



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN.

“Expresión relativa del *ARNm* de los receptores B_1 y B_2 de bradicinina y enzima convertidora de angiotensina 2, en el ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra en la evolución de infarto miocárdico.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

JOHANA GRISEL RIVERA MORA

ASESORA : DRA. JAZMÍN FLORES MONROY
CO-ASESORA : DRA. LUISA MARTÍNEZ
AGUILAR

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO,
2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



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

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

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

Expresión relativa del ARNm de los receptores B1, y B2 de bradicinina y enzima convertidora de angiotensina 2, en el ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra en la evolución de infarto miocárdico.

Que presenta la pasante: Johana Grisel Rivera Mora

Con número de cuenta: 310297484 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Junio de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Jazmín Flores Monroy	
VOCAL	Q.F.B. Alejandro Gutiérrez García	
SECRETARIO	M. en C. Raúl Sampieri Cabrera	
1er. SUPLENTE	L.B.D. Rosa María de los Angeles López Cabrera	
2do. SUPLENTE	M. en C. Diego Lezama Martínez	

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

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis se realizó gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) proyecto IN212213 DGAPA-UNAM; Cátedra PIAPIC-30, PIAPIME ID: 2.11.06.17; PIAPI 1645, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la máxima casa de estudios de Latinoamérica, a mi *alma máter* la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 por formarme como profesionista, por permitirme aprender y vivir dentro de ella, por cada hora pasada en el aula o en el laboratorio, por cada amigo y profesor conocido, mi infinito agradecimiento.

DEDICATORIA

Mamá, que es lo que puedo decirte, solamente agradecerte todo lo que has hecho junto a mi papá, darte gracias por darme una familia llena de amor, por apoyarme siempre y en cada una de mis decisiones, escuchar cada una de mis inquietudes y brindarme tus brazos cuando más lo necesito, si no estuvieras conmigo no sería la mujer que soy ahora, todo lo que soy hasta ahora es por y para ustedes, sin su esfuerzo no estaría en este momento escribiendo esta dedicatoria. Papá, ¡Eres el mejor padre del mundo!, se que todos heredamos ese carácter tan fuerte tuyo y aunque tiene sus defectos, también sus virtudes, ser una persona capaz de tomar decisiones y esforzarse al máximo en lo que haces es parte de la herencia que me has dejado, un corazón tan noble como el tuyo y lleno de amor para su familia es mi ideal en un futuro. Para ambos, esto solo es un poco de lo mucho que siento por ustedes, los amo con todo mi corazón. ¡Hermanitos! , Arturo crecimos juntos, así que con seguridad puedo decir que aunque eres mi hermanito, eres mi compañero de travesuras y juegos. Te amo mucho hermano y siempre deseare para ti la felicidad y el éxito. Karol la más pequeña de la familia y mi pequeña padawan, para ti que estamos separadas por 6 años, solamente quiero que entiendas que lo que hacemos por ti, siempre es con la finalidad de procurar tu seguridad por el simple hecho de amarte, ojala algún día entiendas eso, siendo tu hermana mayor solo espero que pueda ser un excelente ejemplo, cumple tus sueños, esfuézzate al máximo porque todo el trabajo duro tiene su recompensa. Te amo hermanita, espero algún día tener en mis manos tu tesis de licenciatura sea lo que sea que estudies. A mis abuelitos Goyo, Raquel y July, por darme el amor que solo los abuelitos pueden dar, a mi tía Norma, por dejarme vivir contigo cuando lo necesite, por ser la mejor tía del universo y apoyarme siempre.

A la Dra. Jazmín Flores Monroy por creer en mí y permitirme realizar esta tesis bajo su asesoría, le agradezco cada uno de los consejos y las platicas tan entretenidas mientras esperábamos nuestra PCR, se ha vuelto uno de los mejores ejemplos en mi vida. A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por permitirme formar parte del equipo del laboratorio de Farmacología del miocardio, por esas platicas mientras llegábamos a su salón, por su asesoría, permitiéndome decir que el laboratorio es capaz de innovar en temas de actualidad gracias a su trayectoria, es admirable. A todo el equipo del Laboratorio de Farmacología, Raúl, Diego, Diana, Laura, Eva y Daniel por brindarme su apoyo, ayuda o simplemente una plática. A la M.C Idalia Ávila Miyazawa, por permitirme ser su alumna por tres años, por compartirme su pasión por la enseñanza, por hacer que amara la

hematología, en todo mi trayecto como estudiante, usted ha sido la profesora a la que más cariño le tengo, gracias por formar a una alumna como yo, es mi ejemplo a seguir.

A mi hermandad, Moon, Aline, Bañitos, por compartir toda la licenciatura conmigo y si no fue toda, la mayoría, son amigos invaluable para mí, todas las risas y locuras que hicimos alguna vez, siempre estarán presentes. Andrea, Gregory y Marisol que les puedo decir, son mis mejores amigos y cada uno forma y toma una pedazo enorme de mi corazón, espero que siempre estemos juntos, pase lo que pase encontraremos la solución, agradezco que escuchen mis problemas y me llenen de consejos. Alejandro, que llevamos siendo amigos por un poco más de 3 años, eres una de las personas a quien puedo confiarle todo, por ayudarme cuando me meto en problemas, por todo eso y más puedo decirte que te quiero.

Alex, no llevamos siendo amigos mucho tiempo, pero este corto periodo que espero dure muchos muchos años más, has sido un amigo increíble para mi, te agradezco toda la ayuda que me brindaste en el laboratorio, en la escritura, en general en esta tesis, sin ti en definitiva no hubiera terminado tan pronto, seamos amigos mucho tiempo más, tengamos esas platicas tan amenas de siempre y permíteme devolverte un poco de lo que me has brindado.

Y al final pero no menos importante, al futuro para nosotros, a lo que nos depara una vida llena de planes, sea lo que sea que venga que esté lleno de emoción, que logremos cumplir cada uno de los sueños que hemos planteado, permíteme escuchar un poco más de la música que es tan especial para ti ♥

“Hot summers day, rock´ and roll
The way you´d play for me at your show
And all the ways I got to know.
Your pretty face and electric soul.
Oh! That grace
Oh! That body
Oh! That face make wanna party.
He´s my sun, he makes me shine like diamonds...”

-Young and beautiful-L.R

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	9
INDÍCE DE FIGURAS	11
INDÍCE DE TABLAS	11
INDÍCE DE GRÁFICAS.....	12
1.0 INTRODUCCIÓN	13
2.0 SISTEMA CARDIOVASCULAR	14
2.1 Generalidades del sistema cardiovascular.....	14
3.0 ANATOMÍA DEL CORAZÓN.	14
3.1 Localización anatómica del corazón	14
3.2 Morfología externa del corazón.....	15
3.3 Morfología interna del corazón	15
3.4 Aurículas y ventrículos del corazón	17
3.5 Irrigación sanguínea del corazón.....	18
3.6 Sistema de conducción cardíaco.	19
4.0 FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN	20
4.1 Estructura del miocito	20
4.2 Mecanismo de acople excitación-contracción del músculo cardíaco.....	21
4.3 Gasto cardíaco.	24
4.3.1 Precarga	24
4.3.2 Poscarga	25
5.0 INFARTO AL MIOCARDIO.....	25
5.1 Definición y clasificación.	25
5.2 Etiología del infarto.....	26
5.3 Manifestaciones clínicas.....	27
5.4 Criterios de diagnóstico del IAM.	28
5.5 Remodelación ventricular post infarto fisiopatología.	29
5.5.1 Remodelación temprana.....	30
5.5.2 Remodelación tardía	31
5.5.3 Reparación del tejido, formación de fibrosis	35
5.6 Insuficiencia cardíaca en mujeres e incidencia.....	36
5.6.1 Etiología	37
5.6.2 Fisiopatología	39
5.6.3 Estrógenos y coagulación.....	41
5.6.4 Efectos mediados por esteroides sobre el endotelio.....	41
5.6.5 Óxido nítrico.....	42

6.0 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA	44
6.1 Enzima Convertidora de Angiotensina	45
7.0 SISTEMA CALICREINA CININA	47
7.1 Características de los receptores B ₁ y B ₂	48
8.0 HIPÓTESIS	50
9.0 OBJETIVOS	50
9.1 Objetivo general:	50
9.2 Objetivos particulares:	51
10. MATERIAL Y MÉTODOS	51
10.1 Material.....	51
10.2 Selección de primers	52
10.3 Inducción de infarto miocárdico.....	54
10.4 Extracción de ARN por medio del kit Pure link®	55
10.5 Cuantificación de ARN y RT-PCR.....	56
10.6 Amplificación por medio de PCR en tiempo real	56
11. RESULTADOS	58
12. ANÁLISIS DE RESULTADOS	63
13. CONCLUSIONES	67
14. REFERENCIAS	68

ABREVIATURAS

Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
ANP	Péptido Natriurético Auricular (siglas en inglés)
BK	Bradicinina
BNP	Péptido Natriurético Cerebral (siglas en inglés)
Ca²⁺	Ión calcio
CE	Células Endoteliales
E2	Estradiol
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECG	Electrocardiograma
ET-1	Endotelina 1
FC	Frecuencia Cardíaca
FHDE	Factor Hiperpolarizante Derivado de Endotelio
GC	Gasto Cardíaco
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
IM	Infarto al Miocardio
Lys-BK	Lisil-bradicinina
MLV	Músculo Liso Vascular
MMPs	Metaloproteinasas de matriz
NAV	Nódulo Auricular Ventricular
NE	Norepinefrina
NO	Óxido Nítrico
NSA	Nódulo Sinoauricular
PA	Presión Arterial
PAI-1	Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1
PGI₂	Prostaciclina
PKC	Proteína Cinasa C
PLC	Fosfolipasa C

PNs	Péptidos Natriuréticos
RB₁	Receptor B ₁ de bradicinina
RB₂	Receptor B ₂ de bradicinina
RET_A	Receptor ET-1A
RET_B	Receptor ET-1B
RS	Retículo Sarcoplásmico
RyR2	Receptores de Rianodina tipo 2
SCC	Sistema Calicreína Cinina
SNC	Sistema Nervioso Central
SRA	Sistema Renina Angiotensina
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TGF-β1	Factor de Crecimiento Transformante β (siglas en inglés)
TnC	Troponina C
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
VS	Volumen Sistólico

INDÍCE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del corazón	16
Figura 2. Pared posterolateral del ventrículo izquierdo	17
Figura 3. Irrigación sanguínea del corazón.	18
Figura 4. Músculo cardíaco y sistema de conducción	19
Figura 5. Estructura de los miofilamentos que componen los sárcómeros.....	21
Figura 6. Mecanismo de excitación-contracción del músculo cardíaco.....	23
Figura 7. Infarto agudo al miocardio	27
Figura 8. Aumento del tamaño de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo.....	32
Figura 9. Prevalencia de IC por edad y sexo en Latinoamérica	37
Figura 10. Factores que favorecen el riesgo de infarto en Latinoamérica.	39
Figura 11. Liberación de NO a partir del endotelio.....	43
Figura 12. Representación esquemática del SRA.....	45
Figura 13. Estructura de ECA somática.....	46
Figura 14. Representación del SRA intracelular cardíaco	47
Figura 15. Representación esquemática de la secuencia de aminoácidos del receptor B ₂ en humano	49
Figura 16. Representación esquemática de la secuencia de aminoácidos del receptor B ₁ en humano	50
Figura 17. Características del primer para el receptor B ₁ de bradicinina.	53
Figura 18. Características del primer para el receptor B ₂ de bradicinina.	53
Figura 19. Características del primer para ECA2	54
Figura 20. Características del primer para GAPDH	54

