 2003).

La válvula tricúspide se conecta a unas estructuras llamadas cuerdas tendinosas que a su vez se conectan con los músculos papilares. Los ventrículos derecho e izquierdo están separados por el septum o tabique interventricular.

La sangre pasa desde el ventrículo derecho al tronco pulmonar por medio de la válvula pulmonar. Su destino final son los pulmones, donde la sangre será oxigenada para luego dirigirse a la aurícula izquierda por medio de las venas pulmonares (Torosa, Avelina. 2000).

La aurícula o atrio izquierdo forma la mayor parte de la base del corazón. A diferencia de la aurícula derecha, esta contiene músculos pectíneos solamente en la orejuela. La sangre pasa al ventrículo izquierdo por medio de la válvula mitral o bicúspide (Bustos, Jorge 1999).

Cuando la sangre sale del ventrículo izquierdo, pasa por la válvula aórtica hacia la aorta ascendente. Desde esta arteria sale la irrigación para todo el cuerpo, incluyendo las arterias coronarias que irrigan al corazón (Opie LH, 1998).

Las válvulas tricúspide y mitral reciben el nombre de válvulas atrioventriculares o auricoventriculares (AV). Las válvulas pulmonar y aórtica reciben el nombre de válvulas semilunares (Massie B, 2010).

La pared muscular del ventrículo izquierdo es considerablemente más gruesa que la del derecho porque debe realizar un trabajo más intenso: bombear sangre a sectores más distantes como la cabeza y los miembros inferiores (Braunwald E 1974).

2.1.3. CIRCULACIÓN PULMONAR Y SISTÉMICA

El corazón bombea sangre dentro de dos circuitos cerrados: la circulación sistémica o general y la circulación pulmonar. El lado izquierdo del corazón es la bomba de la circulación sistémica, recibe sangre rica en oxígeno desde los pulmones y la eyecta hacia la aorta (Massie B, 2010). Todos los órganos reciben la sangre que pasa por esa arteria exceptuando los pulmones, que reciben la sangre de la circulación pulmonar (Zak R, 1998).

El lado derecho del corazón es la bomba de la circulación pulmonar, que recibe la sangre pobre en oxígeno que proviene de los órganos y la envía a los pulmones para que libere el dióxido de carbono y se cargue nuevamente con oxígeno (Levy D, 1990).

2.2. SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA

El corazón tiene una red de fibras musculares cardiacas especializadas llamadas fibras automáticas. Ellas se encargan de realizar la actividad eléctrica intrínseca y rítmica que permite al corazón latir. Estas fibras generan potenciales de acción en forma repetitiva y éstas a su vez disparan las contracciones cardiacas (Koren MJ, 2003). En general se dice que tienen dos funciones importantes:

Actúan como marcapasos determinando el ritmo de la excitación eléctrica, forman el sistema de conducción para que cada excitación progrese a través del corazón.

Los potenciales de acción cardiacos se propagan a lo largo del Sistema de Conducción de la siguiente manera:

1. Comienzan en el nodo sinoauricular o sinoatrial (SA), localizado en la aurícula derecha justo debajo del orificio de desembocadura de la vena cava superior.
2. Se propaga a través de ambas aurículas a través de las uniones en hendidura de los discos intercalares. Utilizan las vías internodales anterior, media y posterior.
3. Gracias a este potencial de acción, ambas aurículas se contraen.

Hasta este momento han transcurrido 0.03 segundos (Homcy CJ, 2005).

4. El potencial de acción llega al nodo auriculoventricular, localizado en el tabique interauricular.

El impulso se retrasa 0.09 segundos para asegurar que los ventrículos se llenan completamente.

5. Se propaga a través del Haz de His o Fascículo Auriculo Ventricular que se encuentra en el tabique interventricular. Tiene dos ramas, una derecha y una izquierda para cada uno de los ventrículos. Esta parte del proceso tarda 0.04 segundos.

Hasta esta fase han transcurrido 0.16 segundos.

6. Luego de propagarse a lo largo del Haz de His (ambas ramas), los potenciales de acción llegan a las fibras de Purkinje, provocando la contracción de los ventrículos (Massie B, 2010).

Como se puede observar, el nodo sinoauricular es el marcapaso principal del corazón. Las fibras de este nodo inician un potencial de acción cada 0.6 segundos (100 veces por minuto) y aunque el Sistema Nervioso Autónomo y ciertas hormonas pueden modificar la frecuencia y la fuerza de cada latido, el ritmo sigue siendo mantenido por el nodo sinoauricular (Opie LH, 1998).

El nodo auriculoventricular también posee potencial ritmogénico, por lo que también puede actuar como marcapaso si hay fallas en el nodo sinoauricular. El Haz de His

posee la misma característica, por lo cual también podría asumir esa labor si fuera necesario (Homcy CJ, 2005).

Hemos analizado la forma en que las fibras musculares del corazón responden a los estímulos eléctricos, ahora es momento de comprender como se generan estos impulsos, para ello es necesario estudiar el sistema de conducción eléctrica del corazón, que podría describirse como la interconexión de células especializadas en generar impulsos eléctricos que se disponen de manera estratégica y siguiendo un orden preestablecido para lograr una contracción armónica de todas las cavidades cardiacas (Gelpi RJ, 2000).

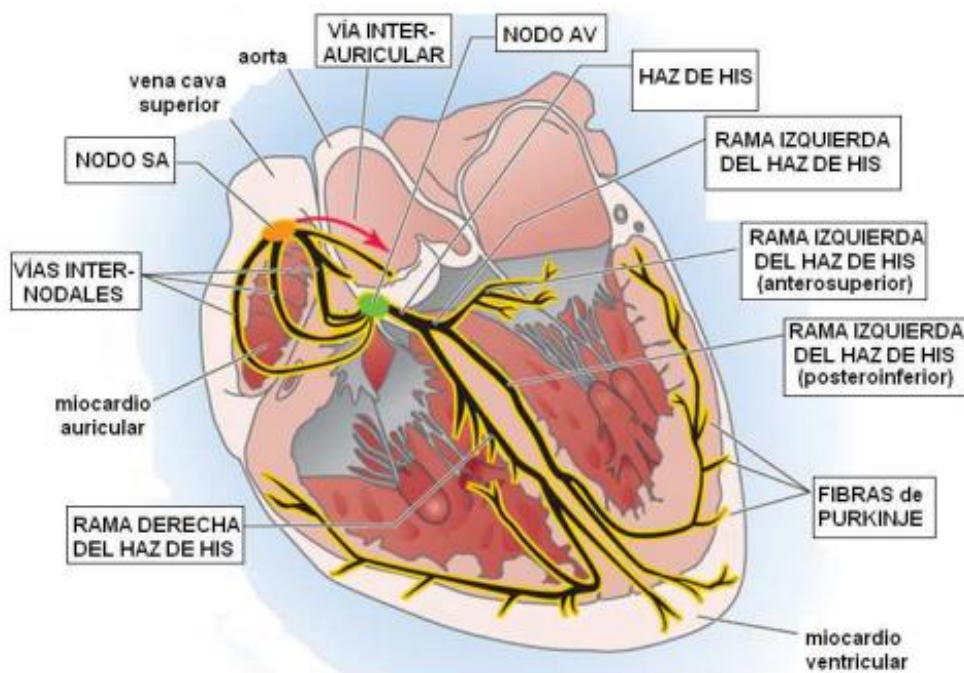


Figura No. 3 **Sistema de conducción eléctrico del corazón.**

Esquematación del sistema de conducción del corazón; en palabras simples, el corazón es una bomba de tejido muscular. La acción de bombeo del corazón proviene de un sistema de conducción eléctrica que coordina la contracción de las cavidades del corazón.

Tomado de: Stanford children's health. <https://n9.cl/d034>

El nodo sinoauricular (SA), también conocido como nodo sinoatrial o de Keith y Flack, localizado cerca de la desembocadura de la vena cava superior y a menos de 1 mm de profundidad respecto al epicardio, recibe aporte sanguíneo en un 55-60% de la arteria circunfleja derecha y un 40-45% por la izquierda. El nodo SA es conocido como el marcapasos fisiológico del corazón, ya que genera los potenciales de acción que despolarizan a todo el miocardio y cada uno de estos pulsos se traduce como un latido cardiaco (Bertolasi CA, 2002).

Las células que componen el nodo SA son capaces de generar sus propios potenciales de acción, uno de los fenómenos que explican esto es que poseen un potencial de reposo de -55 milivoltios, lo cual es significativamente menor que el del músculo cardíaco, sumado a esto, existen en ellas canales de sodio que siempre se encuentran abiertos permitiendo que el voltaje interior de la célula aumente progresivamente y al llegar a los 40 mV se alcanza el estímulo umbral y se inicia la despolarización (Astorri E, 2007).

En contraste con el músculo cardíaco no se observan algunos fenómenos eléctricos, por ello solo encontramos las fases 0, 3 y 4 que corresponden a la despolarización, repolarización e hiperpolarización (Gelpi RJ, 2000). El impulso eléctrico se difunde por las aurículas que como ya mencionamos es un sincitio. En textos clásicos de fisiología se mencionan tres vías internodales, que conectan el nodo SA con el nodo auriculoventricular (AV), y que tienen como función el llevar el impulso de una manera rápida a este último (Astorri E, 2007).

La primera es la vía anterior o de Bachmann que se inicia en la zona anterior del nodo SA rodeando la vena cava superior y se divide a nivel de la pared anterior de la aurícula derecha en dos haces, el primero va hacia la aurícula izquierda y el segundo al nodo AV (Linzbach AJ, 2003). La vía media o de Wenckebach se inicia en el borde posterior del nodo SA, por detrás de la vena cava superior, corre por la pared posterior del tabique interauricular y finaliza en el nodo AV, por último, la vía intermodal posterior o de Thorel se inicia en el borde posterior del nodo SA y finaliza en el borde posterior del nodo AV (Simone G, 2005).

La transmisión del impulso eléctrico tarda en llegar al nodo auriculoventricular entre 0.03 y 0.04 segundos. El nodo auriculoventricular (AV) o de Aschoff-Tawara, es una estructura superficial que descansa justo debajo del endocardio de la aurícula derecha y directamente arriba de la inserción septal de la válvula tricúspide. Su función es retrasar el impulso eléctrico aproximadamente 0.09 segundos, para permitir que las aurículas se contraigan mientras los ventrículos se encuentran relajados (Bertolasi CA, 2002).

El impulso corre a partir de aquí por un haz penetrante del nodo AV, generando otro retraso de aproximadamente 0.04 segundos. El retraso en el impulso dado por estas células se explica por un número disminuido de uniones de separación (Simone G, 2005).

El haz penetrante del nodo AV se divide en dos ramas o fascículos (izquierda y derecha) conocidas como haz de His, la rama izquierda se divide a su vez en una rama anterior y una posterior (Devereaux R, 2008).

Los fascículos del haz de His se encuentran rodeados de una vaina fibrosa que no permite que el impulso llegue a las células miocárdicas hasta que se ramifican y se subdividen propagándose por el subendocardio de manera radial, del centro hacia afuera hasta llegar al epicardio (Simone G, 2005).

La integridad del sistema de conducción eléctrica garantiza una distribución uniforme pero que no ocurre al mismo tiempo en toda la masa muscular cardíaca, cabe mencionar que el conocimiento pleno del mismo es necesario para comprender de manera amplia el electrocardiograma, ya que este es el registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón (Linzbach AJ, 2003).

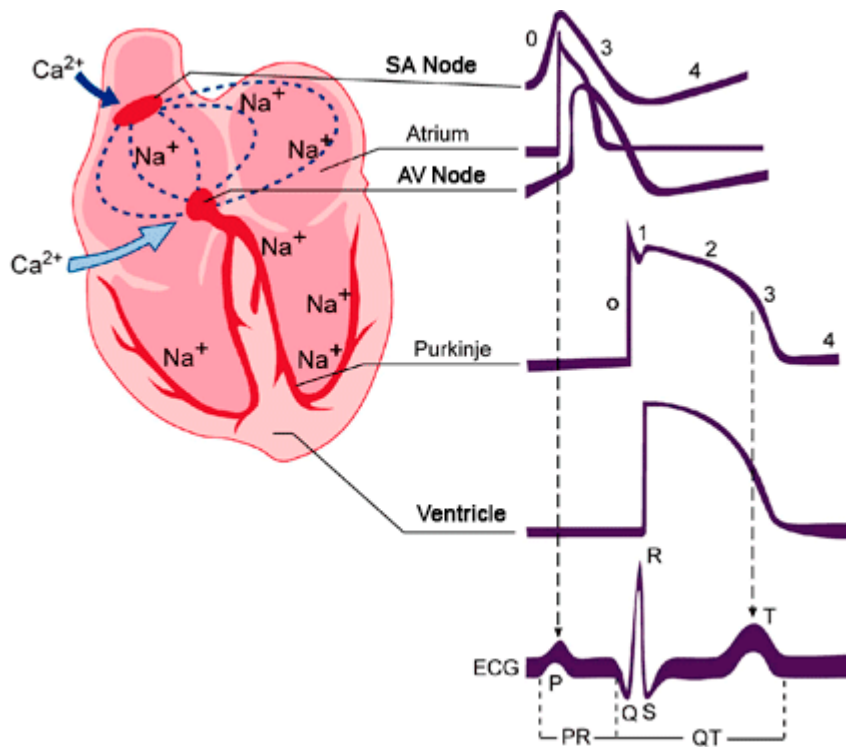


Figura No. 4 **Potenciales de acción de las células cardíacas.**

Representación esquemática de los potenciales de acción registrados en diversos tejidos cardíacos según la secuencia de activación y su correlación con el electrocardiograma de superficie. También se muestran los tejidos que generan PA Ca^{2+} -dependientes (nódulos SA y AV) y Na^{+} -dependientes (aurículas, ventrículos y sistema His-Purkinje). SA: nódulo senoauricular. A-V: nódulo aurículo ventricular.

Tomado de Universidad Autónoma de Tamaulipas: Electrocardiografía. <https://n9.cl/up4j>

2.2.1 EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN

El electrocardiograma

Cuando un impulso eléctrico atraviesa el corazón, difunde hacia los tejidos que lo rodean y una pequeña parte llega hasta la superficie corporal. Si se coloca electrodos sobre la superficie del cuerpo pueden registrarse los potenciales eléctricos generados en el corazón. El registro eléctrico del corazón se denomina electrocardiograma (Devereaux R, 2001).

De esta manera llegamos a la conclusión de que el electrocardiograma, es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón. Existen dos formas de registro electrocardiográfico: el registro de superficie y el registro intracavitario (Devereaux R, 2008).

Las diferentes derivaciones electrocardiográficas se obtienen colocando los electrodos en diferentes sitios del cuerpo. La forma de disponer los electrodos para construir las derivaciones son disposiciones estandarizadas internacionalmente, de modo de hacer comparables los resultados (Koren MJ, 2003).

1) Derivaciones de miembros: las derivaciones de miembro exploran el plano frontal de la actividad eléctrica del corazón. (planos frontales).

1.a) Bipolares: utilizan un par de electrodos activos, de modo que lo que miden son diferencias de potencial eléctrico entre dos puntos.