INDÍCE DE TABLAS

Tabla 1. Efectos diferentes de las hormonas sexuales.	40
Tabla 2. Secuencia de los primers de las proteínas B ₁ , B ₂ , ECA2 y GAPDH.....	52
Tabla 3. Programa para la síntesis de cDNA	56
Tabla 4. Preparación del sistema para qPCR para cada proteína.....	57
Tabla 5. Programa para qPCR de cada proteína.	57
Tabla 6. Estudios hemodinámicos y masa cardíaca	58
Tabla 7. Expresión relativa del ARNm de ECA2, RB ₁ y RB ₂	59

INDÍCE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Expresión relativa de <i>ARNm</i> de ECA2 en ventriculo izquierdo de rata Wistar hembra tras IAM	60
Gráfica 2. Expresión relativa de <i>ARNm</i> de RB ₁ en ventriculo izquierdo de rata Wistar hembra tras IAM	61
Gráfica 3. Expresión relativa de <i>ARNm</i> de RB ₂ en ventriculo izquierdo de rata Wistar hembra tras IAM	62

1.0 INTRODUCCIÓN

El infarto agudo al miocardio (IAM) es la necrosis o muerte de una porción del músculo cardíaco que se produce cuando se obstruye completamente el flujo sanguíneo en una de las arterias coronarias, constituye una de las enfermedades más frecuentes y de elevada mortalidad en los servicios de urgencias, así como de discapacidad que afecta a la población en edad productiva, con una relación 3:1 hombre-mujer. En México tiene una tasa de mortalidad que ha ido en ascenso en los últimos 30 años, actualmente la cardiopatía isquémica (CI) constituye la principal causa de defunción en las mujeres, aun por arriba de la cifra que ocupan todos los tipos de cáncer juntos; representa, en consecuencia, un gran problema de salud pública (Vallejo, Ledesma, Arriaga, 2001).

Numerosos estudios clínicos señalan que los hombres son más susceptibles a sufrir enfermedades cardiovasculares que las mujeres en la misma edad. La protección en las mujeres está estrechamente relacionada con los niveles de los estrógenos en sangre (Franco, Mendoza, Lemini, 2003).

Posterior al infarto agudo de miocardio, el proceso de remodelación se caracteriza, clínicamente, por aumento de la cavidad ventricular. En la fase aguda, la dilatación ventricular es consecuencia del proceso de expansión del infarto, mientras que la dilatación cavitaria tardía es consecuencia del proceso de hipertrofia excéntrica. En la fisiopatología del proceso de remodelación post-IAM, merece destaque la participación del sistema renina angiotensina-aldosterona y del sistema calicreína cinina. La activación de estos sistemas estimula vías de señalización intracelulares, con consecuente aumento de la síntesis proteica en miocitos y fibroblastos, lo que causa hipertrofia celular y fibrosis (Zornoff, Paiva, Duarte, Spadaro, 2008). En el presente estudio se analizó la expresión relativa de algunas proteínas de estos sistemas como ECA₂, RB₁ y RB₂ en ratas Wistar hembra con oclusión coronaria de 48 h, 1, 2, 3 y 4 sem para evaluar su participación en el infarto.

2.0 SISTEMA CARDIOVASCULAR

2.1 Generalidades del sistema cardiovascular.

El sistema cardiovascular se denomina, a veces simplemente aparato circulatorio. Está formado por el corazón, que es un dispositivo muscular de bombeo, y por un sistema cerrado de vasos llamados arterias, venas y capilares. La sangre es bombeada por el corazón a través de este circuito cerrado, pasando una y otra vez por los distintos órganos del cuerpo. El circuito arteriovenoso que la sangre recorre por el organismo, comienza con el ventrículo izquierdo del corazón a partir de allí, a través de la arteria aorta, sigue su trayecto hacia todos los vasos arteriales del organismo con el fin de irrigar a todos los órganos de la economía. Luego de pasar por los capilares sanguíneos, la sangre circula hacia el sistema venoso para así desembocar en la aurícula derecha por medio de las venas cava superior e inferior. Desde la aurícula derecha, la sangre pasa al ventrículo derecho para arribar a la arteria pulmonar y continuar con el circuito pulmonar, terminando nuevamente en el ventrículo izquierdo y recomenzando el ciclo. Las venas del estómago, intestino, páncreas, vesícula biliar y bazo no desembocan directamente en la vena cava inferior, si no que tienen un pasaje previo por la vena porta hacia el hígado, para luego si desembocar en la vena cava inferior por medio de la vena hepática (Lépori, 2006)

3.0 ANATOMÍA DEL CORAZÓN.

3.1 Localización anatómica del corazón

El corazón es una estructura cónica relevante pequeña de tamaño casi igual al de el puño de una persona, su masa promedio es de 200-300 g, está situado en el tórax por detrás del esternón y delante del esófago, la aorta y la columna vertebral. A ambos lados de él están los pulmones. El corazón descansa sobre el diafragma, músculo que separa las cavidades torácica y abdominal. Se encuentra dentro de una bolsa denominada pericardio. La bolsa pericárdica tiene dos hojas: una

interna sobre la superficie cardíaca y otra externa que está fija a los grandes vasos que salen del corazón. Entre ambas hojas existe una escasa cantidad de líquido para evitar su roce cuando late. La superficie más externa del pericardio está fija a las estructuras próximas mediante ligamentos. Así, está unido por éstos al diafragma, la columna vertebral y la pleura de ambos pulmones (Aragoncillo, 2010).

3.2 Morfología externa del corazón

El corazón tiene forma de cono invertido con la punta (ápex) dirigida hacia la izquierda. En la base se encuentran los vasos sanguíneos que llevan la sangre al corazón y también la sacan. Los vasos encargados de llevar la sangre al corazón son las venas cavas superior e inferior y las venas pulmonares. Los vasos que se ocupan de sacarla son la arteria pulmonar y la aorta. Las venas cavas, que recogen la sangre venosa de todo el cuerpo, desembocan en la aurícula derecha, y las venas pulmonares, que llevan la sangre oxigenada desde los pulmones, terminan en la aurícula izquierda. También se observan dos estructuras: una a la derecha de la aorta y otra a la izquierda de la arteria pulmonar; se denominan orejuelas y forman parte de las aurículas. El corazón tiene una cara anterior, una posterior y dos bordes: derecho e izquierdo. En la superficie cardíaca se halla la grasa por la que avanzan las arterias y las venas que irrigan el corazón, es decir, las arterias coronarias, que llevan sangre al músculo cardíaco, y las venas coronarias, que la sacan (San Mauro, 2013).

3.3 Morfología interna del corazón

La parte interna del corazón está constituida por cuatro cavidades: dos en el lado derecho y dos en el izquierdo, de ahí que sea común hablar de corazón derecho y corazón izquierdo. Las cavidades situadas en la parte superior se denominan aurículas, y las dispuestas en la parte inferior, ventrículos. En condiciones normales, las cavidades derechas no se comunican con las izquierdas, pues se hallan divididas por un tabique muscular, denominado tabique interauricular, que separa ambas aurículas; el tabique que distancia ambos ventrículos se llama interventricular. En el tabique interauricular se observa una zona delgada sin

músculo, la fosa oval, que está formada por un orificio tapado con una lámina de tejido membranoso, a modo de telón, en el lado de la aurícula izquierda. En el feto no está cerrado y la sangre puede pasar de una aurícula a otra. Normalmente, después del nacimiento el tabique se pega y cierra la comunicación (San Mauro, 2013).

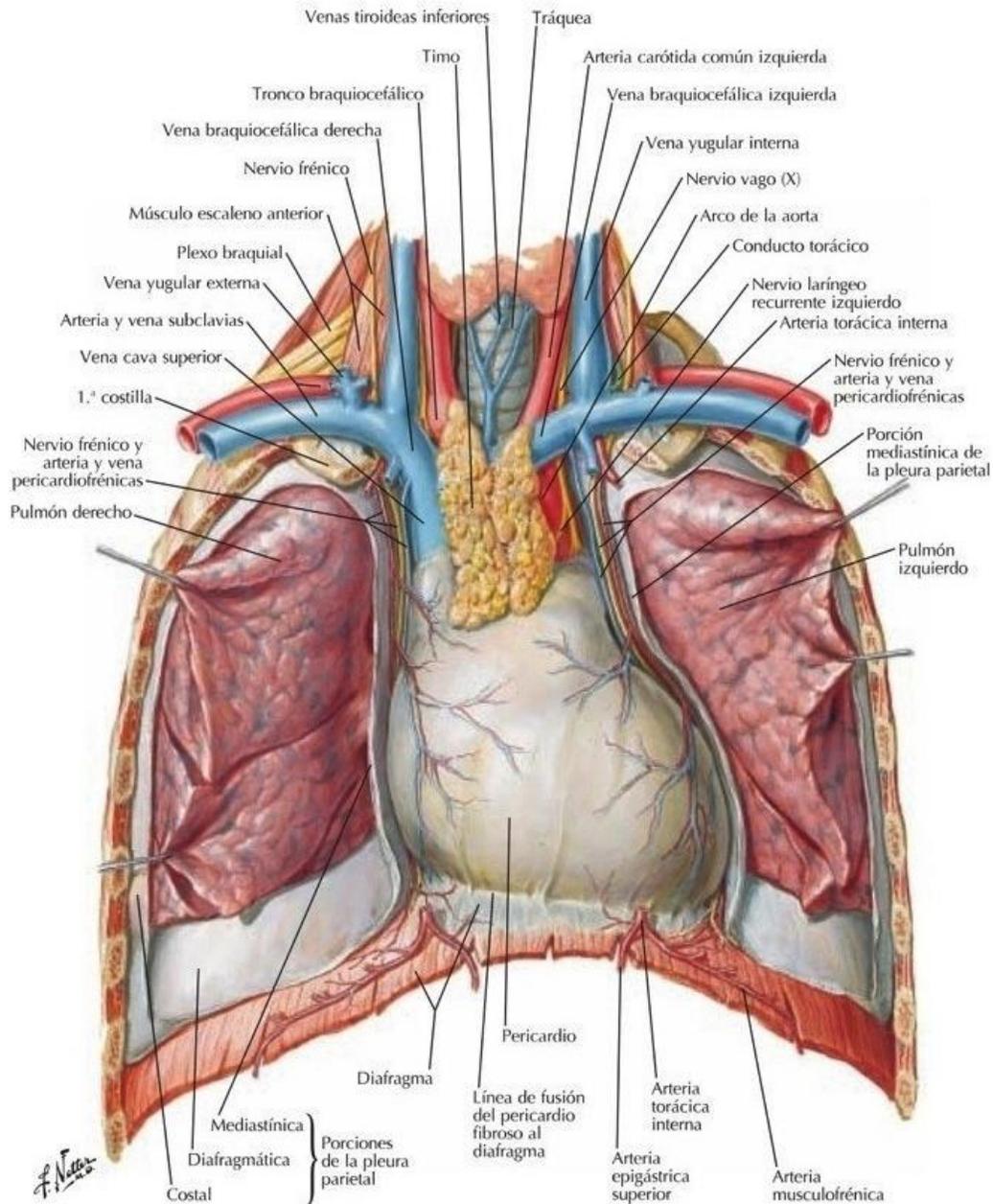


Figura 1. Anatomía del corazón (Netter, 2011)

3.4 Aurículas y ventrículos del corazón

Las aurículas tienen las paredes finas y están constituidas, de fuera hacia dentro, por el pericardio, la hoja interna o miocardio y una capa muy fina o endocardio. Esta última reviste toda la superficie interna del corazón, incluidas las válvulas, y está formada por una capa de células endoteliales, semejantes a las de los vasos sanguíneos, y fibras de colágeno elásticas. La estructura de los ventrículos es semejante. La diferencia estriba en el grosor de la capa muscular. Mientras que el ventrículo derecho tiene un espesor de 3-4 mm, el izquierdo alcanza aproximadamente los 10 mm. Esta diferencia se debe a que, al expulsar la sangre durante la sístole, el ventrículo izquierdo se encuentra con una resistencia mayor: la presión arterial (Aragoncillo, 2010).

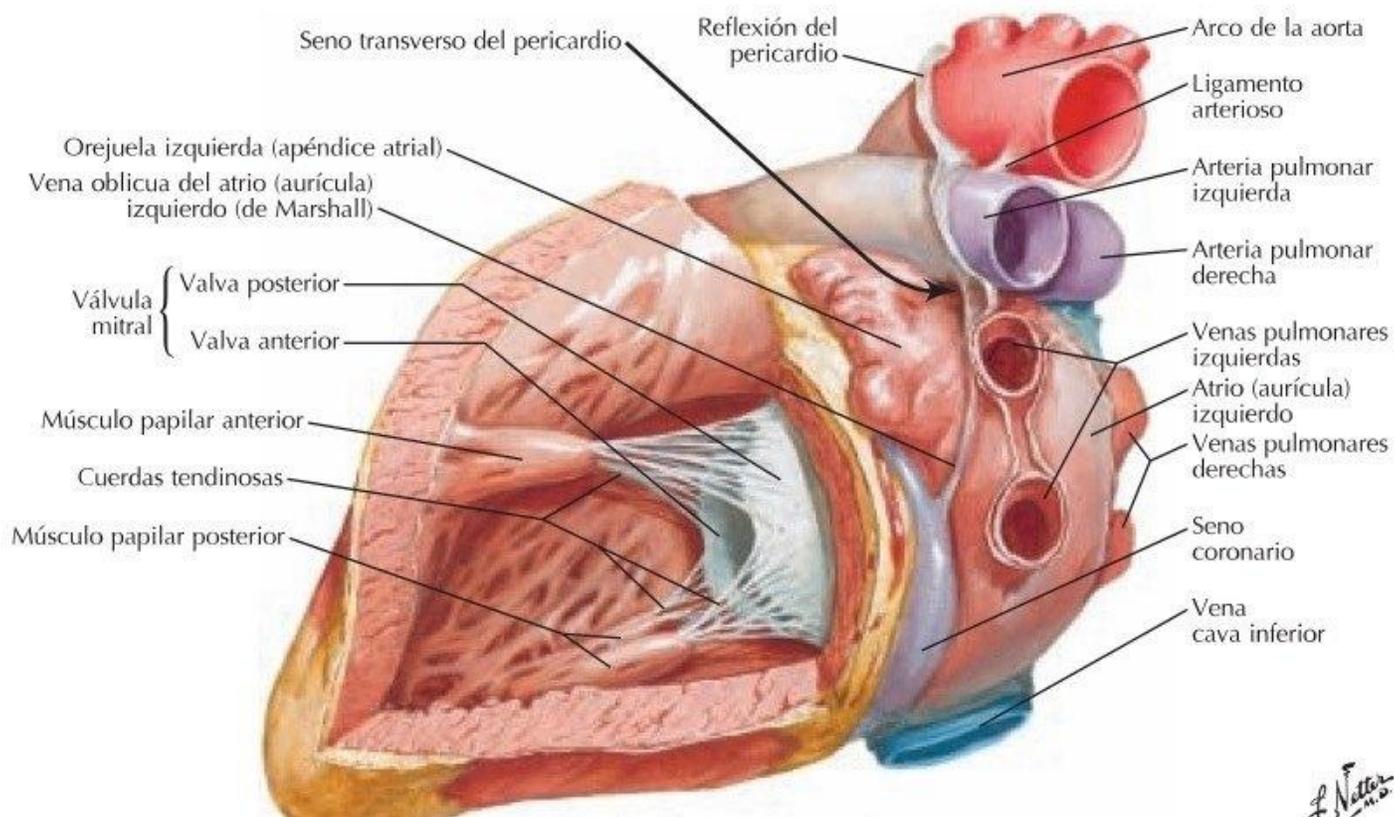


Figura 2. Pared posterolateral del ventrículo izquierdo (Netter, 2011)

3.5 Irrigación sanguínea del corazón

El corazón posee vascularización propia a través de las arterias y venas coronarias. Las arterias coronarias llevan sangre oxigenada al miocardio o músculo cardíaco, estas nacen en la aorta. Ligeramente por encima de la inserción de la válvula aórtica se observan dos orificios, uno situado a la derecha y otro a la izquierda. Del orificio de la derecha surge la arteria coronaria derecha y del izquierdo, el tronco izquierdo. La arteria coronaria derecha va por la superficie externa de la cara anterior, en la grasa del surco entre la aurícula y el ventrículo derechos, da la vuelta por el borde derecho y alcanza la pared posterior. En la zona media desciende entre ambos ventrículos hasta alcanzar la punta del corazón. Esta última parte se denomina arteria coronaria descendente posterior e irriga la parte posterior del tabique interventricular y la pared posterior del ventrículo izquierdo (Prat, 2010).

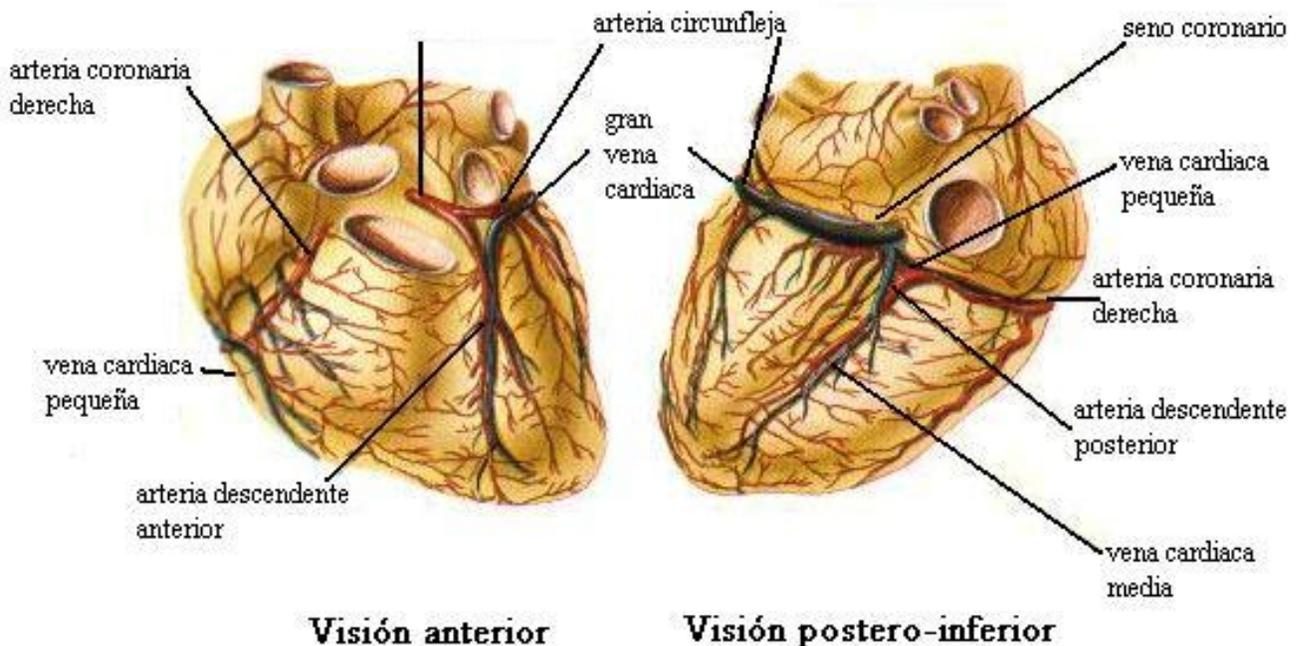


Figura 3. Irrigación sanguínea del corazón. (Netter, 2011)

3.6 Sistema de conducción cardíaco.

Durante un latido normal del corazón, un impulso eléctrico se origina en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, en el nódulo sinoauricular (NSA). Para que el impulso llegue de forma sincronizada a todas las células que forman el músculo cardíaco, el corazón posee un sistema de excitación y conducción especializado. El impulso se transmite a través de las aurículas, desencadenando la contracción auricular y baja por el tabique interauricular hacia el nódulo auriculoventricular (NAV). El impulso se retrasa brevemente en el NAV y después viaja a través del haz de His y de las fibras de Purkinje, para desencadenar la contracción ventricular. La alteración del ritmo cardíaco o cualquier cambio de lugar en la iniciación o secuencia de la actividad eléctrica del corazón que se aparte de lo normal se considera una arritmia cardíaca. Si el latido del corazón es demasiado lento se llama bradiarritmia o bradicardia. Si es demasiado rápido se llama taquiarritmia o taquicardia, sin embargo, dependiendo de la parte del corazón afectado, las consecuencias para la persona implicada son absolutamente diferentes, por lo que las arritmias se clasifican a su vez en ventriculares y supraventriculares o auriculares (Tobón, 2010).

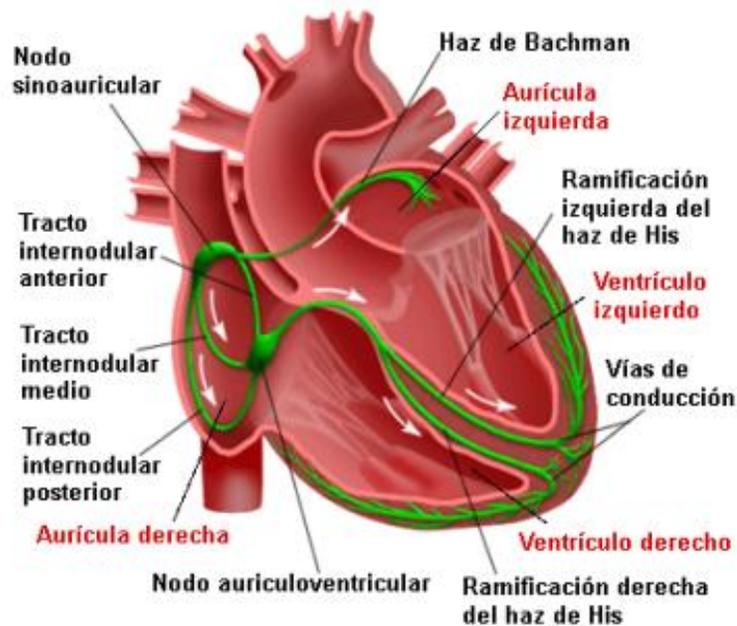


Figura 4. Músculo cardíaco y sistema de conducción (Tobón, 2010).