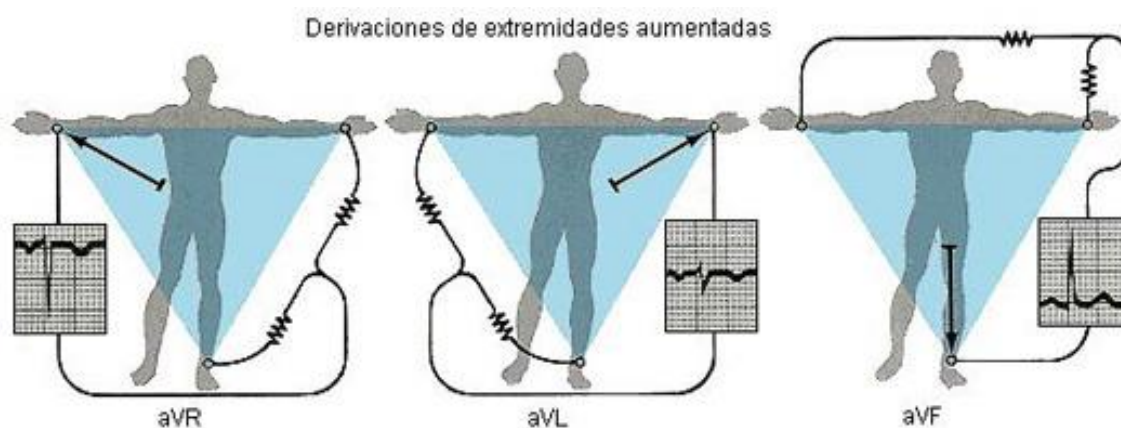


Figura No. 5 **Derivaciones de extremidades aumentadas.**

Estas derivaciones son unipolares, registran las variaciones eléctricas de potencial en un punto (brazo derecho, brazo izquierdo o pierna izquierda) respecto a otro punto en que la actividad eléctrica durante la contracción cardiaca no varía significativamente.

Tomado de Electrocardiografía.es. <https://goo.gl/images/ofhavu>

Las tres derivaciones bipolares de miembros así constituidas configuran un triángulo equilátero denominado Einthoven (Devereaux R, 2001).

1.b) Unipolares: utilizan un electrodo positivo explorador y lo comparan con el cero, de modo que lo que miden son potenciales absolutos. Se utiliza la nomenclatura aVR, aVL, aVF, en donde la “a” significa aumentada, ya que un detalle de técnica logro aumentar la magnitud de los potenciales absolutos (Ganau A, 2012).

2) Derivaciones precordiales: estas derivaciones exploran el plano horizontal, son derivaciones unipolares y se construyen colocando los electrodos exploradores de la siguiente manera (planos horizontales):

> V1: 4^o espacio intercostal, línea paraesternal derecha.

> V2: 4^o espacio intercostal, línea paraesternal izquierda.

> V3: a mitad de camino entre V2 y V4.

> V4: 5^o espacio intercostal, línea hemiclavicular izquierda.

> V5: 5^o espacio intercostal, línea axilar anterior izquierda.

> V6: 5^o espacio intercostal, línea axilar media izquierda.

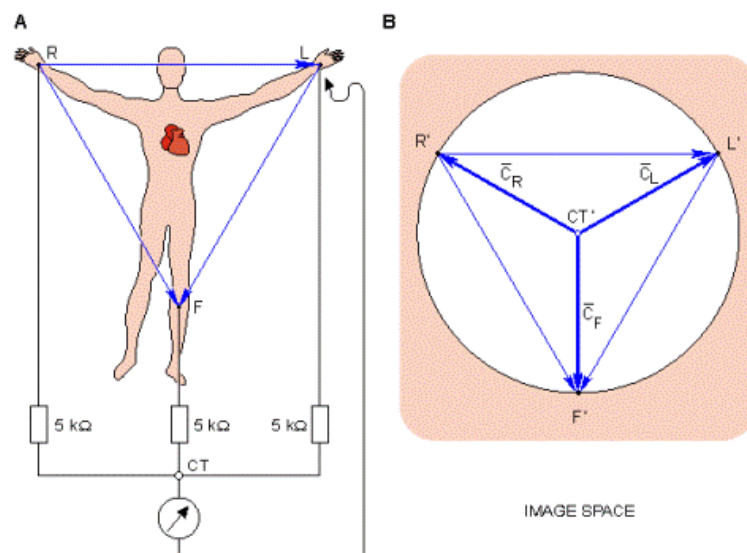


Figura No. 6 **Triángulo de Einthoven.** El triángulo de Einthoven establece que el brazo derecho (RA) presenta una polaridad negativa debido a que la base del corazón se proyecta sobre él. El brazo izquierdo (LA) recibe potenciales muy poderosos de la pared lateral del ventrículo izquierdo, que se aproximan a dicho miembro y originan su electropositividad; así mismo, la pierna izquierda (LL) recibe los potenciales de la cara diafragmática del corazón, formada por las paredes de ambos ventrículos, a lo que debe, por las mismas razones que el brazo izquierdo, su positividad.

Tomado de: Portafolio de evidencias, fisiología básica UAS. <https://n9.cl/su7x>

En caso de ser necesario, se pueden disponer las derivaciones precordiales no standard, que se construyen de la siguiente manera:

- V7: 5º espacio intercostal, línea axilar posterior izquierda.
- V8: 5º espacio intercostal, infraescapular izquierdo.
- V3R: a mitad de camino entre V1 y V4R.
- V4R: 5º espacio intercostal, línea hemiclavicular derecha.
- V5R: 5º espacio intercostal, línea axilar anterior derecha.
- V6R: 5º espacio intercostal, línea axilar media derecha.

Debemos aclarar que las derivaciones V3R, V4R, VR5, VR6 son para ver más específicamente el lado derecho del corazón.

2.2.2. EL ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL

En el registro gráfico del corazón nosotros vamos a encontrar ondas; segmentos que son porciones de líneas isoeletricas; y también tenemos intervalos que son el conjunto de segmento y onda (Koren MJ, 2003).

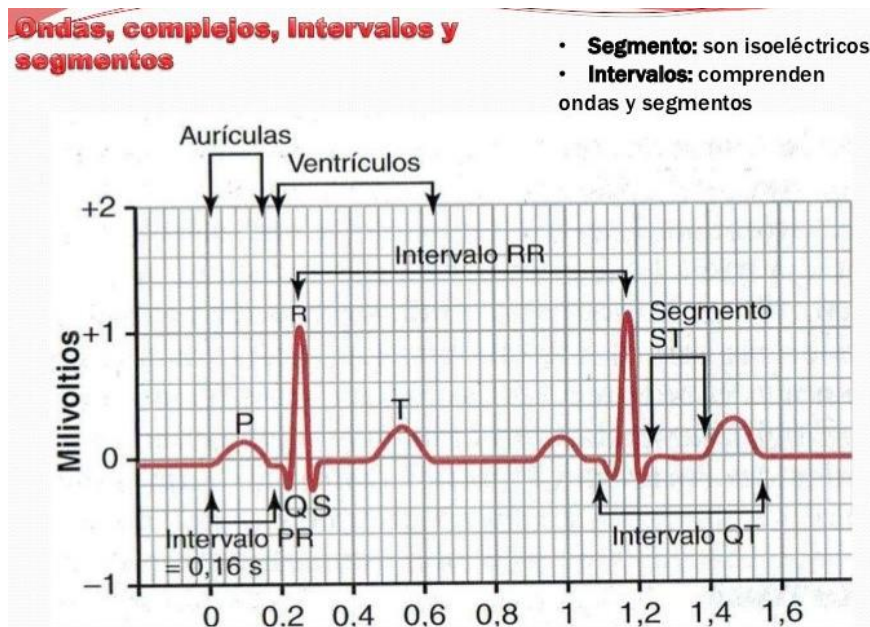


Figura No. 7 **Electrocardiograma normal.** En la imagen se aprecian todas y cada una de las partes que conforman al ECG. Tomado de: Portafolio de evidencias, fisiología básica UAS.

<https://goo.gl/images/TMDpF6>

La onda P: representa la despolarización de las aurículas, duración: hasta 0.09 s. en niños, hasta 0.11 s. en adultos, amplitud: hasta 0,24 mV, morfología: redondeada, muesca no mayor 0,02 s.

Segmento PR: porción de línea isoeleétrica comprendida entre el final de la onda P y el comienzo del complejo QRS.

Intervalo PR: se extiende desde el comienzo de la onda P hasta el comienzo del QRS. Representa el tiempo que tarda el impulso eléctrico desde que comienza a despolarizarse las aurículas hasta que llega a los ventrículos (Ganau A, 2012).

En el intervalo PR están comprendidos tres tiempos: tiempo de conducción intra auricular; retardo del impulso en el nodo AV; tiempo de conducción en el sistema His-Purkinje (Roman M, 2008).

Complejo QRS: representa la despolarización ventricular, duración: hasta 0,09 s.

Onda Q: es la primera onda negativa del complejo.

Onda R: es la primera onda positiva del complejo.

Onda S: es la onda negativa que le sigue a la onda R.

Segmento ST: porción de línea isoeleétrica, comprendida entre el final de la onda S y el comienzo de la onda T. Forma parte de la repolarización ventricular.

El punto de unión entre la onda S y el segmento ST se llama punto J.

Onda T: junto al segmento ST, representa la repolarización ventricular. Morfología a simétrica, con rampa de ascenso lenta y rampa de descenso rápida.

Intervalo QT: se extiende desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T. Representa la totalidad de la actividad eléctrica ventricular (despolarización y repolarización).

En caso de que los complejos (onda P, QRS, onda T, etc.) sean muy grandes ahí se cambia a 1/2 (medio) Standard, reduciendo el valor de 5 (cinco) cuadraditos chicos o 1 cuadrado grande es = 1 mv (Roman M, 2008).

También podemos usar un Standard de 1,5 y se reemplaza 3 cuadraditos chicos es = 1 mv.

2.3. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA (SRA)

Síntesis inicial

La renina es una enzima liberada por el riñón que actúa sobre su sustrato; el angiotensinógeno de origen hepático libera angiotensina I, un decapeptido inactivo (Baker KM, 2006).

- La enzima de conversión de angiotensina (ECA) básicamente, a nivel epitelial pulmonar, hidroliza la angiotensina I y libera el octapéptido angiotensina II, poderoso agente vasoconstrictor que interviene en la homeostasis cardiovascular y renal (Mc Cullag, 2005).
- La inhibición de la ECA bloquea la formación de angiotensina II y potencia la actividad de la bradiquinina, que tiene efectos opuestos a nivel renal y cardiovascular (Mc Cullag, 2005).
- La angiotensina II, actuando sobre sus receptores AT1, genera efecto vasoconstrictor directo, aumenta la descarga simpática, produce retención de agua y sodio y liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal (Mc Cullag, 2005).

El SRA es un complejo sistema enzimático que lleva finalmente a la generación de Ang II y otros polipéptidos de gran importancia fisiológica y fisiopatológica en la homeostasis de la presión arterial y del metabolismo del agua y del sodio y con significativa participación en las enfermedades cardíacas, cerebrales y renovasculares (Covell JW, 2002).

La renina, 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 (Opie LH, 1998).

La renina libera de este el decapeptido amino terminal casi inactivo: la Ang I; sobre este compuesto actúa otra enzima, una dipeptidil carboxipeptidasa, básicamente de origen endotelial que, dada su función, se ha denominado ECA, capaz de hidrolizar los dos aminoácidos del extremo carboxiterminal del decapeptido y dar origen al principio activo de todo el sistema: el octapéptido Ang II (Baker KM, 2006).

La ECA es muy inespecífica e interviene en el metabolismo de otros polipéptidos, como la bradiquinina, inactivándolos. Por consiguiente, la inhibición de la ECA es responsable de varios efectos fisiológicos de gran importancia (Opie LH, 1998). La vida media del octapéptido activo es muy breve ya que es rápidamente degradado a péptidos de menor peso molecular por distintas enzimas genéricamente denominadas angiotensinasas (Massie B, 2010).

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 (Chapter 23,1998). La renina se encuentra en gránulos citoplasmáticos en las células epitelioideas de la pared arteriolar preglomerular, formando parte del llamado aparato yuxtaglomerular del riñón. Su principal característica es que el citoplasma presenta gránulos secretorios (célula secretora) y miofilamentos (célula muscular lisa) (Ricci R,2004).

El paso inicial para la síntesis de renina renal es la formación de preprorenina por el RNA 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 (Chapter 23,1998). Los gránulos que contienen renina a membrana celular y liberan la enzima por exocitosis al lumen vascular o al intersticio renal. La prorenina, o renina inactiva, también es liberada a la circulación. No se conoce el rol fisiológico de la prorenina plasmática cuya concentración, en condiciones basales, es entre 2 y 10 veces mayor que la renina circulante (Covell JW, 2002).

Se ha postulado la presencia de receptores de prorenina que podrían activarla en la superficie celular, ligarla e internalizarla para su inactivación o internalizarla y activarla para actuar como un SRA local. La secreción de renina está condicionada por muchas variables que actúan a través de varios mecanismos y fijan su concentración plasmática (Ricci R,2004).

En general, está controlada por el barorreceptor renal, la mácula densa, las terminaciones nerviosas renales y los factores humorales. El primero es, probablemente, el de mayor poder. Está situado en la arteriola aferente y estimula la liberación de renina cuando cae la presión de perfusión renal, y viceversa (Shroff SG, 2011).

La estimulación crónica del barorreceptor renal contribuye a la fase hiperreninémica de la hipertensión renovascular que puede llevar a un aumento permanente de la liberación y de la síntesis de la enzima. La mácula densa está formada por un grupo de células modificadas del túbulo distal del nefrón, ubicadas en la parte distal del asa de Henle y adyacentes a las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente (Shroff SG, 2011).

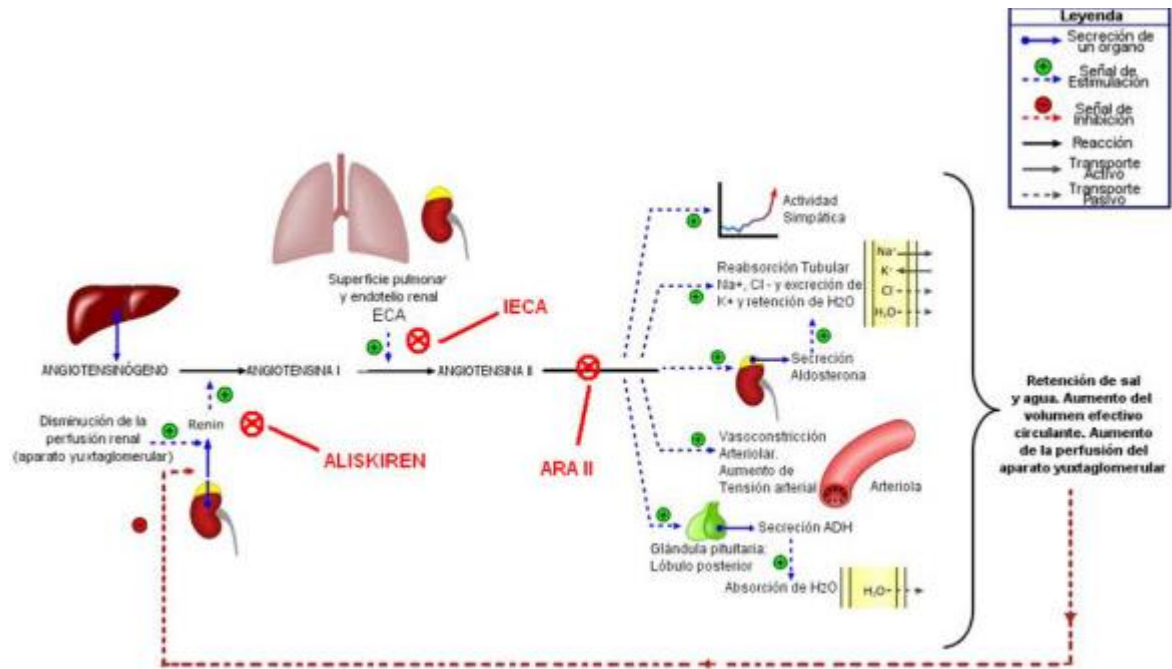


Figura No. 8 **Sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

Ilustración de la información del SRAA.

Tomado de: Stanford children's health.