4.0 FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN

4.1 Estructura del miocito

A lo largo de la evolución, el calcio (Ca^{2+}) dentro de las células se ha convertido en un importante mensajero que realiza gran cantidad de funciones fisiológicas fundamentales como son el acople excitación-contracción en las fibras musculares, la comunicación entre las células, la secreción, el crecimiento e inclusive la muerte. Los miocitos cardíacos poseen un núcleo grande y oval situado en la parte central y se caracterizan por la presencia de uniones terminales altamente especializadas, que se denominan discos intercalares. Los discos intercalares tienen porciones transversales, en las que abundan fascias adherentes, desmosomas, así como uniones comunicantes o “gap junctions”. Estas últimas permiten el acople eléctrico así como el paso de pequeñas moléculas e iones. La membrana de los miocitos se denomina sarcolema y el citoplasma se llama sarcoplasma. El sarcolema presenta invaginaciones hacia el sarcoplasma, que reciben el nombre de túbulos T o túbulos transversos. Los miocitos contienen las organelas típicas, destacándose la presencia de un sistema de retículo endoplasmático liso muy desarrollado que recibe el nombre de retículo sarcoplasmático (RS) y en su interior se acumula gran cantidad de calcio unido a proteínas llamadas calsecuestrina y calreticulina. Una de las principales características de estas células es la presencia de bandas, algunas oscuras y otras claras, que se repiten continuamente a lo largo de la miofibrilla y cuya unidad funcional se conoce con el nombre de sarcómero, compuesto de diferentes tipos de filamentos (Ulate, Ulate, 2006).

1. Filamentos gruesos: compuestos por miosina. La miosina es una proteína formada por 6 cadenas polipeptídicas: 2 cadenas ligeras esenciales, 2 cadenas ligeras reguladoras y 2 cadenas pesadas, cuyos dominios amino-terminales forman una estructura globular, llamada cabeza de la miosina, donde se van a unir las 4 cadenas ligeras.
2. Filamentos delgados: compuestos por 3 tipos de proteínas: la actina, que forma una doble hélice a partir de la actina G; la tropomiosina que también tiene forma

de hebra y se asocia a cada uno de los monómeros de la actina y la troponina, que está constituida por tres subunidades distintas: la troponina T (TnT) que se une a la molécula de tropomiosina; la troponina I (TnI) que está unida a la actina, en una posición que bloquea los centros de unión que existen en la actina para la miosina y la troponina C (TnC), la cual tiene dos dominios: uno de ellos, sería el correspondiente a la terminal amino y el otro a la terminal carboxilo. En cada uno de los dominios existen dos centros de unión al Ca^{2+} . (Saladin, 2013)

3. Filamentos intermedios como la titina, la desmina y la vimentina. La titina es una proteína fibrosa, una de las más largas que se conoce. Actúa como un muelle y tiene una secuencia de aminoácidos que permite que se produzcan las contracciones y se relaja en cuanto finaliza la contracción muscular (Voet, 2007).

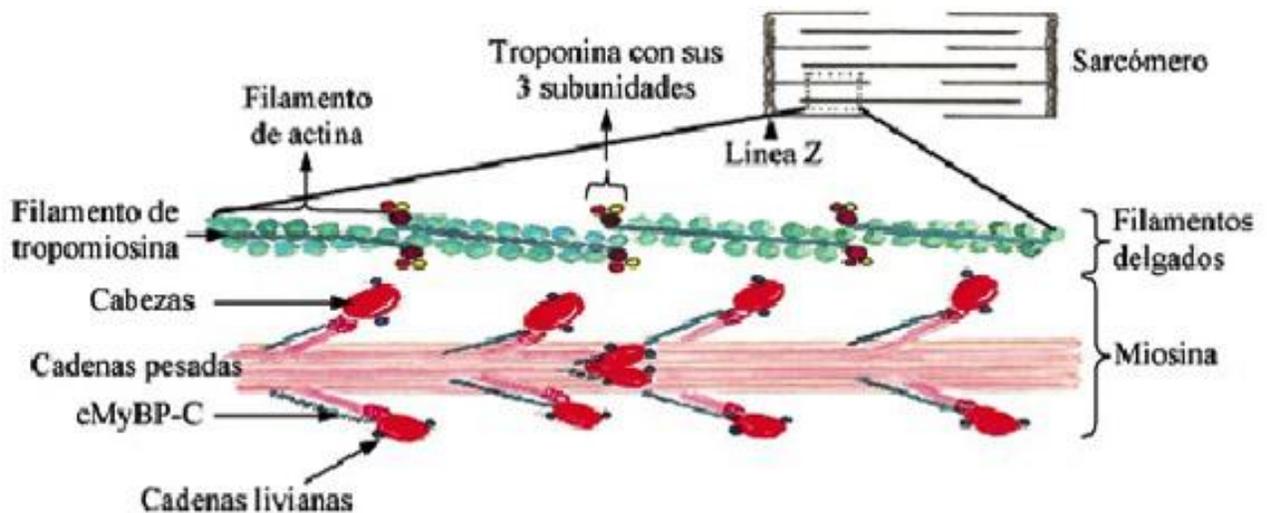


Figura 5. Estructura de los miofilamentos que componen los sarcómeros. cMyBP-C: Proteína C cardíaca que une a la miosina (Ulate, Ulate, 2006).

4.2 Mecanismo de acople excitación-contracción del músculo cardíaco

La secuencia de eventos que se produce durante una contracción del músculo cardíaco es la siguiente: inicialmente, un potencial de acción se desplaza por el sarcolema, incluidos los túbulos T. Durante la fase de la meseta del potencial, se produce el ingreso de Ca^{2+} en los miocitos a través de los canales tipo L4. Este

Ca^{2+} que ingresa funciona como mensajero para producir la liberación de calcio del RS. El fenómeno se conoce como “liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} ” y ocurre a través de canales que están presentes en la membrana del RS y que se conocen con el nombre de receptores de rianodina tipo 2 (RyR2). Los RyR2 se localizan próximos a los canales de Ca^{2+} tipo L, formando unidades funcionales llamadas “couplon”, las cuales constan de aproximadamente 100 RyR2 junto con 25 canales tipo L. El Ca^{2+} que ingresa desde el exterior celular interactúa con los RyR2 y produce su apertura. Al abrirse los RyR2, el calcio que se encuentra almacenado dentro del RS sale, con lo que aumenta la concentración de Ca^{2+} en el citosol. El Ca^{2+} liberado se une a la TnC. El complejo Ca^{2+} -troponina produce el desplazamiento de la tropomiosina del surco de la actina en que estaba ubicada (Ulate, Ulate, 2006).

Ese desplazamiento deja descubiertos los sitios de la actina a los cuales se unen las cabezas de la miosina. La interacción entre la actina y las cabezas de miosina permite que ocurra el ciclo de los puentes cruzados y de esa manera se produzca el acortamiento, es decir, la contracción. Para que se dé este ciclo, es necesario que se hidrolice el ATP y que las cabezas de la miosina interactúen con los sitios descubiertos de la actina. La frecuencia de los ciclos de los puentes cruzados determina la velocidad de acortamiento del músculo. Cuando cesan los potenciales de acción que recorren el sarcolema, la concentración de calcio citosólico comienza a disminuir, provocando que la tropomiosina cubra nuevamente los sitios de la actina que interactúan con los puentes cruzados. Al cubrirse los sitios de interacción, cesa el deslizamiento y el sarcómero recupera la longitud que tenía antes de la contracción, es decir, ocurre la relajación muscular. La concentración de Ca^{2+} citosólico disminuye por la recaptación de calcio en el RS debida a la Ca^{2+} -ATPasa presente en la membrana del RS de los miocitos, o por la salida de este catión de la célula, gracias a la Ca^{2+} -ATPasa del sarcolema.

La actividad de la Ca^{2+} -ATPasa es regulada por una proteína llamada fosfolamban: cuando el fosfolamban está defosforilado, inhibe a esta bomba (Ulate, Ulate, 2006).

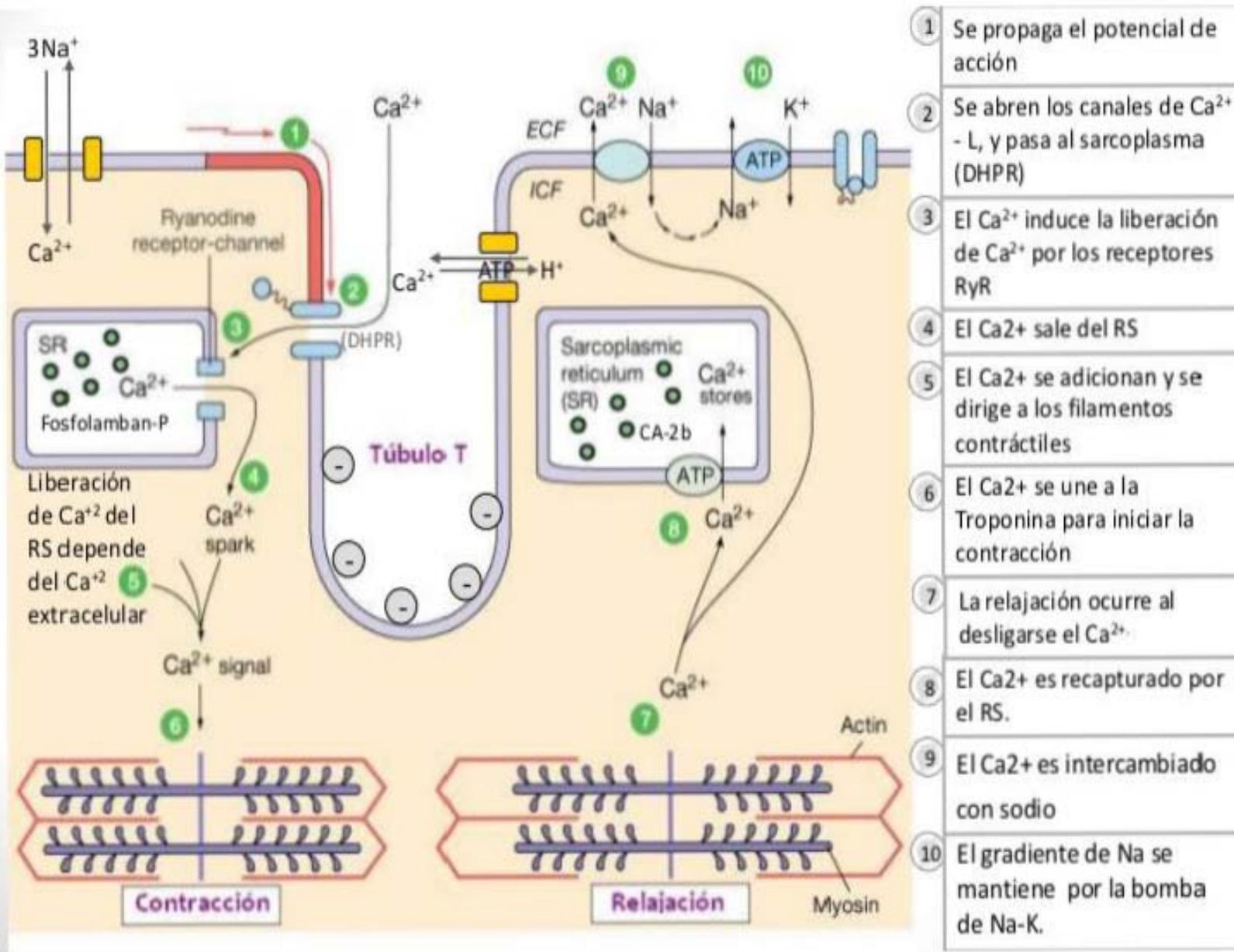


Figura 6. Mecanismo de excitación-contracción del músculo cardíaco (Solano, 2007).

4.3 Gasto cardíaco.

Se denomina gasto cardíaco (GC) a la cantidad de sangre que expulsa el corazón en un minuto. Podemos expresarlo como: $GC = \text{volumen sistólico (VS)} \times \text{frecuencia cardíaca (FC)}$ podemos situar los valores de normalidad del gasto cardíaco en el adulto sano en torno a 4-6.5 L/min en reposo. Sin embargo, el gasto cardíaco, como principal determinante del transporte de oxígeno al organismo, ha de adaptarse, en cada momento, a las necesidades del organismo, por lo que un valor dentro del intervalo de la “normalidad” no sirve, como único dato, para indicarnos que la función cardíaca es óptima (García, Mateu, Maynar, Mercadal, Ochagavía, & Ferrandiz, 2011).

4.3.1 Precarga

Está determinada por la longitud de la fibra cardíaca antes de su contracción. Según la ley de Frank-Starling existe una relación directa entre el grado de elongación de la fibra en diástole y el posterior acortamiento de la fibra miocárdica en sístole. Según la ley de Frank-Starling, a una frecuencia cardíaca constante, el gasto cardíaco es directamente proporcional a la precarga hasta un punto a partir del cual, aunque aumenten las presiones de llenado ventricular, el GC no aumentará y, en determinadas circunstancias podría descender. La precarga, por lo tanto, tiene una relación directa con el llenado ventricular cuyo principal determinante es el retorno venoso al corazón. La relación entre retorno venoso y función cardíaca va a determinar los valores de la presión venosa y el gasto cardíaco del momento. Un aumento en el retorno venoso producirá un aumento del gasto cardíaco en un corazón sano y la presión venosa se mantendrá en límites normales. Por contra, en una situación de fallo cardíaco, el corazón no podrá asumir todo el contenido sanguíneo que le llega, lo que producirá un aumento de la presión de aurícula derecha (presión venosa central) y una disminución del retorno venoso debido al descenso en el gradiente de presión entre el sistema venoso y la aurícula derecha, así como un descenso en el gasto cardíaco (Guadalajara & Quiroz, 2007)

4.3.2 Poscarga

Supone la resistencia al vaciado del corazón. En un corazón sano, la poscarga equivale a la tensión de la pared ventricular en sístole, siendo esta tensión la presión que debe superar el ventrículo para contraerse. El gasto cardíaco tiene una relación inversa con la poscarga. Los principales determinantes de la presión ventricular durante la sístole son la fuerza de contracción ventricular, la distensibilidad de las paredes de la aorta y la resistencia vascular sistémica (Berne, 2001).

5.0 INFARTO AL MIOCARDIO.

5.1 Definición y clasificación.

Desde el punto de vista patológico, el infarto al miocardio (IM) se define como la necrosis de miocitos secundaria a isquemia prolongada: Durante esta situación se detecta un aumento y/o descenso de los biomarcadores cardíacos, preferentemente troponinas, junto a la evidencia de isquemia miocárdica, reconocida a través de alguna de las siguientes condiciones: Síntomas de isquemia, alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia, desarrollo de ondas Q patológicas, evidencias imagenológicas de pérdida reciente de miocardio viable o la presencia de nuevas alteraciones regionales de la contractibilidad parietal. En 2007 se presenta la definición universal de IM, que destaca dos aspectos fundamentales: por un lado énfasis en la importancia de la troponina en el diagnóstico y por otro lado define cinco tipos de infarto, a saber:

- 1) Infarto agudo al miocardio (IAM) espontáneo relacionado a un evento coronario primario (complicación de placa aterosclerótica)
- 2) IAM secundario a un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio, o a un déficit de oferta, no relacionados a un accidente de placa.
- 3) Muerte súbita vinculada a isquemia miocárdica (síntomas, alteraciones electrocardiográficas o demostración de trombo intracoronario).
- 4) IAM en el contexto de una intervención coronaria percutánea.

5) IAM en el escenario de una cirugía de revascularización miocárdica (Bazzino, 2013).

En resumen la definición universal con cinco tipos de infarto se basa en la elevación de troponinas asociada a síntomas isquémicos o evidencia de pérdida de miocardio viable (Bazzino, 2013).

5.2 Etiología del infarto.

La enfermedad que subyace tras el infarto agudo de miocardio es, de forma casi invariable, la arteriosclerosis avanzada de las arterias coronarias. El músculo cardíaco necesita constantemente de un abundante suministro de sangre rica en oxígeno para llevar a cabo la tarea del bombeo de sangre, suministro que le llega a través de la red de arterias coronarias. Cuando se erosiona o se rompe una placa de ateroma en la pared de una arteria coronaria, rápidamente se forma sobre ella un trombo o coágulo que puede llegar a obstruir de forma completa y brusca la luz de la arteria, interrumpiendo el flujo sanguíneo y dejando una parte del músculo cardíaco sin irrigación. Cuando esto sucede, esa parte del corazón deja de contraerse. Si el músculo cardíaco carece de oxígeno y nutrientes durante demasiado tiempo, normalmente más de 20 minutos, el tejido de esa zona muere y no se regenera, desarrollando así un infarto agudo de miocardio. La formación del trombo que ocluye la luz de las arterias coronarias suele ser independiente del grado de obstrucción que la placa de ateroma haya provocado previamente en dicha luz. Esto explica por qué muchos pacientes no presentan ningún síntoma antes de sufrir de forma aguda e inesperada un ataque al corazón. Las placas de ateroma que no obstruyen de manera significativa la luz coronaria pueden pasar durante años inadvertidas, y la enfermedad arteriosclerótica puede no ser reconocida hasta el momento brusco de la rotura de la placa y la oclusión completa del vaso, con la subsiguiente aparición del IAM. Además de la arteriosclerosis y la trombosis de las arterias coronarias, otras causas de infarto agudo de miocardio son extraordinariamente raras. Se han descrito casos de infarto provocados por la embolización dentro de las arterias coronarias de fragmentos de coágulos provenientes de otros lugares, o por la embolización de

fragmentos de verrugas bacterianas procedentes de una endocarditis de la válvula aórtica. También se ha descrito la oclusión aguda de las arterias coronarias en caso de artritis o inflamación de la pared coronaria, o en casos de disección en la pared de la raíz aórtica que afecte al ostium (origen) de una arteria coronaria. Igualmente, se han descrito oclusión coronaria por un espasmo muy prolongado de una arteria coronaria, o infartos en pacientes con mucha hipertrofia del músculo cardíaco en los que existe un desequilibrio extremo del balance entre el flujo sanguíneo aportado por las coronarias y las necesidades de un músculo muy hipertrófico o aumentado (Fernández, 2010).

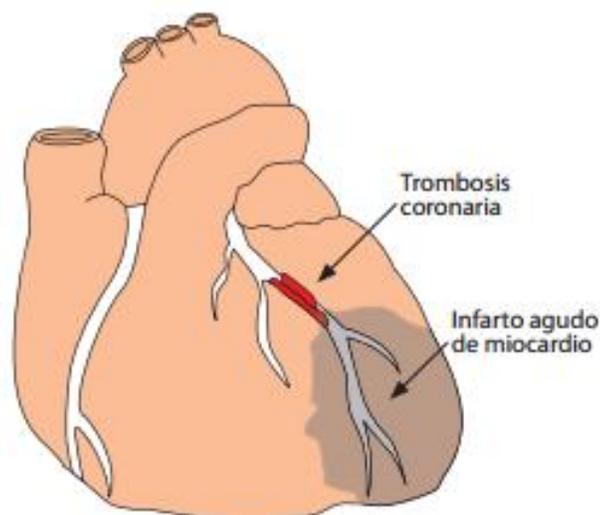


Figura 7. Infarto agudo al miocardio (Fernández, 2010).

5.3 Manifestaciones clínicas.

Al igual que en la angina de pecho, el síntoma característico del infarto agudo de miocardio es el dolor torácico, pero en este caso será un dolor más agudo y más duradero que en la primera. De esta forma, cuando un paciente sufre un infarto agudo de miocardio suele aparecer de forma brusca un dolor opresivo e intenso localizado en el centro del pecho y que se describe como un puño que retuerce o un peso que comprime el corazón. En ocasiones, el dolor se irradia o refleja hacia los hombros y, sobre todo, hacia el brazo izquierdo, recorriendo el borde interno

de éste hasta llegar al dedo meñique. Igualmente, se puede irradiar hacia el cuello, llegando a la garganta e incluso a los dientes y al maxilar inferior. Otras veces, el dolor se puede reflejar hacia la espalda. En cualquiera de estas modalidades, el paciente suele sentir este dolor como algo muy grave, incluso a veces con sensación de muerte inminente (Firman, 2002)

5.4 Criterios de diagnóstico del IAM.

Ya se ha visto cómo se sospecha el infarto agudo de miocardio cuando un paciente presenta los síntomas descritos y cómo se confirma además el diagnóstico en la mayoría de casos con la realización inmediata de un electrocardiograma (ECG). Por tanto, el ECG es la pieza clave para el reconocimiento precoz del infarto y, sobre todo, para poner en marcha sin demora las medidas necesarias para recanalizar urgentemente la arteria coronaria obstruida. Cuando se interrumpe bruscamente el riego sanguíneo en una parte del corazón, aparece de manera inmediata una alteración característica y fácilmente reconocible en el ECG: la elevación del segmento ST. Esta alteración representa la lesión isquémica aguda que aparece inmediatamente en el músculo cardíaco tras la interrupción de su irrigación sanguínea. Tras la elevación del segmento ST, aparecen en el ECG las llamadas ondas Q. Transcurridas varias horas desde el inicio de los síntomas, en los análisis de sangre se pondrá de manifiesto un incremento de las enzimas miocárdicas liberadas al torrente circulatorio desde la porción de miocardio necrosado. Estos marcadores de necrosis miocárdica son la creatina cinasa (CK), la fracción MB de la CK y las troponinas (troponina I y troponina T). Todas ellas son enzimas que se liberan, tras la rotura de la membrana plasmática, de las células miocárdicas muertas, y se mantienen elevadas en la sangre durante varios días tras el infarto agudo de miocardio. Cuanto más elevados sean los niveles de estas enzimas en la sangre, mayor ha sido el infarto. Es importante destacar de nuevo que las enzimas cardíacas tardan en elevarse 4-6 horas cuando sucede un infarto agudo de miocardio. Las decisiones en el manejo y tratamiento de estos pacientes se han de tomar mucho

antes con los datos clínicos y las alteraciones del ECG, sin esperar el resultado de los análisis de sangre (Fernández, 2010).

5.5 Remodelación ventricular post infarto fisiopatología.

La remodelación ventricular desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la disfunción del ventrículo, posterior al infarto. Al reaccionar a la agresión, las alteraciones genéticas, estructurales y bioquímicas de ese proceso resultarán en deterioro de la capacidad funcional del corazón, a largo plazo, y consecuente apareamiento de las señales y síntomas de insuficiencia cardiaca y/o muerte súbita (Zornoff, Paiva, Duarte, Spadaro, 2008).

Actualmente se sabe que después de que se presenta un IAM, el proceso de necrosis y el aumento en el estrés mecánico de la pared desencadenan una serie de eventos que incluyen una respuesta inflamatoria local de fase aguda que tiende a generalizarse (Martínez, 2006).

Al desencadenar una serie de respuestas que inicialmente provocan la hipertrofia miocárdica y preservan la función cardíaca. Sin embargo, algunas de esas respuestas también pueden remodelar la estructura del miocardio y comprometer su función, desarrollándose entonces la insuficiencia cardíaca (Díez, Lopéz, González, Ardanaz, & Fortuño, 2001).