<https://goo.gl/images/iVck5y>

El triángulo delimitado por las arteriolas aferente y eferente, la mácula densa y el retículo conjuntivo constituye el llamado aparato yuxtaglomerular. Las células de la mácula densa serían capaces de detectar cambios en la concentración de cloruro de sodio que llega al túbulo distal, generando una señal capaz de activar o inhibir la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular (Opie LH, 1998).

El mecanismo de la mácula densa sería un sistema de adaptación crónica, más que un mediador de ajuste agudo (Ricci R, 2004). Las células yuxtaglomerulares se encuentran ampliamente inervadas por nervios simpáticos. La estimulación de estos produce un aumento de la liberación de renina a través de un mecanismo β 1-adrenérgico. La secreción de renina mediada por los nervios renales constituye un sistema de respuesta aguda a cambios posturales, pérdida de volumen, etc (Olivetti G, 2000).

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 β 1-adrenérgicos y las prostaglandinas vasodilatadoras (Shannon R, 2008). El segundo mensajero intracelular primordial en el mecanismo de liberación de renina es el nucleótido cíclico AMPc, que sería el mediador de los agonistas mencionados por la activación de adenilciclasa en la célula yuxtglomerular (Shroff SG, 2011).

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. La despolarización de las células yuxtglomerulares permite la entrada de calcio e inhibe la secreción de renina. Los factores humorales inhibitorios incluyen la Ang II, los agonistas adrenérgicos, la endotelina, los agonistas A1 de adenosina, el tromboxano, etc (Shannon R, 2008).

El nucleótido cíclico GMPc podría actuar como segundo mensajero del efecto inhibitorio, dado que los factores que estimulan la guanilato ciclasa como el factor natriurético atrial y el óxido nítrico, inhiben la liberación de renina (Vatner SF, 1997).

El angiotensinógeno es el único precursor proteico conocido de los péptidos de la familia de las angiotensinas (Olivetti G, 2000). El angiotensinógeno es una glicoproteína de peso molecular aproximado a 62.000 Da. Existe un precursor del sustrato: el pre-pro-angiotensinógeno procesado y glucosilado de tal forma que resulta dependiente de la especie y del tejido estudiado (Shroff SG, 2011).

La Ang I está ubicada en el terminal amino del sustrato. El componente plasmático se genera en los hepatocitos, mientras que puede ser también sintetizado en el SNC, corazón, tejido vascular, riñón y adipocitos (componente tisular). La concentración de la enzima como la del angiotensinógeno determina la actividad fisiológica del sistema (Vatner SF, 1997).

En este sentido, en ratones genéticamente condicionados, para expresar de 0 a 4 copias del gen que codifica al angiotensinógeno, la presión arterial es directamente proporcional a la concentración de la prohormona en plasma. Varias enzimas tisulares pueden hidrolizar al angiotensinógeno para generar angiotensina a nivel local (Buja LM, 2010). La catepsina G y la quimasa liberan Ang I, mientras que la tonina forma directamente Ang II. El hepatocito sintetiza y secreta el angiotensinógeno sin generar depósitos de este.

La vida media de la prohormona en el plasma es prolongada, hasta 16 horas. Los niveles plasmáticos son el resultado de la regulación transcripcional y de la vida media tanto del RNA mensajero celular como de la proteína en el plasma (Nguyen ND,2009).

La concentración plasmática de angiotensinógeno está regulada por factores humorales. Recientemente se ha postulado que la regulación hormonal se efectúa por control transcripcional a través de la acción de un promotor inducible por varias hormonas, localizado en el DNA nuclear más allá del sitio de iniciación de la transcripción (Shannon R, 2008).

La hormona glucocorticoide de la corteza suprarrenal adrenocorticotropa (ACTH) aumenta su nivel plasmático, aparentemente, por acción directa sobre el hígado, mientras que la hipofisectomía, la adrenalectomía o la enucleación adrenal provocan una dramática caída de la prohormona. Asimismo, los estrógenos, las hormonas tiroideas y la angiotensina II incrementan su concentración (Buja LM, 2010).

La Ang II tiene un efecto de retroalimentación positiva por medio del receptor AT1. Esta secuencia regulatoria específica del DNA perteneciente al gen de angiotensinógeno presenta sitios de fijación para distintos factores capaces de inducir la transcripción y estabilizar el RNA mensajero resultante (Nguyen ND,2009).

Se ha estudiado la participación de la concentración del angiotensinógeno en la velocidad de la reacción enzimática. La determinación del Km del sistema enzimático demostró ser igual o menor que la concentración de la prohormona en plasma, por consiguiente, insuficiente para producir la máxima velocidad de la reacción (Suleymanian MA, 2003).

Las variaciones del nivel de angiotensinógeno intervienen en la regulación de la actividad del sistema enzimático y, por lo tanto, en la regulación de la presión arterial (Baumgarten CM, 2011).

La enzima convertidora de angiotensina transforma al decapeptido inactivo Ang I en el octapéptido activo Ang II por hidrólisis del dipéptido carboxiterminal histidil-leucina. Se trata de una dipeptidil carboxipeptidasa que no es específica para la Ang I, ya que hidroliza una variedad de otros polipéptidos, incluyendo la bradiquinina, encefalinas y sustancia P (Centrella M, 2002).

La ECA es mejor quininasa que angiotensinasa o encefalinasa debido al valor muy reducido de su Km al hidrolizar la bradiquinina. La ECA intervendría en la homeostasis circulatoria general y sectorial al potenciar un poderoso sistema vasoconstrictor e inhibir un potente sistema vasodilatador (Suleymanian MA, 2003).

Los inhibidores de la ECA interfieren con las dos reacciones enzimáticas, aumentan la vida media de la bradiquinina e impiden la formación de la Ang II. La mayor parte de la ECA se encuentra insertada en la membrana celular (Centrella M, 2005).

La hidrólisis proteolítica resulta en la liberación de la enzima; este hecho sucede normalmente y la ECA puede ser detectada en muchos fluidos corporales. En la pared vascular se la encuentra en la membrana de las células endoteliales, donde hidroliza los péptidos circulantes, como Ang I y bradiginina (Baumgarten CM, 2011). Los vasos del pulmón, cerebro y retina son ricos en ECA. El riñón contiene también una concentración elevada de ECA (Centrella M, 2005).

La cascada enzimática tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis hidrosalina a través de la formación de angiotensina (Vatner SF, 1997). Las acciones rápidas de la Ang II constituyen la respuesta inmediata, cuyo objetivo es mantener la homeostasis circulatoria cuando se encuentra amenazada por una disminución del volumen intravascular. Los efectos agudos son los siguientes:

- a) Vasoconstricción para disminuir la capacidad del sector arterial.
- b) Aumento de la secreción de aldosterona para promover la retención de sodio.
- c) Efecto dipsógeno y liberación de vasopresina para conservar los fluidos.
- d) Mayor fuerza de contracción miocárdica para aumentar el volumen minuto.
- e) Potenciación de los efectos simpáticos para incrementar la acción vasoconstrictora e inotrópica de la angiotensina.

En términos generales, la Ang II aumenta la resistencia periférica por su efecto constrictor directo y extremadamente potente sobre el músculo liso vascular. Simultáneamente, a través de la homeostasis hidrosalina modula el volumen plasmático y el volumen minuto al actuar sobre la segunda variable, que regula la presión arterial. Por otra parte, además de su efecto presor directo sobre el músculo

liso vascular, un efecto presor indirecto, a través del sistema nervioso central SNC) (Centrella M, 2002).

La activación de receptores centrales de Ang II produce un aumento de la actividad simpática periférica y liberación de la hormona antidiurética (ADH). La Ang II, administrada en dosis no presoras por períodos prolongados, tiene efectos tróficos (Centrella M, 2005). Entre estos se encuentran la hiperplasia del músculo liso vascular, hipertrofia del miocardio, aumento de la matriz extracelular y mayor respuesta contráctil vascular a dosis mínimas de agentes vasoconstrictores (Sigel AV, 2000).

Todos estos efectos constituirían una lenta remodelación estructural del sistema cardiovascular para contrarrestar la disminución prolongada del volumen intravascular. Dado que esta última condición no es habitual en el hombre, los efectos tróficos de la Ang II terminan siendo más patogénicos que protectores (Gelpi RJ, 2002).

La Ang II, como otras hormonas peptídicas, actúa sobre receptores ubicados en la membrana celular. Básicamente, se han descrito dos tipos principales de receptores de Ang II: AT1 y AT2. La mayoría de las acciones del polipéptido se ejercen a través de los receptores AT1 (Sigel AV, 2000). Los receptores AT1 pertenecen a la familia de los receptores de hormonas peptídicas con siete regiones intramembrana, ligados a una proteína G (Shroff SG, 2011).

En todos los órganos en que se ha estudiado, la ocupación de los receptores por la Ang II activa la fosfolipasa C, que induce la hidrólisis de un éster del fosfatidilinositol y libera inositol trifosfato y diacil glicerol. Estos segundos mensajeros aumentan la concentración de calcio intracelular y activan la proteína cinasa C. Los principales efectos son la contracción del músculo liso vascular y la liberación de aldosterona (Gelpi RJ, 2002).

Estimula también la fosfolipasa A2, que genera la cascada de las prostaglandinas y eicosanoides. La autofosforilación de los receptores AT1, que tienen capacidad intrínseca de tirosina cinasa similar a los receptores de insulina, aumenta su actividad (Vatner SF, 2005).

Los receptores AT2 son más prevalentes en el feto que en la adultez. Se ha aislado un cDNA que codifica el receptor AT2. Este receptor tiene una estructura similar al AT1 con siete regiones transmembrana. El receptor AT2 tiene muy baja afinidad por los antagonistas AT1, como el losartán, pero mucha afinidad por otros antagonistas no peptídicos, como el PD123319 y el PD123177 (Gelpi RJ, 2002).

Se ha postulado que estos receptores estarían vinculados al crecimiento y a la remodelación de los órganos. En este sentido, los receptores AT2 antagonizarían los efectos que la Ang II ejerce a través de los AT1, específicamente el efecto presor y promotor del crecimiento celular (Crocker V, 2002).

Se los ha relacionado también con los mecanismos de apoptosis. En general, es necesario profundizar los estudios sobre la(s) función(es) de los receptores AT2. La Ang 1-7 se fija también a un receptor de membrana acoplado a una proteína G, que se ha identificado como receptor Mas; también puede fijarse débilmente a los AT1 y AT2 (Opie LH, 2006).

El endotelio vascular produce y libera sustancias vasodilatadoras que actúan sobre las células del músculo liso vascular subyacente; entre ellas se encuentra el óxido nítrico (NO) En su liberación participa la óxido nítrico sintetasa (NOS) endotelial y una serie de cofactores indispensables que operan sobre el aminoácido l-arginina para generar NO. El NO es un radical libre del oxígeno que produce la relajación de las células del músculo liso vascular adyacentes (Vatner SF, 2005).

Se ha sugerido que la disfunción endotelial está asociada con la participación de las especies reactivas de oxígeno (ROS), que generan estrés oxidativo a nivel vascular y alteraciones del equilibrio redox cardiovascular y renal, y por consiguiente ha sido implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial esencial (Opie LH, 2006).

El riñón y los vasos producen significativas cantidades de ROS, derivadas de la actividad de la NADPH oxidasa, que en ciertas condiciones juegan un papel importante en la insuficiencia renal y en el daño vascular. La activación del SRA ha sido postulada como mediadora del incremento de las ROS debido a la acción estimulante de la Ang II sobre la NADPH oxidasa (Sigel AV, 2000).

En este sentido, algunos de los efectos hipotensores y protectores de órgano blanco de los IECA y de los antagonistas de receptores AT1 se han adjudicado a la inhibición de la NADPH oxidasa, con la consecuente disminución de las ROS (Crocker V, 2002). Experimentalmente, se ha comprobado un efecto similar en los animales viejos tratados crónicamente con uno u otro de estos agentes terapéuticos (Grossman W, 2008).

A pesar de que no existen evidencias, tanto en la hipertensión espontánea experimental como en la hipertensión esencial humana de una activación, ya sea del SRA renal o del presente en otros tejidos, toda la información acumulada señala que el

sistema enzimático tiene una clara influencia en los mecanismos de regulación cardiovascular y que la inhibición de este no solo disminuye y permite controlar la presión arterial (PA) sino que también tiene efectos benéficos en la protección de los órganos blanco (Mc Laurin, 2005).

2.4. EL CICLO CARDIACO

El ciclo cardiaco se define como el conjunto de hechos que ocurren en el músculo cardiaco entre un latido y otro. Las aurículas y los ventrículos se contraen y relajan alternadamente trasladando la sangre a través de las cámaras o hacia la aorta y el tronco pulmonar. Se divide en dos fases: Diástole o relajación: en la cual la aurícula o el ventrículo se llena de sangre. Sístole o contracción: en la cual la aurícula o el ventrículo expulsan la sangre que contienen (Crocker V, 2002).

Se dice que la diástole es un proceso pasivo (que no gasta energía) mientras que la sístole es un proceso activo donde las fibras miocárdicas gastan energía (Meerson FZ, 2000).

La sístole auricular se lleva a cabo cuando las aurículas se contraen mientras que los ventrículos están relajados. Como se indicó anteriormente, esta contracción ocurre como resultado del potencial de acción iniciado por el Nodo Sinoauricular (Grossman W, 2008). Durante este proceso se mueven 25 ml de sangre que terminan de llenar los ventrículos. Es importante indicar que 105 ml de sangre pasaron de las aurículas a los ventrículos durante una fase de llenado rápido poco antes de la sístole auricular. Ambas válvulas auriculoventriculares (tricúspide y mitral) se encuentran abiertas en este momento. Simultáneamente a este proceso se está dando la diástole ventricular (Mc Laurin, 2005).

La sístole ventricular se lleva a cabo cuando los ventrículos se contraen mientras que los atrios se relajan. Esta contracción ocurre como resultado del potencial de acción que viaja a través del Haz de His y las Fibras de Purkinje. La presión en el interior de los ventrículos sube y las válvulas auriculoventriculares se cierran (Jones D, 2003). Durante aproximadamente 0.05 segundos, tanto las válvulas semilunares como las auriculoventriculares se encuentran cerradas. A esto se le llama contracción isovolumétrica (Meerson FZ, 2000).

Cuando la presión del ventrículo derecho se eleva sobre la presión del tronco pulmonar (20 mm Hg aproximadamente) y la presión del ventrículo izquierdo se eleva sobre la presión de la arteria aorta (80 mm Hg aproximadamente), las válvulas semilunares se abren y la sangre fluye hacia afuera del corazón (Grossman W, 2008).

Algunos autores argumentan que las presiones para abrir las válvulas semilunares es de 120 mm Hg para la aortica y 80 mm Hg para la pulmonar. Simultáneamente a este proceso se está dando la diástole auricular (Jones D, 2003).

Cuando la mayor parte de la sangre ha sido expulsada, la sangre contenida en la aorta y el tronco pulmonar tiende a retornar y esto produce el cierre de las válvulas semilunares (Grossman W, 2004).

Durante la contracción isovolumétrica del ventrículo, los atrios comenzaron a llenarse de sangre nuevamente a la espera de la apertura de las válvulas auriculoventriculares. Cuando la cantidad de sangre sobrepasa cierto límite, las válvulas tricúspide y mitral se abren y el llenado rápido ventricular inicia (Meerson FZ, 2000). Este es el inicio del siguiente ciclo.