Los mecanismos propuestos para explicar el apareamiento de la disfunción ventricular son complejos, pero se destacan los que siguen a continuación: cambios en el tránsito de calcio; alteraciones de la vía beta-adrenérgica; alteraciones de las proteínas contráctiles; aumento de la muerte celular; acumulación de colágeno; alteraciones de las metaloproteasas; aumento del estrés oxidativo; déficit energético; alteraciones de las proteínas del citoesqueleto, de la membrana y de la matriz, así como alteraciones de la geometría ventricular (Zornoff, Paiva, Duarte, Spadaro, 2008).

La remodelación ventricular puede continuar durante semanas o meses hasta que las fuerzas de distensión sean compensadas por la resistencia a la tracción de la cicatriz de colágeno. Este equilibrio está determinado por el tamaño, la ubicación y la transmuralidad del infarto, la permeabilidad de la arteria relacionada con el

infarto y los factores tropicales locales (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

Adicionalmente, la remodelación está asociada a mayor prevalencia de ruptura cardiaca, arritmias y formación de aneurismas. La remodelación, por lo tanto, está asociada a peor pronóstico post infarto. De ese modo, el entendimiento de ese proceso es crítico, pues la evolución de la remodelación se puede cambiar por medio de diversas intervenciones terapéuticas (Zornoff, Paiva, Duarte, Spadaro, 2008).

El infarto de miocardio resulta en la migración de macrófagos, monocitos y neutrófilos hacia la zona del infarto; Esto inicia la señalización intracelular y la activación neurohormonal, que localiza la respuesta inflamatoria. Los cambios en la hemodinámica circulatoria se determinan principalmente por la magnitud de la pérdida de miocitos, la estimulación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la liberación de péptidos natriuréticos. El remodelado post infarto se ha dividido arbitrariamente en una fase temprana (dentro de las primeras 72 horas) y una fase tardía (después de 72 horas) (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

5.5.1 Remodelación temprana

La expansión del infarto se debe a la degradación de colágeno interfibrilar por acción de serin proteasas y a la activación de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) liberadas de los neutrófilos. La expansión del infarto ocurre dentro de las primeras horas después la lesión al miocito (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

La pérdida de ese tejido de sustentación convierte la región a ser más propensa a distensión y consecuentemente, más susceptible a deformaciones. De esa manera, puede ocurrir el deslizamiento muscular en áreas necróticas, con realineamiento de los miocitos en la pared infartada. Como consecuencia, resulta el afilamiento de la región alcanzada y la dilatación de la cavidad. Esa dilatación ventricular aguda, caracterizada por adelgazamiento y distensión de la pared

infartada, se denomina expansión del infarto (Zornoff, Paiva, Duarte, Spadaro, 2008).

El aumento del estrés de la pared es un poderoso estímulo para la hipertrofia mediada por mecanorreceptores, en parte mediante la liberación de angiotensina II (Ang II), que inicia la síntesis de unidades contráctiles, la expansión del infarto causa la deformación de la zona, alteraciones en la relación Frank-Starling, perturbaciones en la hemodinamia de la circulación, síntesis de catecolaminas, estimula la liberación de péptido natriurético cerebral (BNP) y péptido natriurético auricular (ANP) (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

ANP y BNP son sintetizados principalmente en la aurícula y en los ventrículos y participan en el control de la presión arterial (P.A) y el equilibrio hidroelectrolítico, protegiendo al sistema cardiovascular de la sobrecarga de volumen. Es muy importante la intervención de los péptidos natriuréticos (PNs) en el mantenimiento de la estabilidad circulatoria, actuando como factores antihipertensivos y reductores del volumen líquido. Así se ve en la insuficiencia cardíaca (IC) un significativo aumento de ANP y de BNP en los ventrículos cardíacos. Los PNs provocan disminución del retorno venoso, Inhiben la acción vasoconstrictora del SRAA, endotelina 1 (ET-1). En el sistema nervioso central (SNC) modulan el tono vasomotor, la sed y la liberación de vasopresina. También participan en la regulación del tamaño miocárdico, o sea actúan inhibiendo la hipertrofia y la fibrosis. El ANP, in vitro, inhibe la hipertrofia de los miocitos cardiacos (De la Serna, 2010).

5.5.2 Remodelación tardía

La remodelación implica la hipertrofia de miocitos y alteraciones en la arquitectura ventricular para distribuir las tensiones aumentadas de la pared de manera más uniforme, ya que la matriz extracelular forma una cicatriz de colágeno para estabilizar las fuerzas de distensión e impedir una mayor deformación. La hipertrofia de los miocitos se demuestra microscópicamente, con un aumento de hasta el 70% en el volumen celular y la hipertrofia mural por la replicación

sarcomérica en serie, sin un cambio en la longitud del sarcómero (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

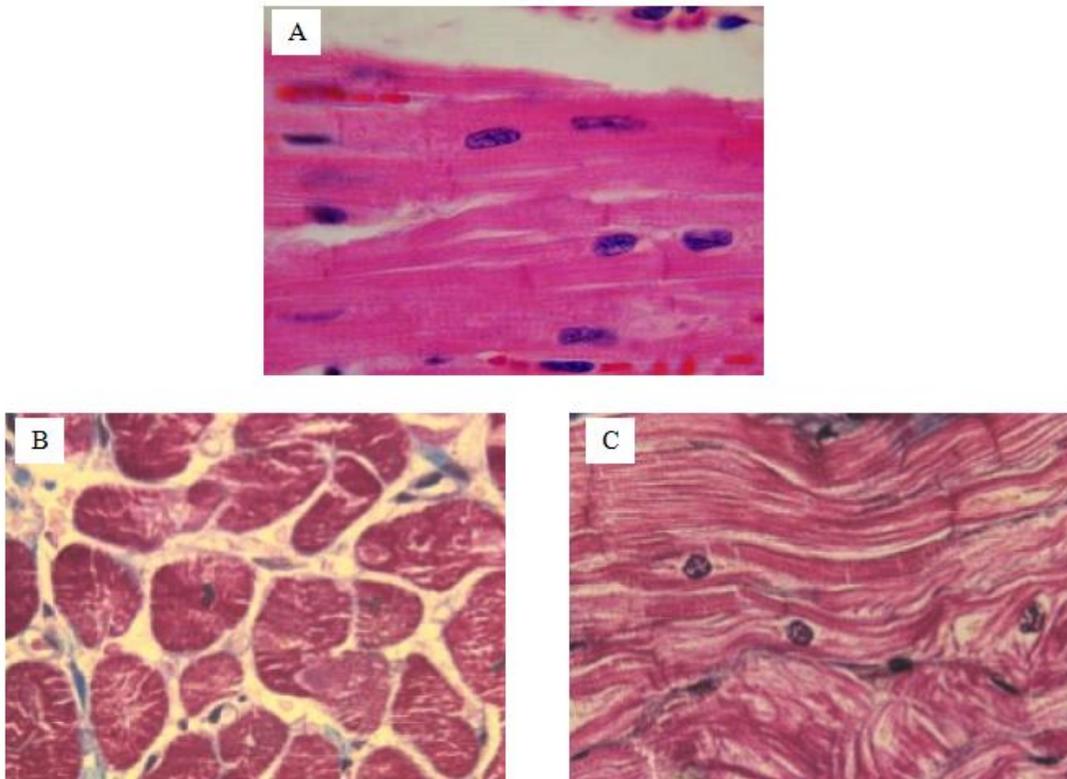


Figura 8. Aumento del tamaño de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo **A)** Tejido muscular cardíaco sano **B)** Aumento del grosor de los cardiomiocitos en un paciente con hipertrofia **C)** Aumento de la longitud de los cardiomiocitos en un paciente con hipertrofia. (Tinción de hematoxilina-eosina) (Díez, López, González, Ardanaz, & Fortuño, 2001)

La hipertrofia del ventrículo izquierdo es la principal modificación fenotípica del miocardio sometido a estrés. Se sabe que, gracias a la misma, el corazón adapta su función a las necesidades sistémicas. Sin embargo, también es conocido que la hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo para el desarrollo ulterior de insuficiencia cardíaca y otras complicaciones cardíacas. Por ello, hoy día se acepta que, a largo plazo, el fenotipo del miocardio sometido a estrés se remodela globalmente. El concepto de remodelado hace referencia a los cambios de la geometría del ventrículo izquierdo (pierde su forma elíptica y se hace más

esferoidal) y a los cambios en la masa (disminuye el número de cardiomiocitos, aunque con aumento del volumen individual) y la composición miocárdica (se produce fibrosis del intersticio) que comprometen de manera desfavorable la función del músculo cardíaco. La hipertrofia del miocardio ventricular es el resultado, fundamentalmente, del aumento del tamaño de los cardiomiocitos, debido al incremento de su contenido en proteínas y ribosomas. El patrón de hipertrofia varía según el contexto etiológico en el que se produce. Así, en la sobrecarga de presión las proteínas del sarcómero que se están sintetizando en exceso se agrupan en paralelo, por lo que los cardiomiocitos crecen en grosor y el ventrículo crece de manera concéntrica, con lo que aumenta el cociente grosor de la pared de la cámara ventricular. Por otra parte, en la sobrecarga de volumen las nuevas proteínas sarcoméricas se agrupan en serie, con lo que los miocitos crecen en longitud y el ventrículo crece excéntricamente, disminuyendo el cociente grosor de la pared de la cámara ventricular. Ambos tipos de hipertrofia posibilitan que el estrés sistólico de la pared y el volumen de expulsión del ventrículo izquierdo se mantengan dentro de los límites de la normalidad (Díez, Lopéz, González, Ardanaz, & Fortuño, 2001).

La hipertrofia entonces es una respuesta adaptativa durante el remodelado post-infarto que compensa la carga aumentada, atenúa la dilatación progresiva y estabiliza la función contráctil. Los genes para factores transcripcionales, como c-fos, c-jun, c-myc, Egr-1, así como péptidos natriuréticos, proteínas sarcoméricas (β -miosina) ($M\beta$ HC), músculo liso, α -actinas esqueléticas, cadenas ligeras de miosina, enzima convertidora de angiotensina (ECA), factores de crecimiento (ET-1, factor de crecimiento similar a la insulina β 1) y factor de crecimiento transformante (TGF- β 1) son inducidos y regulados por estímulos hipertróficos (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

La hipertrofia de los miocitos se inicia mediante la activación neurohormonal, el estiramiento miocárdico, la activación del SRAA y los factores parácrinos/autócrinos. La hipotensión tras el infarto activa al SRAA, la producción de catecolaminas por la médula suprarrenal, el desbordamiento de las terminales nerviosas simpáticas y la secreción de péptidos natriuréticos. La liberación de

norepinefrina (NE) mejorada contribuye directa e indirectamente a la respuesta hipertrófica. La estimulación de los α_1 adrenorreceptores por NE conduce a la hipertrofia de los miocitos a través de la vía de señalización dependiente de G α_q . La activación de los β_1 -adrenorreceptores en el aparato yuxttaglomerular induce la liberación de renina, lo que aumenta la producción de Ang II. El aumento de la producción de Ang II, inducida por la disminución de la activación del estiramiento de las células musculares lisas vasculares en el aparato yuxttaglomerular, promueve la liberación presináptica de NE y bloquea su recaptación, aumenta la síntesis de catecolaminas y potencia la acción postsináptica de NE. Además NE puede aumentar la liberación de ET-1, que es otro estímulo para la hipertrofia de miocitos y estimula la secreción de ANP. ANP, a su vez, inhibe la producción de catecolaminas, Ang II, ET-1 y aldosterona. La hipertrofia inducida por estiramiento en los cardiomiocitos imita la hipertrofia inducida por la carga hemodinámica, se produce en ausencia de estimulación neurohormonal. El estiramiento produce la secreción de Ang II a partir de gránulos citoplasmáticos, y esta respuesta hipertrófica inducida por el estiramiento está mediada por los receptores AT $_1$. A través de la activación de este receptor acoplado a proteína G, se activan potencialmente múltiples vías de señalización. Estos incluyen la activación de la tirosina quinasa dependiente del calcio y la activación de la proteína cinasa C (PKC). La PKC induce además la secreción de Ang II y, por acción autócrina / paracrina, la Ang II secretada amplifica las señales evocadas por estrés mecánico. El estiramiento mecánico a partir del aumento del estrés de la pared puede inducir una activación rápida y transitoria de genes tempranos inmediatos (es decir, jun, fos, myc y Egr-1), seguido por la activación del programa de genes fetales (es decir, una α -actina, β -MyHC, Y ANP) y un aumento dependiente del tiempo en la síntesis de la proteína. El papel de los genes tempranos inmediatos en la hipertrofia no está claro. Sin embargo, estudios in vitro han mostrado que Egr-1 puede estar implicado en la regulación transcripcional del gen α -MyHC (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

5.5.3 Reparación del tejido, formación de fibrosis

La reparación miocárdica es desencadenada por citoquinas liberadas de miocitos lesionados. La citocina TGF β -1 aumenta a principios de la zona del infarto, estimulando la quimiotaxis de macrófagos y fibroblastos y la proliferación de fibroblastos. Un aumento del interferón γ activa macrófagos para producir óxido nítrico (NO), lo que aumenta la permeabilidad vascular y limita la respuesta inflamatoria celular a la zona del infarto. Los macrófagos activados se transforman genéticamente para expresar ECA, que proporciona una fuente local de Ang II que se regula independientemente de la Ang II plasmática, pero desempeña un papel fundamental en la fibrosis reparativa. La liberación temprana de TGF β -1 a partir de miocitos y macrófagos necróticos también es importante en la transformación fenotípica de los fibroblastos intersticiales a los miofibroblastos, que elaboran los receptores de Ang II, TGF β 1 y ET-1. Los miofibroblastos expresan genes que codifican los pro colágenos de tipo 1 y 3, generan Ang I y II y los receptores de Ang II y TGF β -1 y ET-1. Existe una compleja relación co-estimuladora entre aldosterona, ANP, endotelina, bradicinina y TGF β 1 en la regulación de la síntesis de colágeno. La aldosterona es sintetizada por los miofibroblastos y tiene una concentración en el corazón que es 0.17 veces mayor que la del plasma. La aldosterona, regulada por el NO, ANP y Ang II, estimula la transcripción del colágeno tipo I y tipo III. La estimulación recíproca de aldosterona y Ang II amplifica las respuestas proliferativas y fibrogénicas de Ang II para regular los *ARNm* de colágeno tipo I y tipo III. La deposición de colágeno tipo III y tipo I ocurre predominantemente en la zona del infarto; Sin embargo, también ocurre en el miocardio no infartado cuando la señalización intercelular es potenciada por una necrosis extensa de miocitos. El *ARNm* de colágeno tipo III aumenta al día 2 y permanece elevado durante 3 semanas, el *ARNm* de colágeno tipo I aumenta en el día 4 y puede permanecer elevado durante un máximo de 3 meses. El colágeno es detectable microscópicamente al día 7 y luego aumenta dramáticamente, de modo que a los 28 días los miocitos necróticos son completamente reemplazados por tejido fibroso (Martin, Sutton, MBBS, FRCP, & Sharpe, 2000).

5.6 Insuficiencia cardíaca en mujeres e incidencia

La IC puede definirse como una alteración en la estructura o función del corazón, cuyo desenlace es la incapacidad de este para proporcionar una adecuada perfusión orgánica, indispensable para mantener las necesidades metabólicas basales y la viabilidad de los tejidos. Se caracteriza clínicamente por ser un síndrome en el que se presentan síntomas (disnea, ortopnea y fatiga) y signos típicos (plétora yugular, estertores pulmonares y tercer ruido valvular), resultado de una alteración en la estructura o función del corazón. El diagnóstico no suele ser fácil porque los signos y síntomas no son patognomónicos y pueden ser modificados por tratamientos iniciados antes de la primera evaluación médica (Echeverri, Aceves, Amezcuca, Haroldo, Ruiz, & Torres, 2014).

Podemos considerar a la IC como la gran pandemia del siglo que inicia. Tan sólo en los Estados Unidos de Norteamérica se estima al menos 5 millones de personas padecen de esta enfermedad, su incidencia es de alrededor de 1 millón de casos por año y se asocia con mortalidad equivalente a 50,000 casos anuales; de hecho, es la primera causa de internamiento en mayores de 65 años. Por todo lo anterior representa un elevado costo para su tratamiento y control. En México, a pesar de no contar con datos precisos, es bien conocido que las enfermedades del corazón constituyen desde hace más de 5 años la primera causa de mortalidad global y dentro de éstas, la IC se perfila como una de las causas directas (Argüero, 2010).

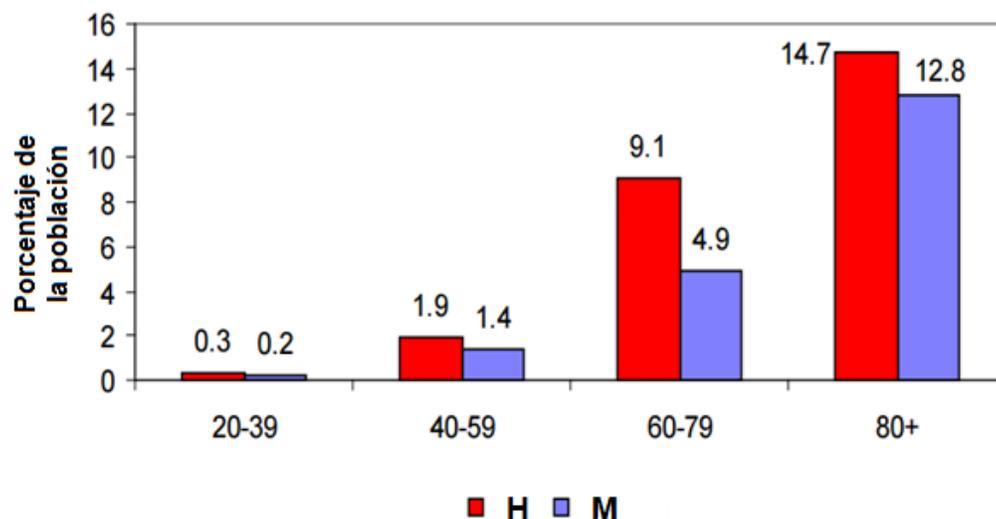


Figura 9. Prevalencia de insuficiencia cardíaca por edad y sexo en Latinoamérica
 H: Hombre, M: Mujer. Período: 2003-2006 (De la Noval, 2012).

5.6.1 Etiología

Cada año mueren alrededor de 17 millones de personas en el mundo por enfermedades cardiovasculares. La primera causa de morbilidad y mortalidad en México y en el orbe son las cardiopatías, entre las que se incluyen enfermedades coronarias, inflamatorias de los diferentes tejidos del corazón, valvulares y cardiopatías hipertróficas (Echeverri, Aceves, Amezcua, Haroldo, Ruiz, & Torres, 2014).

Las características específicas de la IC en la mujer han sido poco estudiadas. La proporción de mujeres incluidas en los grandes ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca es inferior al 20%, mientras que casi la mitad de los ingresos hospitalarios por este problema son de mujeres (Jimenez & Anguita, 2008).

El síndrome clínico de la IC tiene una gran prevalencia y elevada mortalidad, aún en nuestra era. La IC en la mujer parece presentar algunas diferencias con respecto al varón en varias áreas: epidemiología, etiología, factores de riesgo, patogenia, respuesta al tratamiento y pronóstico (Crespo & Paniagua, 2006).

La hipertensión arterial es el factor más importante en los estudios comunitarios y se ha demostrado que tiene mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres con insuficiencia cardiaca. Esta diferencia entre sexos podría constituir una respuesta cardiaca distinta a la sobrecarga de presión (Tejeda, Castillo, Ortega, Gonzalez, & Morales, 2006).

La obesidad es un factor importante la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la incidencia de IC fue analizada por Kenchaiah y col. en un conjunto de 5,881 participantes (el 55%, mujeres). Tras un seguimiento medio de 14 años hubo 496 casos de IC y tras ajustar por factores de riesgo conocidos se apreció que por cada unidad de incremento del IMC había un aumento del riesgo de IC del 5% para varones y del 7% para mujeres. Los sujetos obesos comparados con los de peso normal tenían el doble de incidencia de IC y la razón de riesgo era superior en mujeres que en varones (2.12 frente a 1.90). En un estudio de 2,623 participantes sin IC ni IAM en el que se analizaron la tolerancia a la glucosa y las medidas ecocardiográficas de ventrículo izquierdo se apreció que la masa ventricular y el espesor de la pared aumentaban en relación con la intolerancia a la glucosa y este efecto era más evidente en mujeres que en varones (Crespo & Paniagua, 2006).

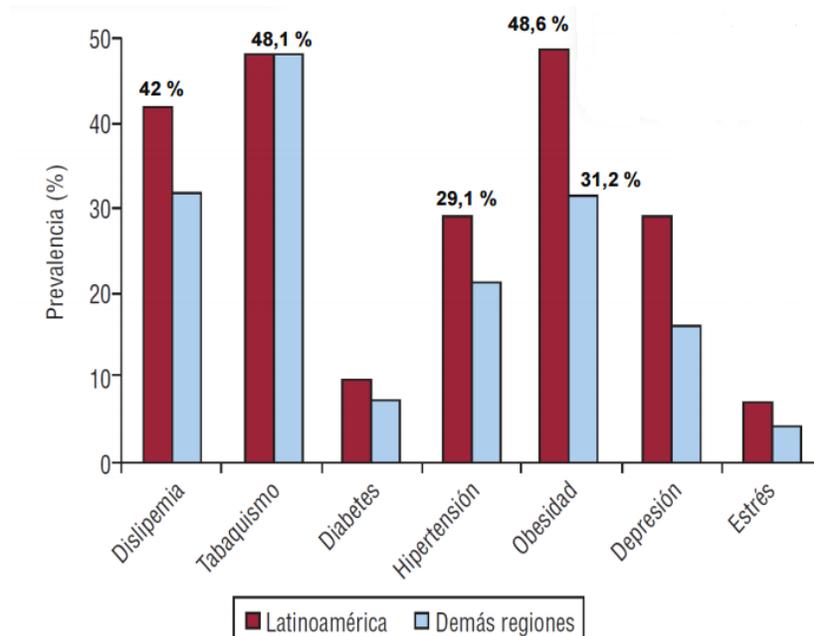


Figura 10. Factores que favorecen el riesgo de infarto en Latinoamérica (Lanas, Avezum, Bautista, Díaz, Luna, & Yusuf, 2007).