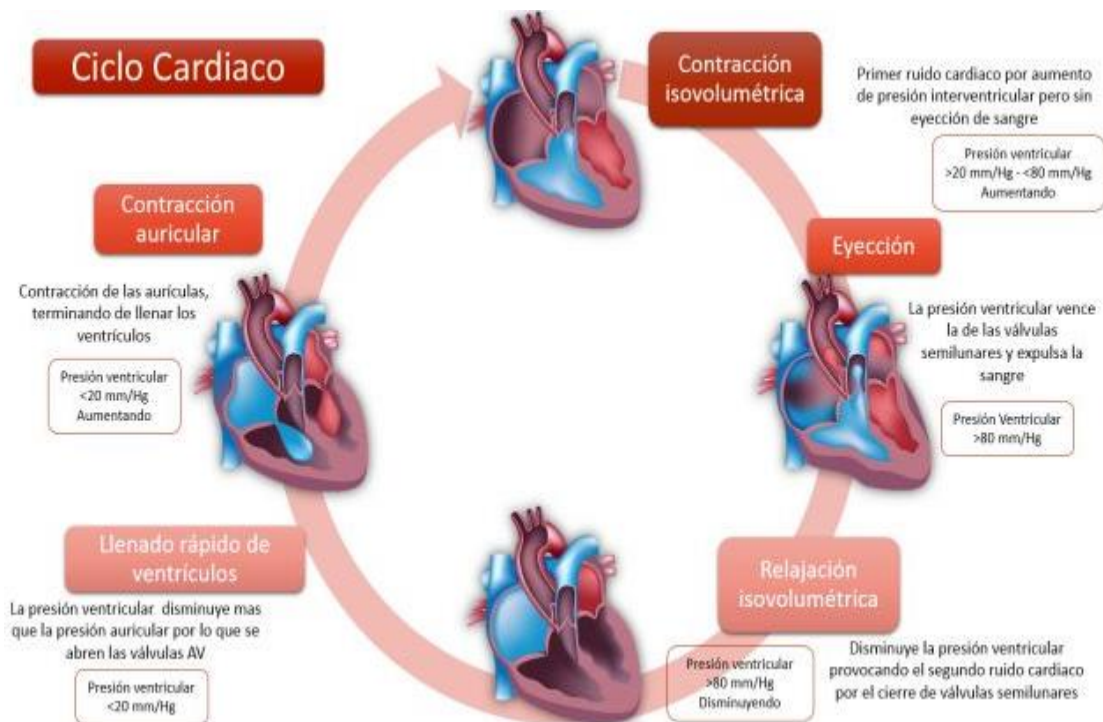


Figura No. 9 **Ciclo cardíaco**. El ciclo cardíaco se refiere al patrón repetitivo de contracción y relajación del corazón, en la imagen se describe cada fase del ciclo.

Tomado del portafolio de evidencias de fisiología Facultad de Medicina UAS.

<https://goo.gl/images/Th5BH1>

2.4.1. ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

El término «acoplamiento excitación-contracción» se refiere al mecanismo mediante el cual el potencial de acción hace que las miofibrillas del músculo se contraigan (Grossman W, 2004).

Al igual que en el músculo esquelético, cuando un potencial de acción pasa sobre la membrana del músculo cardíaco el potencial de acción se propaga hacia el interior de la fibra muscular cardíaca a lo largo de las membranas de los túbulos transversos (T) (Grossman W, 2008). Los potenciales de acción de los túbulos T, a su vez, actúan sobre las membranas de los túbulos sarcoplásmicos longitudinales para producir la liberación de iones calcio hacia el sarcoplasma muscular desde el retículo sarcoplásmico (Mc Laurin, 2005).

En algunas milésimas de segundo más estos iones calcio difunden hacia las miofibrillas y catalizan las reacciones químicas que favorecen el deslizamiento de los filamentos de actina y de miosina entre sí, lo que da lugar a la contracción muscular. Hasta ahora este mecanismo de acoplamiento excitación-contracción es el mismo que el del músculo esquelético, aunque hay un segundo efecto que es bastante diferente (Grossman W, 2004).

Además de los iones calcio que se liberan hacia el sarcoplasma desde las cisternas del retículo sarcoplásmico, también difunde una gran cantidad de iones calcio adicional hacia el sarcoplasma desde los propios túbulos T en el momento del potencial de acción, que abre los canales de calcio dependientes del voltaje a la membrana del túbulo T (Weber KT, 2007).

El calcio que entra en la célula activa después los canales de liberación de calcio, también denominados canales de receptor de rianodina, en la membrana del retículo sarcoplásmico, para activar la liberación de calcio en el sarcoplasma. Los iones calcio en el sarcoplasma interaccionan después con la troponina para iniciar la formación y contracción de puente transversal mediante el su mecanismo (Clark WA, 1999).

Sin el calcio procedente de los túbulos T la fuerza de la contracción del músculo cardíaco se reduciría de manera considerable porque el retículo sarcoplásmico del músculo cardíaco está peor desarrollado que el del músculo esquelético y no almacena suficiente calcio para generar una contracción completa (Clark WA, 1999). No obstante, los túbulos T del músculo cardíaco tienen un diámetro cinco veces mayor

que los túbulos del músculo esquelético, lo que significa un volumen 25 veces mayor (Weber KT, 2007).

Además, en el interior de los túbulos T hay una gran cantidad de mucopolisacáridos que tienen carga negativa y que se unen a una abundante reserva de iones calcio, manteniéndolos siempre disponibles para su difusión hacia el interior de la fibra muscular cardíaca cuando aparece un potencial de acción en un túbulo T (Mc Laurin, 2005).

La fuerza de la contracción del músculo cardíaco depende en gran medida de la concentración de iones calcio en los líquidos extracelulares. De hecho, un corazón situado en una solución sin calcio dejará rápidamente de latir (Grossman W, 2004). La razón de esto es que las aberturas de los túbulos T atraviesan directamente la membrana de la célula muscular cardíaca hacia los espacios extracelulares que rodean las células, lo que permite que el mismo líquido extracelular que está en el intersticio del músculo cardíaco se introduzca también en los túbulos T (Weber KT, 2007).

En consecuencia, la cantidad de iones calcio en el sistema de los túbulos T (es decir, la disponibilidad de iones calcio para producir la contracción del músculo cardíaco) depende en gran medida de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular (Jones D, 2003).

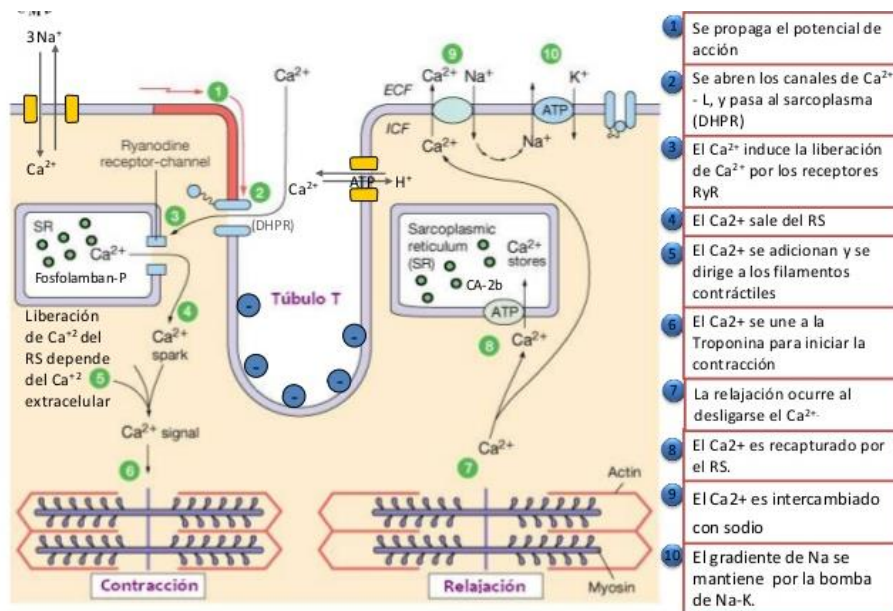


Figura No. 10 **Acople excitación-contracción.**

Esquematación del acople excitación-contracción, en la imagen se enuncian paso a paso dicho suceso.

Tomado de Biomédica, revista del instituto nacional de salud.

<https://goo.gl/images/ofhavu>

En cambio, la fuerza de la contracción del músculo cardíaco apenas se ve afectada por cambios moderados de la concentración de calcio en el líquido extracelular porque la contracción del músculo está producida casi por completo por los iones calcio que son liberados por el retículo sarcoplásmico del interior de la propia fibra muscular cardíaca (Clark WA, 1999).

Al final de la meseta del potencial de acción cardíaco se interrumpe súbitamente el flujo de entrada de iones calcio hacia el interior de la fibra muscular y los iones calcio del sarcoplasma se bombean rápidamente hacia el exterior de las fibras musculares, hacia el retículo sarcoplásmico y hacia el espacio de los túbulos T-líquido extracelular (Jones D, 2003).

El transporte de calcio de nuevo al retículo sarcoplásmico se consigue con la ayuda de una bomba de calcio ATPasa. Los iones calcio se eliminan también de la célula mediante un intercambiador sodio-calcio (Clark WA, 1999). El sodio que entra en la célula durante este intercambio se transporta después fuera de la célula por acción de la bomba de sodio-potasio ATPasa. En consecuencia, se interrumpe la contracción hasta que llega un nuevo potencial de acción (Shroff SG, 2001).

Duración de la contracción.

El músculo cardíaco comienza a contraerse algunos milisegundos después de la llegada del potencial de acción y sigue contrayéndose hasta algunos milisegundos después de que finalice. Por tanto, la duración de la contracción del músculo cardíaco depende principalmente de la duración del potencial de acción, incluyendo la meseta, aproximadamente 0,2 s en el músculo auricular y 0,3 s en el músculo ventricular (Janicki JS, 2004).

Cuando llega el potencial de acción por el axón de la neurona motora, a los terminales nerviosos que inervan las distintas fibras musculares, se libera desde cada uno de ellos el neurotransmisor acetilcolina que actúa sobre la placa muscular que enfrenta a cada terminal (Shroff SG, 2001). Ello provoca la aparición de un potencial postsináptico excitatorio (PEPS) en la placa. Este potencial sináptico estimula eléctricamente la membrana vecina a la placa, la cual responde generando un potencial de acción que viaja por el sarcolema de la fibra muscular (Jian-Ping J, 2006).

Desde este sarcolema nacen, delgados túbulos que se dirigen al interior del músculo. Son los túbulos transversos que alcanzan hasta el retículo plasmático de la célula muscular. Este es un sistema membranoso de tubos y ensanchamientos (sacos) que rodean a los sarcómeros de las miofibrillas. Una función muy específica del retículo en el músculo esquelético es la de captar y almacenar Ca^{2+} (Janicki JS, 2004).

Cuando el potencial de acción que viene por el túbulo transverso (túbulo T) alcanza el retículo sarcoplasmático de la respectiva fibra muscular, provoca la estimulación del retículo el cual responde liberando Ca^{2+} que es la señal que inicia la contracción (Shroff SG, 2001). Cuando la concentración del ión sube desde 0.01 mM (concentración existente en condiciones de reposo) a valores entre 1 a 10 mM se inicia el proceso de la contracción (Poole-Wilson P, 2006).

Este conjunto de cambios que inicia el potencial de acción y que termina con la contracción, se llama acoplamiento excitación-contracción. Una parte del proceso que se inicia con la elevación del Ca^{2+} es el acoplamiento electromecánico (Trombita K, 2000).

2.4.2. LA DIFUSIÓN DEL IMPULSO

Al hablar de flujo tenemos que mencionar la difusión del impulso cardíaco por el corazón (Granzier H, 2003).

El impulso difunde con velocidad moderada a través de las aurículas, pero se retrasa más de 0.1 segundo en la región nodal AV antes de aparecer en el haz AV. Una vez que ha penetrado en el haz, difunde rápidamente por las fibras de Purkinje hacia toda la superficie endocárdica de los ventrículos. Luego el impulso se extiende lentamente a través del músculo ventricular hasta la superficie del epicardio (Janicki JS, 2004).

Es importante tener en cuenta el curso del impulso cardíaco a través del corazón y la cronología de aparición en cada parte del mismo, pues es esencial para comprender la electrocardiografía, que veremos luego, en los métodos de evaluación de la función eléctrica del corazón (Granzier H, 2003).

Las compuertas de estos sistemas son aquellos canales que permiten el paso de iones que generan potenciales de membrana. El proceso consiste en que cada vez que el potencial de membrana se conserva menos negativo que el nivel de -60 voltios durante un período prolongado, las compuertas del interior de la membrana celular

cierran estos conductos, que permanecen cerrados (Poole-Wilson P, 2006). Por lo tanto, solo pueden abrirse los canales de calcio y sodio (que se pueden activar) provocando el potencial de acción (Jian-Ping J, 2006).

2.4.3. ASAS DE RETROALIMENTACIÓN

La regulación del ritmo cardíaco

El corazón está inervado por fibras parasimpáticas y simpáticas, que son las asas de retroalimentación de este sistema (Poole-Wilson P, 2006).

Las fibras parasimpáticas se distribuyen principalmente por el nódulo SA y AV, en menor grado, por los músculos de las aurículas, y menos todavía por el músculo ventricular (Trombita K, 2000).

Los nervios simpáticos por otra parte están distribuidos por todo el corazón, con una representación en el músculo ventricular, al igual en todas sus otras partes (Jian-Ping J, 2006).

Ahora veremos cuáles son los efectos que tienen cada una de estas asas de retroalimentación sobre el músculo cardíaco. Efecto de la estimulación parasimpática (vagal) sobre la función cardíaca: escape ventricular (Granzier H, 2003).

La estimulación de los nervios parasimpáticos del corazón hace que se libere acetilcolina en las terminaciones vagales. Esto aumenta la permeabilidad del potasio en las terminaciones de las fibras, lo cual permite un escape de este ión hacia el exterior, efecto denominado hiperpolarización (Poole-Wilson P, 2006).

En el nódulo, este estado de hiperpolarización hace difícil que las pequeñas fibras de unión exciten las fibras nodales, porque solo generan pequeñas corrientes durante el potencial de acción (Trombita K, 2000).

Esta hormona tiene dos efectos principales sobre el corazón. En primer lugar, disminuye la rapidez del ritmo del nódulo SA; en segundo lugar, disminuye la excitabilidad de las fibras de la unión AV entre la musculatura auricular y el nódulo AV, con lo cual se hace más lenta la transmisión de los impulsos al ventrículo (Jian-Ping J, 2006).

Una estimulación muy enérgica del vago puede detener la contracción rítmica del nódulo SA o bloquear por completo la transmisión del impulso cardíaco a través de la unión AV (Ausma J, 2008).

Pero en estos casos las fibras de haz AV, desarrolla un ritmo espontáneo y origina una contracción ventricular con una frecuencia de 15.40 latidos por minuto. Este fenómeno se denomina escape ventricular.

Efecto de estimulación simpática sobre el ritmo y la conducción cardíaca.

La estimulación simpática ejerce sobre el corazón los efectos contrarios producidos por la excitación vagal; primero aumenta la intensidad de descarga SA nodal. Segundo, aumenta el ritmo de conducción y la excitabilidad de todos los procesos del corazón. Tercero, aumenta considerablemente la fuerza de contractura de toda la musculatura cardíaca, tanto auricular como ventricular (Shroff SG, 2011).

La estimulación de los nervios simpáticos libera la hormona noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas (Ausma J, 2008).

El aumento de la permeabilidad del sodio causaría el aumento de la tendencia del potencial de reposo a disminuir hasta el valor umbral de la autoexcitación; el aumento de la permeabilidad el calcio probablemente sea la causa del aumento de la fuerza contráctil del músculo cardíaco, por influencia de la estimulación simpática, porque los iones calcio desempeñan un papel muy importante en la excitación de las miofibrillas (Granzier H, 2003).

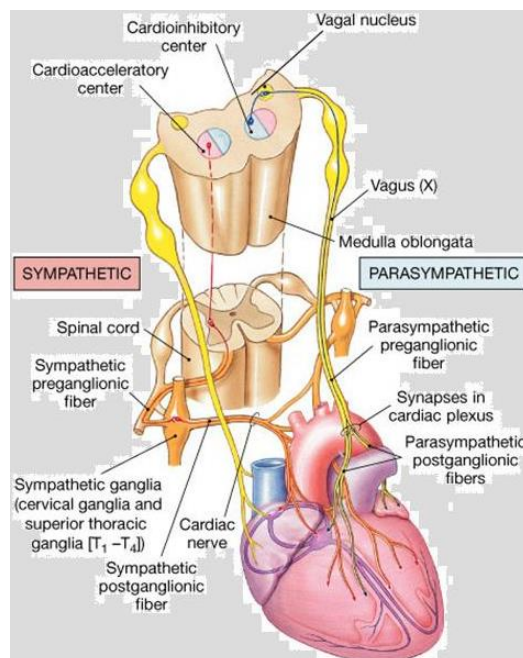


Figura No. 11 Inervación simpática y parasimpática del músculo cardíaco. Control nervioso del corazón (nervios simpáticos y parasimpáticos). Tomado de A-Vets Blog de información médica veterinaria, para profesionales y propietarios de mascotas. <https://goo.gl/images/js4J5a>

2.5. SISTEMA MECÁNICO DEL CORAZÓN

Aspectos Estructurales:

Elementos:

- Aurículas
- Ventrículos
- Válvulas

El corazón está formado por dos bombas separadas, un corazón derecho, que impulsa la sangre a los pulmones, y un corazón izquierdo, que la impulsa hacia los órganos periféricos. A su vez cada uno de estos corazones separados es una bomba pulsátil de dos cavidades, compuesta por una aurícula y un ventrículo (Jian-Ping J, 2006).

La aurícula funciona principalmente como cavidad de entrada hacia el ventrículo, impulsando también la sangre. A su vez, el ventrículo produce la fuerza principal que impulsa la sangre por la circulación pulmonar o periférica (Ausma J, 2008).

La válvula AV (tricúspide y mitral) evitan el flujo retrogrado de sangre desde los ventrículos a las aurículas durante la sístole; las válvulas sigmoideas (aórtica y pulmonar) impiden el flujo retrogrado de sangre desde la aorta y la pulmonar hacia los ventrículos durante la diástole (Helmes M, 2002).

Limite:

El límite de la bomba cardíaca está dado por las paredes de las cavidades cardíacas. Las paredes están constituidas por miocardiocitos o célula de respuesta rápida de Cranefield, estos miocardiocitos están dispuestos en forma de red (Ausma J, 2008).

El músculo cardíaco es estriado de la misma manera que el músculo esquelético típico. Además, el músculo cardíaco tiene miofibrillas típicas que contienen filamentos de actina y miosina casi idénticas a los que se descubren en el músculo esquelético, y estos filamentos se intercalan y deslizan unos sobre otros durante la contracción, de la misma manera que el músculo esquelético (Helmes M, 2002).

Propiedades que presenta el músculo cardíaco:

- a) automatismo o propiedad cronotrópica (célula P del nódulo sinusal, por la fase 4).
- b) conductibilidad o propiedad dromotrópica.

c) excitabilidad o propiedad batmotrónica.

d) contractilidad o propiedad inotrópica.

Otra característica importante que debemos abarcar es el límite de la célula muscular cardíaca, que sería su membrana y no podemos dejar de hablar del potencial de membrana en reposo, que en el músculo cardíaco es de -85 a -95 mV (Helmès M, 2002). El potencial de acción que se registra en el músculo cardíaco es de 105 milivoltios, lo cual significa que el potencial de membrana aumente desde su valor normal muy negativo a un valor ligeramente positivo aproximadamente $+20$ mV (Schemied R, 2005).

A causa de este cambio del potencial negativo al positivo, la parte positiva se llama potencial de inversión. A continuación, después de la espiga inicial, la membrana se conserva despolarizada unos segundos, lo que produce una meseta, seguida al terminar por una repolarización súbita (Wang X, 2007).

Reservorio:

El acoplamiento de la excitación y la contracción es el mecanismo por el que el potencial de acción causa la contracción de las miofibrillas del músculo. En el músculo cardíaco tiene características propias que tiene efectos importantes sobre la contracción de este (Cormack DH, 1999).

Cuando un potencial de acción pasa sobre la membrana del músculo cardíaco, se disemina también al interior de la fibra muscular cardíaca a lo largo de la membrana a través de los túbulos T. Los potenciales de acción de estos últimos causan a su vez liberación instantánea del ión calcio al interior del sarcoplasma del músculo desde la cisterna del retículo sarcoplástico (Helmès M, 2002).

En seguida, los iones calcio se distribuyen en las miofibrillas y promueve el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina a lo largo de ellas, este fenómeno produce a su vez la contracción muscular (Schemied R, 2005).

Además de los iones de calcio que son liberados al sarcoplasma desde las cisternas del retículo sarcoplasmático, durante el potencial de acción difunden también grandes cantidades de estos iones de los túbulos T al sarcoplasma. De hecho, sin este calcio adicional del túbulo T, es probable que se redujera considerablemente la fuerza de contracción del músculo cardíaco, porque las cisternas de estas fibras están peor

desarrolladas que las del músculo esquelético y no almacenan suficiente calcio (Wang X, 2007).

Los túbulos T tienen un diámetro 5 veces mayor y 25 veces más volumen que la del músculo esquelético. Además, dentro de los túbulos T hay gran cantidad de mucopolisacaridos de carga electronegativa que fijan una reserva abundante de iones calcio (Cormack DH, 1999).

La potencia del músculo cardíaco depende en gran medida de la concentración de los iones calcio en los líquidos extracelulares. El motivo es que los túbulos T se abren directamente hacia el exterior de las fibras del músculo cardíaco, y permite que el mismo líquido extracelular que se encuentra en el intersticio de este músculo se filtre a través del túbulo T (Schemied R, 2005).

En consecuencia, la cantidad de iones calcio del sistema túbulo T, lo mismo que la disponibilidad del ión calcio para producir la contracción muscular cardíaca, dependen directamente de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular (Wang X, 2007).

Al final de la meseta del potencial de acción, la entrada de iones calcio al interior de la fibra muscular se interrumpe de manera súbita, y los iones calcio de sarcoplasma se ven impulsados con rapidez de nuevo hacia el retículo sarcoplasmático como hacia los túbulos T (Helmes M, 2002). Como resultado, se interrumpe la contracción hasta que ocurre de nuevo el potencial de acción.

Redes de Comunicación:

El músculo cardíaco actúa como un sincitio, debido a que las membranas celulares que separan una de otra fibra muscular cardíaca están comunicada a través de los discos intercalares ubicados en las membranas (Schemied R, 2005). Es decir, las fibras del músculo cardíaco están formadas por muchas células musculares cardíacas conectadas en serie entre sí.

En consecuencia, desde el punto de vista funcional, los iones fluyen con relativa facilidad siguiendo el eje de las fibras musculares cardíacas, de manera que el potencial de acción pasa de célula a célula y llegan más allá de los discos intercalares sin dificultad importante (Cormack DH, 2009).

El corazón está formado principalmente por dos sincitios separados, el sincitio auricular y el sincitio ventricular (Shroff SG, 2011).

Entre uno y otro existe un tejido fibroso que rodea los anillos valvulares, esta división de masa muscular en dos sincitios funcionales permite que las aurículas se contraigan un poco antes que ocurra la contracción ventricular, lo que tiene cierta eficiencia para el bombeo cardíaco (Weiss EE, 2004).

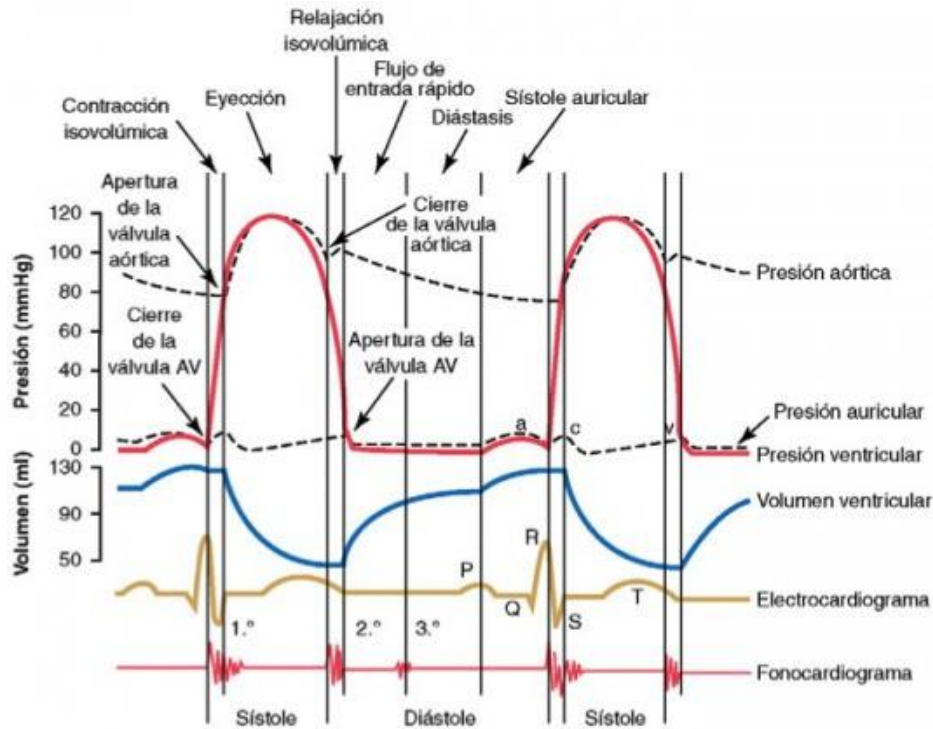


Figura No. 12 **Presiones del ciclo cardíaco.** En la siguiente imagen se muestra la relación existente entre las señales eléctricas cardíacas (electrocardiograma) y los cambios en la presión auricular, ventricular y aórtica y el volumen ventricular durante el ciclo cardíaco. Tomado de: Departamento de fisiología, UCR. <https://goo.gl/images/CTdhYC>

2.6. ELECTROCARDIOGRAMA COMO TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN

2.6.1. LA SEÑAL ELECTROCARDIOGRÁFICA Y SU PROCESAMIENTO

El análisis automático en los electrocardiógrafos digitales de 3 derivaciones comprende una serie de pasos secuenciales: 1) adquisición de la señal (incluyendo el filtrado); 2) transformación de los datos (obtención de un complejo promedio para cada derivación y clasificación de los latidos como “dominantes” y “no dominantes”); 3) caracterización de las ondas y complejos (identificación del inicio y finalización de cada deflexión); 4) medición de la amplitud de las deflexiones y de los intervalos; y 5) clasificación diagnóstica (Martin Gerdes A, 2002).

El electrocardiograma de superficie registra la diferencia de potencial de voltaje que se genera en el corazón a través de electrodos colocados en puntos preestablecidos en la superficie corporal (Dutton AH, 2007).

El electrocardiograma es un reflejo de las diferencias en el voltaje transmembrana que ocurren en las células miocárdicas durante los fenómenos de despolarización y repolarización. La actividad eléctrica generada por el corazón se manifiesta por vectores que tienen magnitud, dirección y sentido (Martin Gerdes A, 2002). El potencial eléctrico registrado en las derivaciones electrocardiográficas representa la sumatoria de las fuerzas eléctricas instantáneas (vectores) que ocurren en forma secuencial durante los procesos de despolarización y repolarización (Weiss EE, 2004).

La señal recogida por el electrocardiógrafo debe ser filtrada y amplificada. Los electrocardiógrafos digitales eliminan o suprimen las señales de baja frecuencia debidas a fluctuaciones de la línea de base, por movimiento y respiración, así como las señales de alta frecuencia originadas por artefactos musculares e interferencia electromagnética (Hilenski LL, 2007).

Una vez que la señal ha sido filtrada y amplificada, se crea un complejo representativo para cada derivación a partir de la morfología dominante. Es a partir de la morfología dominante que se hacen las mediciones de amplitud y duración de las ondas y complejos que componen el electrocardiograma (Robinson TF, 2008).

Sin embargo, los valores finales relacionados con la duración, amplitud y eje eléctrico son el resultado de mediciones globales obtenidos a partir de la adquisición de las derivaciones individuales.

2.6.2. EL FILTRADO DE LA SEÑAL

La actividad eléctrica generada por el corazón se encuentra en el rango de los milivoltios (para la amplitud de voltaje) y de los milisegundos (para la duración de los eventos). El electrocardiograma tiene componentes de alta frecuencia y componentes de baja frecuencia (Carver W, 2003).

Los primeros son aquellos que muestran un cambio rápido en la señal y corresponden al complejo QRS (particularmente la onda Q y los empastamientos del complejo QRS); los segundos son las ondas P, T y U (Weiss EE, 2004).

La frecuencia fundamental del complejo QRS es cercana a 10 hertz, y la mayor parte de la información está contenida por debajo de los 100 hertz. En el paciente pediátrico

puede existir información tan alta como 250 hertz. La frecuencia fundamental de la onda T es 1-2 hertz (Robinson TF, 2008).

2.6.3. FILTRADO DE BAJA FRECUENCIA

La frecuencia cardiaca se expresa clínicamente en latidos por minuto. Una frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto equivale a tener 1.25 latidos por segundo (75 latidos en 60 segundos). Esto corresponde a que la frecuencia del evento es de 1.25 hertz (Hz, ciclos por segundo). Sin embargo, desde la perspectiva clínica es de mayor utilidad calcular el período de tiempo (T) entre dos latidos, que es la recíproca de la frecuencia del evento. Para ello se debe emplear la siguiente fórmula: $T=1/\text{frecuencia}$ (Carver W, 2003).

Para el ejemplo antes citado $1/1.25=0.8$ segundos. Es decir, el intervalo entre latidos es de 0.8 segundos (800 milisegundos). En la práctica clínica es poco común que el valor de frecuencia cardiaca sea menor de 40 latidos por minuto (0.67 Hz) y más aún que sea inferior a 30 latidos por minuto (0.5 Hz). En teoría, el filtrado de baja frecuencia debería programarse de acuerdo a estos valores (Hilenski LL, 2007).

Sin embargo, con el filtrado tradicional, un punto de corte de 0.5 Hz para las señales de baja frecuencia se asocia a una distorsión considerable de la señal, particularmente en los componentes del electrocardiograma en los que la frecuencia y la amplitud cambian abruptamente (fin del QRS e inicio del ST, desnivel del segmento ST). Por ello, la Asociación Americana del

Corazón recomendó en 1975 (ratificado en 1990) un punto de corte de 0.05 Hz para la electrocardiografía diagnóstica.⁸ Se acepta, sin embargo, un filtro de hasta 0.5 Hz para equipos digitales nuevos que corrigen para la fluctuación de la línea de base mientras preservan la fidelidad de registro del segmento ST (Burgess W, 2000).

Un filtrado inadecuado de la señal de baja frecuencia puede afectar sensiblemente la repolarización ventricular.

2.6.4. FILTRADO DE ALTA FRECUENCIA

Entre mayor sea el valor de la frecuencia contenido dentro del filtro, la precisión de las mediciones de los componentes de la fase rápida de ascenso, la amplitud pico y las ondas de poca duración será mayor. Los equipos digitales tienen una resolución

temporal en el rango de los milisegundos y una resolución de amplitud en el rango de los microvoltios (Robinson TF, 2008).

Para la medición rutinaria de la amplitud y duración de las ondas del electrocardiograma en adultos, adolescentes y niños se recomienda un punto de corte superior de por lo menos 150 Hz; para los infantes es más apropiado un punto de corte de 250 Hz. Un filtrado inadecuado de la señal de alta frecuencia resulta en una infraestimación del pico de la onda R (y por tanto de la amplitud de la onda), así como en un amortiguamiento de la onda Q y de las muescas o empastamientos electrocardiográficos (Carver W, 2003).

2.7. OBTENCIÓN DE UNA MORFOLOGÍA REPRESENTATIVA PARA UNA DERIVACIÓN

La amplitud y la duración del complejo QRS puede mostrar variabilidad tanto latido a latido, así como entre latidos consecutivos por efecto de la respiración (Burgess W, 2000).

Los electrocardiógrafos digitales reducen o eliminan las variaciones no deseadas entre los latidos a partir de la obtención de complejos representativos para cada derivación que sirven como un formato de referencia (Thuresson A, 2009). La sobreposición de los complejos es el paso crítico para la adquisición del formato de referencia de la morfología dominante (Hilenski LL, 2007).

Las mediciones automáticas se realizan a partir de estos formatos de referencia representativos y no de la medición de los complejos individuales. Debido a la existencia de alteraciones patológicas que modifican la variabilidad entre los latidos, los equipos electrocardiográficos deben retener ciertas características que les permitan reconocer dichas alteraciones (Burgess W, 2000).

La sobreposición temporal de los complejos permite medir el punto de inicio más temprano y el punto de finalización más tardío de una onda o complejo en particular. Estas mediciones son más precisas que las realizadas en una derivación dada (Robinson TF, 2008).

Dependiendo del método de sobreposición de los complejos y de la obtención del formato representativo, así como de la definición de inicio y fin de una onda, podrán observarse variaciones en la fidelidad de la medición, sobre todo entre diferentes electrocardiógrafos de diferentes compañías (Carver W, 2003).

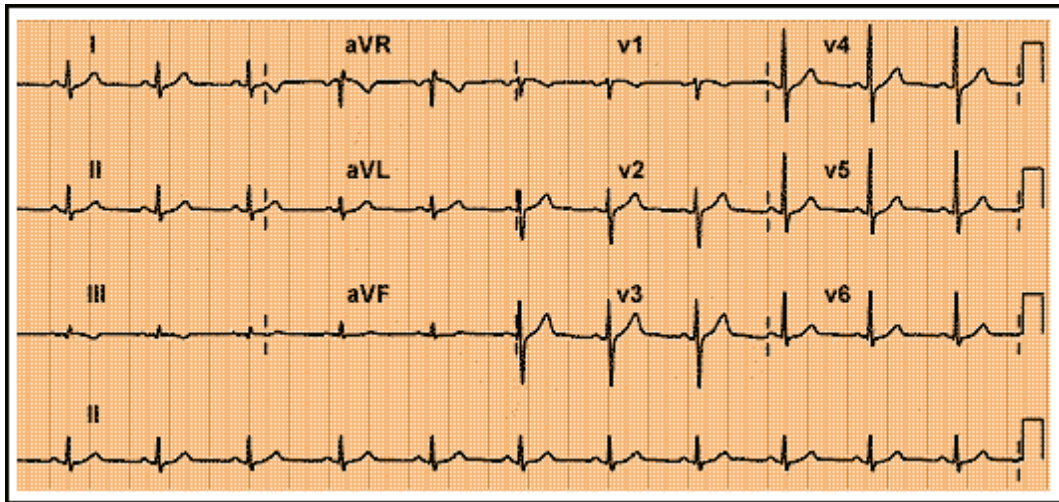


Figura No. 13 **Ejemplo de registro de 4 canales simultáneos**. Los 3 superiores registran de forma sucesiva y automática las tres derivaciones bipolares de miembros (I, II y III), las tres derivaciones monopulares de miembros (aVR, aVL, y aVF), las tres precordiales derechas (V1-V2-V3) y las tres precordiales izquierdas V4, V5 y V6. En el canal inferior, habitualmente se registra la llamada tira de ritmo siendo II y V1 las derivaciones más habituales para este cometido por ser en las que mejor se ve la onda P. Tomado de: ECG-urgencias Bidasoa. <https://goo.gl/images/MohcHN>

Este hecho se demuestra en la medición del intervalo QT, en la que la definición del fin de la onda T puede modificar la reproducibilidad. Los equipos digitales de uso actual, que tienen la capacidad de adquisición simultánea de las doce derivaciones, debe hacernos reflexionar sobre la actualización de los métodos de medición y en los valores de referencia que fueron derivados, años atrás, de equipos analógicos de un solo canal (Hilenski LL, 2007).

Cuando el vector cardíaco durante la parte inicial o final de una deflexión electrocardiográfica es perpendicular a una derivación, se registrará un componente isoeléctrico inicial o final en dicha derivación (Thuresson A, 2009).

2). Como consecuencia, las mediciones efectuadas en una sola derivación en forma sistemática van a infraestimar la duración de las deflexiones PQRST. La aplicación clínica se refleja en un parámetro electrocardiográfico conocido como dispersión del intervalo QT que consiste en la diferencia en la duración del intervalo QT como resultado del registro de componentes isoeléctricos en la onda T en algunas derivaciones en condiciones normales (Carver W, 2003).

2.7. HIPERTROFIA CARDIACA

El corazón como órgano responsable directo de la perfusión adecuada de los tejidos mediante su función de "bomba" requiere un acortamiento apropiado de la fibra miocárdica y su rendimiento requiere de tres factores: la precarga, la postcarga y la contractilidad. Por lo tanto, en un corazón sano sin alteraciones del inotropismo los dos grandes determinantes del incremento del trabajo cardiaco son las modificaciones de la precarga y la postcarga (Hilenski LL, 2007).

Clásicamente la hipertrofia se define como una respuesta adaptativa que desarrolla el miocito, caracterizada por el incremento de su tamaño ante un aumento de trabajo al que es expuesto, modulada y/o modificada por la presencia de estímulos neuroendocrinos y neurohumorales. Este mecanismo adaptativo permite compensar el estrés parietal cardíaco, lo cual disminuye el consumo de oxígeno miocárdico y por ende normaliza la función ventricular (Nicholson LJ, 1997).

El miocardio junto con el sistema nervioso central son dos tejidos de la economía que comparten el hecho de ser altamente diferenciados y el de tener los más altos requerimientos energéticos. Estos aspectos determinan que el mecanismo adaptativo del que disponen sea la hipertrofia y no la hiperplasia; esta última participa en el desarrollo miocárdico solamente hasta el tercer mes posterior al nacimiento (Adams JV, 2002).

Aunque esta respuesta adaptativa fue catalogada como fisiológica, ya desde los siglos XVIII y XIX, importantes clínicos y patólogos reconocían la asociación entre agrandamiento cardíaco y reducción de la expectativa de vida, así como la existencia de diferentes patrones de hipertrofia en lo que podría considerarse un proceso mal adaptativo (Thuresson A, 2009).

Este proceso de adaptación genera modificaciones estructurales en un órgano en el que su "arquitectura es un determinante directo de su función". Para comprender el desarrollo de este remodelamiento es imprescindible comprender cómo los elementos celulares (el miocito y las células de la matriz extracelular y del sistema vascular) reciben las señales de carga hemodinámica y las traducen en señales bioquímicas y finalmente en cambios estructurales (Thuresson A, 2009).

Si esta sobrecarga de trabajo es sostenida en el tiempo se llega indefectiblemente a la insuficiencia cardíaca; los mecanismos que llevan a esta insuficiencia todavía son controvertidos (Nicholson LJ, 1997).

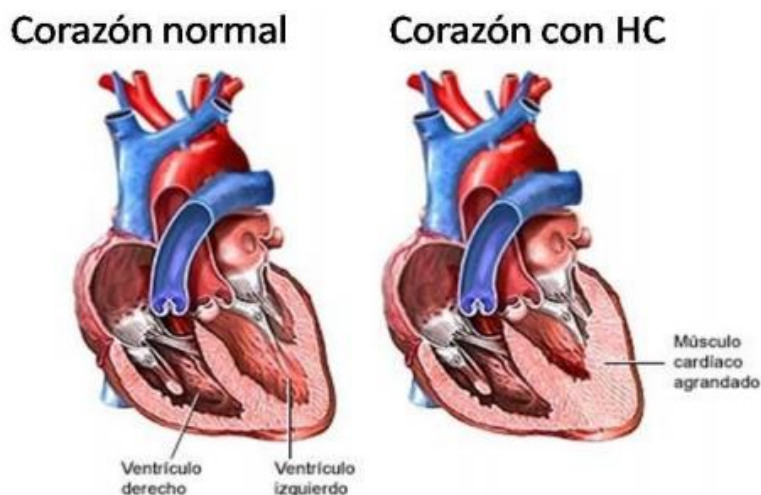


Figura No. 14 Esquematación de un corazón sano y uno con HC. Hipertrofia cardíaca del ventrículo izquierdo, corta en cuatro cámaras. Tomado de: ECG-urgencias Bidasoa. <https://n9.cl/6Z90>

2.7.1. DEFINICIÓN DE HIPEETROFIA

Biológicamente, la hipertrofia se define como el "aumento individual de tamaño de la célula que trae como consecuencia un incremento en el tamaño y el peso del órgano". Este es un mecanismo adaptativo que utiliza el corazón para ajustar la masa cardíaca a la carga hemodinámica. El miocito modifica su tamaño y su forma de acuerdo con el estímulo que recibe. Así, la sobrecarga de volumen determina un crecimiento mayor en longitud del miocito mientras que la sobrecarga de presión genera una modificación en su ancho (Weber KT, 2004).

En el concepto de hipertrofia ventricular queda involucrado el aumento de la masa cardíaca en relación con la superficie corporal en lo que se denomina índice de masa con un límite establecido de 125 g/m^2 (Shroff SG, 2011). El engrosamiento de la pared sin incremento real de la masa fue denominado por Devereaux y colaboradores como remodelamiento concéntrico. Sin embargo, esta definición biológica solamente desde el miocito es insuficiente para comprender el complejo proceso adaptativo de todo el corazón como órgano y el papel, por ejemplo, del intersticio y en particular del colágeno en la etapa de irreversibilidad (Adams JV, 2002).

2.7.2. TIPOS DE HIPERTROFIA

La hipertrofia miocárdica puede y debe ser analizada desde distintos puntos de vista: fisiopatológico, morfológico y molecular. En el proceso de hipertrofia, las distintas formas de adaptación al estrés parietal son un factor determinante del tipo de respuesta (Nicholson LJ, 1997).

En primer lugar, se deben diferenciar dos grandes tipos de hipertrofia: la fisiológica y la patológica. La hipertrofia fisiológica respeta por un lado la definición de proceso adaptativo caracterizado por el aumento de la masa miocárdica a expensas del aumento del tamaño miocitario y, por otra parte, cumple con los requisitos de un mecanismo fisiológico de adaptación caracterizado por la posibilidad de *restitutio ad integrum* una vez que cesó el estímulo que le dio origen (Weber KT, 2004).

Para mantener esta posibilidad, el miocardio desarrolla un proceso de adaptación que involucra en forma proporcional a todos sus constituyentes, es decir, no sólo al miocito sino también a la matriz extracelular y al compartimiento vascular; y los estímulos que la originan también suelen ser de tipo fisiológico, como el ejercicio. La respuesta fisiológica del corazón al ejercicio varía con la intensidad y el tipo de éste (Shroff SG, 2011). Lo mismo ocurre con los cambios en el tamaño y en la geometría ventricular, cuya resultante final es el incremento de la masa. Sin embargo, los diferentes tipos de ejercicio establecen patrones distintos de hipertrofia fisiológica. Así se puede observar que un deportista que practica ejercicio aeróbico de tipo isotónico presenta un patrón caracterizado por incremento del espesor de las paredes miocárdicas acompañado de un aumento de los volúmenes ventriculares y por ende de los diámetros, producto del incremento de la precarga (Adams JV, 2002).

Esta sobrecarga de volumen secundaria al aumento del retorno venoso que genera este tipo de actividad lleva a un aumento del tamaño de los miocitos que se hipertrofian en "sentido longitudinal", lo cual, en combinación con cierto grado de deslizamiento, determina un aumento de la cavidad. El aumento del radio lleva a un incremento de la distensibilidad (o disminución de la rigidez), que condiciona un descenso de la presión y por ende del estrés parietal, que es uno de los objetivos finales de este tipo de mecanismo compensatorio (Nicholson LJ, 1997).

El ejercicio anaeróbico o de tipo isométrico (por ejemplo, el levantamiento de pesas) por el contrario se acompaña de un incremento significativo del trabajo cardíaco por sobrecarga de presión, pero no del gasto cardíaco. Esto determina un gran aumento del espesor parietal con la modificación consiguiente de la relación espesor parietal/diámetros y caracterizada por un aumento significativo del volumen miocitario a expensas de un "crecimiento transversal" o en paralelo (Adams JV, 2002).

Algunos deportes como la natación comparten aspectos de los dos procesos adaptativos descritos, producto de cierto aumento en el gasto cardíaco y en la presión arterial respectivamente. Para desarrollar todo este proceso adaptativo se

requiere un soporte vascular correcto (Pelouch V, 2000). La hipertrofia fisiológica como tal conserva un flujo coronario normal y una capacidad de reserva vasodilatadora preservada con distribución homogénea del flujo entre endocardio y epicardio tanto en la condición de reposo como en la de ejercicio. El intersticio no sufre alteraciones irreversibles, consolidando el patrón de reversibilidad de este proceso en lo que sería un mecanismo fisiológico puro de adaptación (Weber KT, 2004).

Cuando un estímulo sostenido en el tiempo determina por parte del miocardio una respuesta hipertrófica en la que no se produce la adaptación proporcional de todos los constituyentes celulares y se modifican en forma heterogénea, podríamos hablar de hipertrofia patológica. A diferencia de la fisiológica, en la hipertrofia patológica existen marcadas alteraciones tanto en los miocitos como en los diferentes componentes de la matriz extracelular e intracelular, alterándose principalmente la relación autocrina y paracrina del miocardio entre miocitos y fibroblastos (Weber KT, 2004).

Otra diferencia importante es que el desarrollo de la circulación coronaria no acompaña proporcionalmente el crecimiento de los miocitos (como ocurre en la hipertrofia fisiológica) lo cual lleva, en situaciones de aumento de la demanda metabólica, a una isquemia endocárdica relativa. Otra forma que tenemos de clasificar a las hipertrofias es por los cambios geométricos que ocurren en el corazón de acuerdo con el tipo de estímulo que recibe. De esta manera, podemos dividir a las hipertrofias en concéntricas, excéntricas y mixtas (Pelouch V, 2000).

Las concéntricas son aquellas en las cuales ocurre un aumento del espesor de la pared sin cambios en los diámetros (o incluso disminución), secundario a una sobrecarga de presión, cuyo ejemplo más típico es la estenosis aórtica. Por el contrario, la hipertrofia excéntrica es aquella que presenta aumento de las cavidades sin cambios en el espesor parietal (o incluso adelgazamiento) secundario a una sobrecarga de volumen, como ocurre en las insuficiencias mitrales o aórticas o en las miocardiopatías dilatadas (Simon SR, 2003).

Existen patologías como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca secundaria a estenosis aórtica, en las cuales existe una combinación de los tipos de hipertrofia descritos, por superposición de sobrecargas de presión y de volumen (Campbell SE, 2006).

2.7.3. FISIOPATOLOGÍA

Como se expresó previamente, el estrés parietal es el gran factor determinante no sólo del tipo de respuesta adaptativa que realizará el corazón sino también de la evolución de la hipertrofia compensada a la descompensada. Dicho de otra manera, hablamos de que una hipertrofia está "descompensada" básicamente cuando el estrés es elevado y no cuando sólo hay gran incremento de la masa. Esto último es debido a que quizás el gran aumento del espesor de la pared está normalizando el estrés que a su vez es uno de los determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico (Tyagi SC, 2001).

Las características del estímulo en su papel de modulador del tipo de hipertrofia es un hecho que se observa en la hipertrofia fisiológica y es aun de mayor importancia en la patológica (Campbell SE, 2006). Dos tipos de estímulos modifican la carga de trabajo del ventrículo izquierdo: la postcarga o sobrecarga de presión, representada por el estrés parietal predominantemente sistólico y la precarga o sobrecarga de volumen, por el estrés parietal predominantemente diastólico (Pelouch V, 2000).

Ante el aumento de la postcarga el ventrículo responde incrementando el desarrollo de fuerza y presión para vencer la resistencia. Es probable que el estiramiento inducido por la carga determine un aumento del estado inotrópico mediante la señal tomada por los mecanorreceptores auriculares y ventriculares, los que a su vez modulan diferentes canales "activados por estiramiento" que podrían llevar a una estimulación simpática (Weber KT, 2004).

Otra forma de que el corazón aumente en forma aguda su estado contráctil secundariamente al aumento de la carga ventricular es a través de mecanismos homeométricos ("efecto Anrep"). Este proceso de adaptación aguda permite mantener estable el gasto cardíaco, aunque sin embargo presenta como desventaja un franco incremento del estrés parietal (Simon SR, 2003).

Por la ley de Laplace, el incremento del estrés en forma aguda por el aumento de la presión intraventricular y en forma crónica por la tendencia a la modificación del radio, condiciona un aumento significativo del consumo de oxígeno y una pérdida de la eficiencia miocárdica, lo cual determina la limitación de este mecanismo adaptativo en el tiempo (Shroff SG, 2011). La descripción realizada corresponde a lo que Meerson clasificó en 1983 como estadio I o de hiperfunción en el proceso de adaptación miocárdica al incremento del estrés (Pelouch V, 2000).

El período II representa un estado de hipertrofia compensatoria, en donde el incremento del trabajo induce un crecimiento cardíaco que compensa la sobrecarga de trabajo y el estrés parietal (Campbell SE, 2006).

El período III es el de insuficiencia cardíaca en el que la eficiencia cardíaca por unidad de masa se ve comprometida, disminuyendo la capacidad del corazón para llenarse y producir fuerza (Tyagi SC, 2001). La importancia de las bases celulares en el proceso de hipertrofia se pone de manifiesto al haberse observado un incremento de la síntesis de ARN a las 24 horas de someter al corazón a un incremento o sobrecarga de trabajo (Simon SR, 2003).

2.7.4. EVOLUCIÓN DE LA HIPERTROFIA

La hipertrofia miocárdica puede mantenerse en una condición estable durante un largo período o evolucionar en dos sentidos: a la descompensación o a la regresión. La evolución de la hipertrofia compensada a descompensada es una situación de suma importancia en el desarrollo de este mecanismo adaptativo ; ya en 1801 Jean Nicolás Corvisart en Francia distinguía que la hipertrofia o "aneurisma activo" incrementaba la fuerza del corazón mientras que la dilatación o "aneurisma pasivo" disminuía la energía cardíaca para la contracción; el estudio cardíaco Framingham contemporáneo documentó el claro incremento de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, convirtiéndose en un poderoso predictor independiente de mal pronóstico (Campbell SE, 2006).

Un primer concepto es comprender que la hipertrofia se encuentra en una situación de descompensación básicamente cuando el incremento del estrés no está balanceado por un incremento proporcional de la masa. Pero cuáles son los factores determinantes de la evolución de la hipertrofia cardíaca a la descompensación continúa siendo tema de continuo debate. Se podrían considerar, probablemente, factores estructurales a nivel celular, alteraciones del intersticio y finalmente modificaciones vasculares (Tyagi SC, 2001).

2.8. MODELOS DE HIPERTROFIA CARDIACA

Se ha demostrado que el desarrollo de HC se acompaña de disminución de la presión arterial, con aumento de la masa miocárdica. El uso de ciertas drogas antihipertensivas, como los bloqueadores β adrenérgicos, incrementan la masa ventricular izquierda. Además, las drogas simpatorlíticas y los bloqueadores β adrenérgicos son capaces de inducir la patología en modelos experimentales y

humanos aun sin normalizar la presión arterial (Gómez et al., 1998). En la figura #, se encuentran representadas las respuestas hipertróficas en animales de laboratorio expuestos a diferentes tipos de sobrecarga.

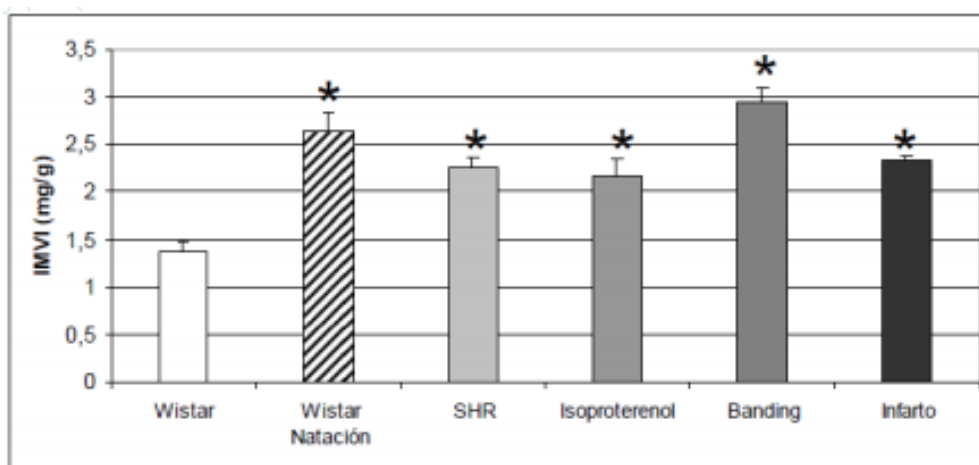


Figura No. 15 Hipertrofia cardiaca que se presenta en ratas Wistar en respuesta a diferentes tipos de sobrecarga. Los datos corresponden al índice de masa ventricular izquierda. Entrenamiento físico intenso (natación); ratas espontáneamente hipertensas (SHR); ratas expuestas al fármaco (Isoproterenol); disminución del diámetro de la raíz aórtica por colocación de un clip (Banding); Infarto de miocardio, producido por ligadura de la arteria descendente anterior (Infarto), (Ennis et al., 2004). Tomado de: ECG-urgencias Bidasoa. <https://n9.ci/6Z90>

El uso de fármacos, como el isoproterenol, conduce a una respuesta inotrópica, evitando la manipulación por cirugía del animal. Ennis et al., (2004), demostraron que su administración conduce a la HC en tiempos menores que en los modelos de inducción mecánica (Figura #), pero sus efectos son más prolongados y aseguran que es el mejor modelo para realizar estudios de los aspectos moleculares de la HC.

2.8.1. ISOPROTERENOL

El agregado de dos grupos metilo a la adrenalina genera isoproterenol, agonista adrenérgico que se une a los receptores para adrenalina con una fuerza 10 veces mayor a la propia adrenalina. Tiene un efecto inotrópico cronotrópico positivo sobre el corazón, es decir aumenta la contractilidad y frecuencia cardiaca, elevando la presión arterial sistólica, mientras que, por sus efectos vasodilatadores, tiende a producir una presión arterial diastólica baja. También estimula la glucogenólisis, (Lodish et al., 2009).

El isoproterenol imita los efectos de las catecolaminas, las cuales cumplen un papel paracrino o endocrino en la circulación embrionaria (Burggren y Keller, 1997). Las catecolaminas, están presentes en la circulación materna, atraviesan la placenta hasta

el embrión, al igual que la epinefrina o agonistas adrenérgicos como el isoproterenol, son ampliamente usadas en estudios teratógenicos (Trend y Bruce, 1989).

El mecanismo molecular por el cual el isoproterenol afecta la actividad cardíaca no se ha demostrado, pero por su naturaleza se ha implicado en al menos dos procesos; la cascada MAPK y con los receptores β -adrenérgicos (Lodish et al., 2009).

Brooks y Conrad (2009), determinaron que la administración de isoproterenol, es un método simple, no invasivo, de fácil administración y con baja incidencia de mortalidad adecuado para producir modelos de animales con lesiones del miocardio y disfunción cardíaca, asociada a la hipertrofia. Este modelo, además, puede ser útil para evaluar los efectos de los genes o terapia con células madre en la disfunción cardíaca, sin los efectos potenciales de confusión de procedimientos invasivos. Así mismo, Yan et al., (2008), determinaron que la administración subcutánea de isoproterenol en ratas adultas induce HC 7 a 8 días después de su aplicación. Mientras que Heather et al., (2009), demostraron que la administración crónica de isoproterenol en ratas adultas, deteriora la función cardíaca, inducida por la hipertrofia, disminuye los ácidos grasos y el metabolismo de la glucosa, similares a los cambios en la dirección y magnitud a los que se encuentran en el corazón de rata después de un infarto de miocardio de gravedad moderada.

Por tanto, la administración de isoproterenol en ratas, resulta en un modelo de hipertrofia cardíaca rápido y altamente reproducible. Al respecto Galindo et al., (2009), realizaron un análisis de la inducción de HC entre el uso de isoproterenol y el ejercicio activo en ratones de 8 semanas después del nacimiento, al comparar los genes de ambos modelos, mediante el uso de microarreglos, concluyen que el uso de isoproterenol es más eficiente para la inducción de hipertrofia y que los genes encontrados tienen mayor correlación con el humano.

Por otro lado, Cha et al., (2009), al analizar la participación de IL-6, en la HC, emplearon ratones neonatos con HC inducida mediante isoproterenol, determinando que el uso de este fármaco incrementa la respuesta a HC después de 7 días de administración diaria. Por su parte Iwasaki et al., (1990), con la finalidad de determinar la función de las catecolaminas en el desarrollo normal y la fase temprana HC, estudiaron crías de 2, 4 y 7 semanas de nacidas provenientes de ratas gestantes tratadas con isoproterenol, encontrando una hipertrofia septal desproporcionada y un desorden intra-celular en el tabique interventricular de los corazones de ratas de 2 y 4 semanas de nacidos cuyas madres habían sido tratadas con isoproterenol.

Sin embargo, estos cambios morfológicos no fueron tan evidentes en crías de 7 semanas después del nacimiento. Por lo que sugirieron que la función anormal de catecolaminas durante el período fetal puede dar lugar a la hipertrofia septal desproporcionada y/o del ventrículo izquierdo.

2.8.2. MECANISMO DE ACCIÓN

El isoproterenol es un potente agonista de los receptores beta1 y beta2-adrenérgicos con efectos mínimos o ninguno sobre los receptores alfa-adrenérgicos en las dosis terapéuticas. El isoproterenol estimula los receptores beta-adrenérgicos en todo el cuerpo excepto en las arterias faciales y glándulas sudoríparas. Intracelularmente, las acciones del isoproterenol están mediadas por el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), cuya producción es aumentada por la estimulación beta. En consecuencia, el isoproterenol estimula el funcionamiento del miocardio sobre todo vía efectos inotrópico y cronotrópico positivos y mejora el flujo de sangre coronario, aunque generalmente no es suficiente para cubrir totalmente la mayor demanda de oxígeno del miocardio, resultante de la estimulación vigorosa beta. Además, el isoproterenol relaja el músculo liso bronquial, del tracto GI y esquelético, aliviando el broncoespasmo y aumentando el flujo sanguíneo. Los principales efectos terapéuticos del isoproterenol sistémico incluyen: relajación del músculo liso bronquial, estimulación cardíaca, vasodilatación en músculo esquelético y la estimulación de la glucogenólisis en el hígado y otros mecanismos calorigénicos como la liberación de ácidos grasos libres. El isoproterenol también induce la liberación de insulina, lo que compensa la hiperglucemia que sigue a la glucogenólisis. Esta actividad es algo única entre otros compuestos adrenérgicos, especialmente la epinefrina. Los efectos del isoproterenol sobre el músculo liso son variados y están determinados por la densidad relativa del receptor y los efectos hormonales. El isoproterenol ejerce su efecto relajante sobre el músculo liso bronquial principalmente mediante la estimulación de los receptores beta2.

La estimulación beta2 también previene la secreción de mastocitos de histamina y otros autacoides, antagonizando así sus efectos sobre los órganos diana y revirtiendo la broncoconstricción y el edema.

Los potentes efectos cardíacos del isoproterenol están mediados principalmente por medio de la estimulación de los receptores beta1 del miocardio y del sistema de conducción del corazón. La estimulación de estos receptores resulta en mayores efectos inotrópico y cronotrópico. La presión arterial sistólica generalmente se eleva

debido a la creciente inotropía, aunque la presión arterial diastólica es disminuida a consecuencia de la vasodilatación inducida por el isoproterenol. Como resultado, se incrementa la presión del pulso. El isoproterenol causa indirectamente una vasodilatación coronaria. A pesar del incremento de oxígeno del miocardio secundaria a la vasodilatación coronaria, los efectos inotrópico y cronotrópico positivos resultan en un aumento en el consumo de oxígeno del corazón mayor, particularmente en relación con el trabajo cardíaco, y en un aumento de la excitabilidad miocárdica y automaticidad. Estos dos últimos efectos cardíacos del isoproterenol aumentan notablemente el potencial para el desarrollo de arritmias. El flujo sanguíneo en los músculos esqueléticos es aumentado por el isoproterenol mediante la estimulación beta2, dando por resultado vasodilatación.

3. HIPÓTESIS

El losartán un antagonista de los receptores de angiotensina, mitiga los efectos excitatorios en el sistema de conducción eléctrico del corazón, generados por la administración de isoproterenol, un agonista de los receptores β adrenérgicos.

4. OBJETIVOS

Objetivo General

Estudiar el papel del losartán sobre los eventos electrocardiográficos del isoproterenol en ratas Wistar.

Objetivos particulares

- Determinar el ritmo sinusal en un trazo electrocardiográfico de tres derivaciones en ratas Wistar.
- Estudiar el papel del isoproterenol en el sistema de conducción eléctrico del corazón
- Evaluar el papel del losartán sobre los eventos electrocardiográficos de la exposición de 6 h al isoproterenol.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Equipo

Electrocardiógrafo de tres derivaciones con una interfaz analógica-digital de la marca *Biopack systems*® Santa Bárbara California, USA.

Instrumentos

Balanza para pesaje de animales de laboratorio.

Soluciones

Solución salina fisiológica al 0.9%

Fármacos

Losartán sódico marca Sigma-aldrich®

Cloruro de isoproterenol marca Sigma-aldrich®

Pentobarbital sódico marca Pisa®

5.1. MODELO BIOLÓGICO

Ratas Wistar macho de 250-310 g, provenientes de bioterio de la FES-Cuautitlán.

Los animales se mantienen a temperatura ambiente, con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h

5.2. GRUPOS EXPERIMENTALES

Se utilizaron tres grupos experimentales con una N experimental de 3 animales por grupo, la vía de administración empleada fue intramuscular y los trazos electrocardiográficos se realizaron en el modelo de animal anestesiado (Pentobarbital sódico 75.6 mg/Kg)

Grupos Experimentales:

1. Control: Se le administró solución salina fisiológica al 0.9% 7 horas previas al registro electrocardiográfico.
2. Tratamiento 1: Se le administró Isoproterenol a una dosis de 5 mg/Kg 6 horas previas al registro electrocardiográfico.
3. Tratamiento 2: Isoproterenol + Losartán. Se administró Losartán Sódico a una dosis de 1 mg/Kg una hora previa a la administración del isoproterenol a una dosis de 5 mg/Kg. Se completó un horario final de 7 h de tratamiento, posteriormente se registraron los trazos electrocardiográficos.

6. RESULTADOS

Parámetros	Control	Isoproterenol	Isoproterenol+Losartán
RR (ms)	16.5 +/- 0.72	23.93 +/- 0.12	22.82 +/- 0.21
R amplitud (mV)	0.65 +/- 0.22	0.7 +/- 0.24	0.73 +/- 0.15
QRS (ms)	15.67 +/- 0.35	16 +/- 0.21	15.87 +/- 0.32
QT intervalo (ms)	53.2 +/- 0.28	51.22 +/- 0.34	52.43 +/- 0.22
Q amplitud (mV)	-0.72 +/- 0.33	-1.51 +/- 0.29	- 0.65 +/- 0.11*
S amplitud (mV)	-0.03 +/- 0.01	-0.21 +/- 0.17	-0.05 +/- 0.12*
Sokolow R+S (mV)	0.68 +/- 0.12	0.91 +/- 0.21	0.735 +/- 0.16*

Los resultados se expresan como el promedio de los datos +/- EE, *p<0.05, N= 6; n= 24

El índice de Sokolow, se calculó como la suma de la onda R + el valor absoluto de la onda S.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las alteraciones en el ritmo cardiaco ocasionadas por fármacos agonistas de los receptores β adrenérgicos como el isoproterenol, permiten utilizarlo como un modelo de estudio en arritmias, principalmente taquicardia. Además, exposiciones de 6, 12, 24 y 48 h a isoproterenol han demostrado ocasionar hipertrofia cardiaca en modelos murinos. Las vías de señalización implicadas en la hipertrofia cardiaca se relacionan con crecimiento y supervivencia celular. Entre ellas la vía de las MAPK, parece tener una importante participación en la regulación positiva de la hipertrofia. Se sabe que la vía de las MAPK participa en la regulación del sistema renina angiotensina, por lo que utilizamos un antagonista de los receptores de angiotensina, losartán, para explorar sus efectos en la regulación negativa de la hipertrofia cardiaca.

El tratamiento con isoproterenol ocasionó incrementos en el intervalo RR, amplitud de Q y amplitud de S, así como en el índice Sokolow.

Es decir, el isoproterenol incrementó el ritmo cardiaco y esto tuvo un efecto tisular en el ventrículo izquierdo, como se comprueba en el índice de Sokolow, el cual

tiene una baja sensibilidad para detectar la hipertrofia ventricular izquierda, pero una alta especificidad y es ampliamente utilizado en la clínica para la valoración de la hipertrofia cardiaca. En el grupo que recibió el tratamiento con isoproterenol y losartán observamos, que los indicadores de hipertrofia cardiaca disminuyeron significativamente en comparación con el grupo de isoproterenol. Es decir, el losartán logró evitar la hipertrofia cardiaca izquierda. Uno de los posibles mecanismos implicados puede ser la regulación negativa de las vías de MAPK mediada por el losartán que impedirían el crecimiento del ventrículo izquierdo.

Actualmente se sabe que varios efectos de la ANG II están mediados por vías MAPK. Kubo y col. informaron que, en cultivos de células de músculo liso vascular, la ANG-II y endotelina provocan un aumento de la actividad de la vía de las MAPK y que dicha actividad fue inhibida por losartán y por un antagonista del receptor de endotelina. Sugirieron que la activación de p38 y JNK estaba relacionada con la señalización ANG II y demostró que dicha activación estaba asociada con la lesión aguda por isquemia-reperusión, así como con el efecto cardioprotector del bloqueo del receptor AT2.

Además, se ha demostrado que la expresión de MAPK en los riñones está modulada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y que las JNK, así como las vías de señalización intracelular de la apoptosis renal relacionadas con ANG II, en el riñón en desarrollo pueden estar mediadas. por la vía p38 MAPK (Ana Coelho, Evelyn Santana, 2008).

En el corazón sobrecargado, el estiramiento celular o la isquemia estimula la MAPK y otras vías mitogénicas. Recientemente, se ha observado que la vía de señalización de MAPK se activa por la deformación celular que induce la secreción de moléculas de adhesión a través de receptores acoplados a proteína G heptahelical. Este sistema también es activado por algunas neurohormonas, como Ang II, ET-1 y noradrenalina (Marca T, Sharma HS, 1992).

En general, se sabe que los factores de crecimiento y el estrés activan las vías MAPK; sin embargo, la activación de cada clase de MAPK parece requerir un estímulo específico (Hesley A, Lundberg MS, 2000).

La vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) es una vía de señalización compuesta por proteínas quinasas de acción secuencial que participan en la regulación del crecimiento celular, proliferación, diferenciación, supervivencia, transformación, apoptosis y otros procesos (Shaul y Seger, 2007).

La vía ERK está acoplada por una proteína de unión a GTP que es activada por el complejo de proteínas G α y G $\beta\gamma$. La isoforma más importante de G α en el corazón que activa ERK es la proteína G α_q . Una vez estimulada por los agonistas de Ang II, ET-1 o α -adrenérgicos, la proteína G α_q activa la fosfolipasa C para catalizar la hidrólisis de los fosfolípidos en el lado citoplásmico de la membrana para producir diacilglicerol (DAG) e inositol-3,4,5- trifosfato (InsP 3). Luego, DAG estimula la proteína quinasa C (PKC) de serina / treonina quinasa dependiente de lípidos y la proteína G $\beta\gamma$ para activar la cascada de señalización ERK (Sadoshima J, Qiu Z, 1995).

En cambio, InsP 3 estimula la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y, por lo tanto, activa la vía ERK a través de mecanismos tanto dependientes como independientes de Ras. La activación de los receptores β -adrenérgicos da como resultado la producción de AMP cíclico que a su vez activa la proteína quinasa A que cataliza la fosforilación de muchos factores transcripcionales a través de la vía MAPK y, por lo tanto, estimula la síntesis de proteínas y el crecimiento celular (Farnsworth CL, Freshney NW, 1995).

Debido a que Ras juega un papel crítico en la vía MAPK, es importante comprender el mecanismo subyacente para la activación de Ras. Una cascada de transducción de señalización desencadenada por la unión de un ligando a su receptor activará Ras después de la activación de MAPK. Esto, a su vez, fosforila los factores de transcripción, ya sea directamente o mediante la activación de otra serina / treonina quinasa, Rsk, y promueve la transcripción de genes necesarios para la respuesta de crecimiento. Estos resultados demuestran además un papel de MAPK en los mecanismos moleculares de la hipertrofia cardíaca (Cook SA, Sugden PH, 1999).

Como se discutió anteriormente, tanto el DAG como el InsP3 promueven el crecimiento en cardiomiocitos a través de diferentes vías de señalización, aunque ambos finalmente incluyen la cascada ERK. Debido a que PKC es otro activador de Ras, tanto Ras como PKC pueden regular la concentración de Ca²⁺ en los cardiomiocitos a través de la cascada Raf-MEK-ERK y, por lo tanto, esta vía puede representar un determinante crítico de la función fisiológica cardíaca (Ho PD, Zechner DK, 1998).

A partir de un estudio experimental realizado con cardiomiocitos de ratas neonatales estirados mecánicamente, Yamazaki et al. 1996 han informado que CV-11974, un antagonista del receptor de angiotensina tipo 1, bloqueó completamente la activación

de MAPK debido al estiramiento. Estos resultados demuestran que Ang II, el mediador secretado por los cardiomiocitos estirados, probablemente participó en la activación de las vías de señalización de Raf-1-MKK-MAPK (Yamazaki T, Komuro I, 1996). También se había sugerido que el estrés mecánico, que normalmente inicia la secreción de Ang II, es el posible activador de MAPK (Komuro I, Kudo S, 1996). En otro estudio realizado en cardiomiocitos de rata neonatal, Zou et al (Zou Y, Komuro I, 1996) observaron que PKC y Raf-1, pero no tirosina quinasas o Ras, son críticos para las actividades de ERK estimuladas por Ang II. Además, Takemoto et al (Takemoto Y, Yoshiyama M, 1999) también informaron de la activación de MAPK miocárdico en el corazón de rata in vivo después de aplicar Ang II o agonistas α o β -adrenérgicos.

Las ERK se han implicado durante mucho tiempo como reguladores de la hipertrofia cardíaca debido a su activación en respuesta a la mayoría, sino a todos, los estímulos de estrés que se sabe que inducen el crecimiento hipertrófico. Como resultado, se están realizando intensos esfuerzos para desarrollar compuestos que inhiban esta vía y, por lo tanto, proporcionen un agente terapéutico potencial que podría atenuar el crecimiento cardíaco (Duncia et al., 1998; English y Cobb, 2002).

8. CONCLUSIONES

El isoproterenol como modelo de hipertrofia cardíaca resulta adecuado para evaluaciones electrocardiográficas.

El tratamiento con losartán disminuye el marcador electrocardiográfico asociado con la hipertrofia ventricular izquierda (Sokolow-Lion).

9. PERSPECTIVAS

Es necesario explorar las vías de señalización que participan en la regulación negativa de la hipertrofia ventricular izquierda, como la vía de las MAPK. Esto ayudaría al estudio de la enfermedad y los tratamientos asociados a ella.

Este trabajo demuestra el efecto del losartán en la prevención de la hipertrofia cardíaca, mediante la utilización de técnicas de electrocardiografía. Es importante seguir investigando las vías de señalización que participan en el efecto cardioprotector, así como su curso temporal y los puntos críticos del tratamiento.

10. REFERENCIAS

(1) Tortora, Gerald. Derrickson, Bryan. 2006. Principios de Anatomía y Fisiología. 11ª. Edición. Editorial Médica Panamericana. México DF. México. Cap 6.

(2) Torosa, Avelina. Sistema Cardiovascular. Infermería Virtual. Barcelona, España.

Disponible en línea:

<http://www.infermeravirtual.com/ca-es/activitats-de-la-vida-diaria/la-persona/dimensio-biologica/sistema-cardiovascular-sistema-limfatic/pdf/sistema-cardiovascular.pdf>

(3) Anónimo. Guía de Laboratorio. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, México.

http://fisiopuj.tripod.com/Guias/n_ventricular.pdf

(4) Montalvo Diago, Juana A. 2017. Antología de Fisiología Humana. Universidad Americana. San José, Costa Rica.

(5) Bustos, Jorge. 2015. El corazón como bomba, ciclo cardiaco y excitación rítmica del corazón. Universidad Americana. San José, Costa Rica.

(6) Braunwald E. Regulation of the circulation. N Engl J Med 1974; 290: 1124-1132.

(7) Opie LH. Overload hypertrophy and its molecular biology. En: The heart physiology, from cell to circulation. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, Chapter 23,1998; pp 391- 418.

(8) Zak R. Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. Circ Res 1974; 35 (Suppl II): 17-23. 4. Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle, II: hypertrophy and dilatation of the failing heart. J Cardiac Failure 1998; 4: 67-68.

(9) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. N Engl J Med 1990; 322 :1561-1566.

(10) Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 345-352.

- (11) Homcy CJ. Signaling hypertrophy many switches, how many wires. *Circulation* 1998; 97: 1890-1892. Scotti TM, Hackel DB. Patología. En: Kissane JM, Anderson WA (eds). Buenos Aires, Argentina, Ed Méd Panamericana 1986; pp 649-768.
- (12) Gelpi RJ, Schwint O. Hipertrofia cardíaca. En: Bertolasi CA. *Cardiología* 2000. Buenos Aires, Argentina, Ed Méd Panamericana 1997; pp 111-13.
- (13) Astorri E, Bolognesi B, Colla B. Left ventricular hypertrophy: a cytometric study on 42 human hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1977; 9: 763-775.
- (14) Linzbach AJ. Die Anzahl der Hermskelkerne in normalen, uberlasteten, atrophischen and mit corhomon behandelten herzkammern. *Z Kreislaufforsch* 1952; 41: 641-658.
- (15) Devereaux R, de Simone G, Ganau A, Koren MJ, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy associated with hypertension and its relevance as a risk factor for complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21 (Suppl 2): S38-S44.
- (16) Ganau A, Devereaux R, Roman M y col. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558.
- (17) Baker KM. Cardiac hypertrophy: Mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 33: 13-18.
- (18) Mc Cullag WH, Covell JW, Ross J. Left ventricular dilatation and diastolic compliance changes during chronic volume overloading. *Circulation* 1971; 45: 943-951.
- (19) Opie LH. Overload hypertrophy and its molecular biology. En: *The heart physiology, from cell to circulation*. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, Chapter 23, 1998; pp 393- 396.
- (20) Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7 :1140-1147.
- (21) Hittinger L, Shannon R, Bishop SP, Gelpi RJ, Vatner SF. Subendomyocardial exhaustion of blood flow reserve and increased fibrosis in conscious dogs with heart failure. *Circ Res* 1989; 65: 971-980.

- (22) Nguyen ND, Buja LM. The role of ventricular wall stress in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Pathol* 1994; 3: 19-32.
- (23) Ana Paula Coelho Balbi, Evelyn Cristina Santana Marin, Heloisa Della Coletta Francescato, Roberto Silva Costa & Terezila Machado Coimbra, 2008. "MAPK and angiotensin II receptor in kidney of newborn rats from losartan-treated dams.": <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0830-1>
- (24) Schluter KD, Piper HM. Regulación del crecimiento en los cardiomiocitos adultos. *FASEB J.* 1999; 13 (Supl.): S17–22.
- (25) Ma XL, Kumar S, Gao F y col. La inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 disminuye la apoptosis de los cardiomiocitos y mejora la función cardíaca después de la isquemia y reperfusión del miocardio. *Circulación.* 1999; 99 : 1685–91.
- (26) Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. La lesión por reperfusión induce la apoptosis en los cardiomiocitos de conejo. *J Clin Invest.* 1994; 94 : 1621–8.
- (27) Roulston A, Reinhard C, Amiri P, Williams LT. La activación temprana de la quinasa c-Jun N-terminal y la quinasa p38 regulan la supervivencia celular en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa. *J Biol Chem.* 1998; 273 : 10232–9.
- (28) Bogoyevitch MA, Andersson MB, Gillespie-Brown J, et al. Estimulación del receptor adrenérgico de la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos e hipertrofia cardíaca. *Biochem J.* 1996; 314 : 115-21.
- (29) Yamauchi-Takahara K, Hirota H, Kunisada K, et al. Funciones de las vías de señalización de gp130 en miocitos cardíacos: avances recientes e implicaciones para la enfermedad cardiovascular. *Fallo de tarjeta J.* 1996; 2 (Supl.): S63–8.
- (30) Babu, GJ, Lalli, MJ, Sussman, MA, Sadoshima, J. y Periasamy, M. (2000). La fosforilación de elk-1 por la vía MEK / ERK es necesaria para la activación del gen c-fos durante la hipertrofia de los miocitos cardíacos. *J. Mol. Cell Cardiol.* 32, 1447-1457. doi: 10.1006 / jmcc.2000.1185.
- (31) Bueno, OF, De Windt, LJ, Tymitz, KM, Witt, SA, Kimball, TR, Klevitsky, R., et al. (2000). La vía de señalización MEK1-ERK1 / 2 promueve la hipertrofia cardíaca

compensada en ratones transgénicos. *EMBO J.* 19, 6341–6350. doi: 10.1093 / emboj / 19.23.6341.

(32) Bueno, OF y Molkentin, JD (2002). Participación de quinasas reguladas por señales extracelulares 1/2 en la hipertrofia cardíaca y la muerte celular. *Circ. Res.* 91, 776–781. doi: 10.1161 / 01.RES.0000038488.38975.1ª.

(33) Caunt, CJ y Keyse, SM (2013). MAP quinasas fosfatasas de doble especificidad (MKP): moldeando el resultado de la señalización de MAP quinasa. *FEBS J.* 280, 489–504. doi: 10.1111 / j.1742-4658.2012.08716.x.