5.6.2 Fisiopatología

Hay trabajos que sugieren que las hormonas sexuales afectan a la función cardíaca por varios mecanismos. Por ejemplo, los estrógenos ejercerían un factor protector frente a la hipertensión arterial en parte por reducir la actividad de la renina, por su efecto vasodilatador y por reducir la fibrosis, mientras que la testosterona ejercería el efecto contrario (Crespo & Paniagua, 2006)

Tabla 1. Efectos de las hormonas sexuales en el ser humano.

Lugar	Andrógenos	Estrógenos
Corazón		
Contractibilidad	↑	↔
Masa del ventrículo izquierdo	↑	↓
Fibrosis	↑	↓
Vasos	Vasoconstricción	Vasodilatación
Músculo esquelético	↑	↓
Riñón		
Glomeruloesclerosis	↑	↓
Renina	↑	↓

(Crespo & Paniagua, 2006)

Los estrógenos son hormonas esteroidales producidas principalmente en los ovarios. Participan en la proliferación y el crecimiento celular, en el mantenimiento de las características sexuales secundarias de la mujer, durante el embarazo, en el control del ciclo menstrual-ovulatorio y en la modulación de algunos procesos metabólicos. Estas hormonas juegan un papel importante en la fisiopatología cardiovascular; debido a que numerosas observaciones clínicas han demostrado que las mujeres en edad fértil están protegidas contra enfermedades cardiovasculares, protección que desaparece cuando los ovarios dejan de producir estas hormonas durante la menopausia o por la extirpación de los ovarios en mujeres premenopáusicas o en edad fértil. Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales las hormonas estrogénicas confieren protección cardiovascular en las mujeres no han sido del todo aclarados. Existen varias propuestas que tratan de explicar el mecanismo por el cual las hormonas estrogénicas ejercen protección cardiovascular en las mujeres. Uno de los enfoques más relevantes se relaciona con los efectos de los estrógenos sobre el metabolismo de los lípidos. Por otra parte se han descrito los efectos de los estrógenos sobre la hemostasis sanguínea. Otro enfoque ha analizado los efectos que estas hormonas sexuales

ejercen sobre las células endoteliales, generando la síntesis de factores derivados del endotelio como las prostaciclina, ET-1 y NO. Finalmente, se han estudiado los efectos directos de los estrógenos sobre receptores presentes en la membrana celular del músculo liso vascular (Franco, Mendoza, & Lemini, 2003).

5.6.3 Estrógenos y coagulación

Los efectos de los estrógenos sobre la hemostasis sanguínea son uno de los factores importantes en la protección que estos agentes producen en la fisiología cardiovascular. La modulación de los estrógenos sobre el sistema vascular se encuentra relacionada con la liberación de diversos factores. Agentes derivados del endotelio intacto como la prostaciclina que es un potente anti-agregante plaquetario y el óxido nítrico vasodilatador local, así como la endotelina, agente vasoconstrictor, el sulfato de heparano con efecto anticoagulante y la trombomodulina, sustancia captadora de trombina que regula y activa al plasminógeno capaz de fijarse a la fibrina, generando plasmina local que produce lisis de coágulos. Todos estos factores intervienen en la modulación de los tonos vascular y venoso. Experimentos en animales de laboratorio y sistemas in vitro han confirmado que los estrógenos tienen efectos significativos sobre el metabolismo de las proteínas que participan en el sistema de la coagulación. Otros estudios han demostrado que los estrógenos sintéticos producen efectos anticoagulantes prolongados que contrastan con los efectos procoagulantes de los estrógenos naturales cuando éstos se administran en dosis farmacológicas. El mecanismo mediante el cual se llevan a cabo estos eventos aún no se conoce; posiblemente esto es debido a la complejidad que involucra la respuesta del sistema de la coagulación (Franco, Mendoza, & Lemini, 2003).

5.6.4 Efectos mediados por esteroides sobre el endotelio.

El efecto ateroprotector de los estrógenos involucra la expresión de genes relacionados con procesos de diferenciación y crecimiento celular, y la expresión de genes que sintetizan sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y el NO, por tal motivo resulta importante dilucidar los mecanismos moleculares

responsables de la vasodilatación mediada por los estrógenos y la inhibición de la proliferación celular del músculo liso vascular (MLV). La ET-1 es un agente vasoconstrictor potente, que actúa a través de dos clases de receptores ET-1A (RET_A) y ET-1B (RET_B), que están asociados a una respuesta de cascada intracelular que involucra una proteína G. La activación del receptor ETA en las células del músculo liso vascular (MLV) produce una constricción debida a la activación de los canales de calcio y de la fosfolipasa C (PLC), mientras que la activación de ETB sobre las células endoteliales también puede estimular la liberación del NO y de prostaciclina (Moreno, 2016)

En cultivos de células endoteliales, la liberación de ET-1 puede ser estimulada por un gran número de sustancias. Por ejemplo, en preparaciones de aorta porcina la inhibición de la producción de ET-1 estimulada por trombina, produce un incremento de NO dando lugar a una regulación entre la producción del NO y ET-1 de manera que la ET-1 estimula la producción del NO y éste a su vez reduce la de ET-1. Sin embargo, las evidencias acerca de los efectos mediados por estrógenos sobre ET-1 son limitados. En mujeres premenopáusicas, se han observado niveles más bajos de ET-1, un vasoconstrictor derivado de endotelio, cuando éstos se comparan con niveles de hombres de la misma edad. Así mismo se ha encontrado una reducción en los niveles de ET-1 en hombres transexuales después del tratamiento estrogénico. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que los estrógenos aumentan la actividad vasodilatadora o inhiben la actividad vasoconstrictora (Polini, 2004).

5.6.5 Óxido nítrico

El NO sintetizado en el endotelio modula la relajación del MLV a través de la estimulación de la guanilato ciclasa soluble. En condiciones fisiológicas la producción del NO se lleva a cabo por la estimulación de sustancias como la acetilcolina y la bradicinina que actúan mediante vías de receptores membranales en la superficie de las células endoteliales, que están ligados a la activación de proteínas G. Diversos estudios puntualizan el papel de las hormonas estrogénicas como moduladores que favorecen el balance de los agentes vasodilatadores y

vasoconstrictores. Los niveles séricos de nitrato y nitrito, metabolitos estables del NO derivado del endotelio, se elevan durante la fase folicular del ciclo menstrual coincidiendo con el aumento de los niveles de estradiol (E2) y disminuyen en la fase post ovulatoria, cuando se encuentran niveles altos de progesterona. Los cambios en las concentraciones fisiológicas de hormonas femeninas afectan la producción y actividad del NO (Díaz, 2009).

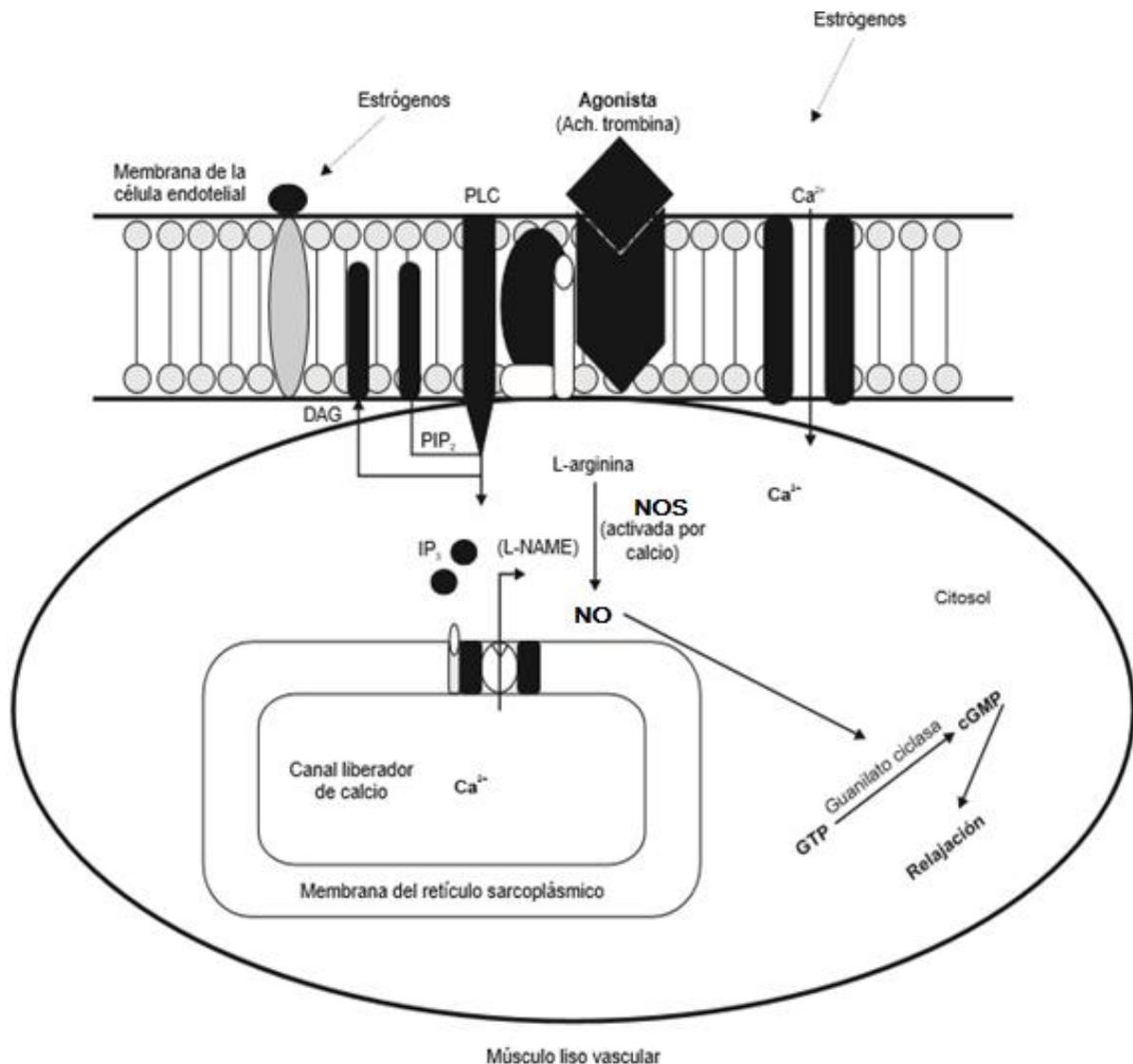


Figura 11. Liberación de NO a partir del endotelio. Las líneas punteadas representan los posibles mecanismos de los estrógenos para regular la actividad en el endotelio: 1) Efectos sobre el número o sensibilidad de los receptores colinérgicos, 2) Modificación del flujo de Ca²⁺ y 3) la inducción de la enzima sintasa de NO (NOS). (Franco, Mendoza, & Lemini, 2003)

Los estrógenos participan de manera importante en la regulación de un gran número de factores intrínsecos y extrínsecos del sistema cardiovascular. El tipo y grado de respuesta del sistema cardiovascular ante los estrógenos es muy variable y estará determinada por la concentración sanguínea que se genere de estas sustancias en la circulación cuando se trata de estrógenos endógenos o bien de su administración exógena, así como de otros agentes que alteren su actividad (Franco, Mendoza, & Lemini, 2003).

6.0 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.

En la fisiopatología cardiovascular (de la IC, de la hipertensión arterial, de las vasculopatías, de la enfermedad coronaria, etc.), tiene participación clave el sistema renina angiotensina (SRA), cuyas acciones principales incluyen la regulación de la PA, el tono vascular, la volemia y facilitar la transmisión simpática. El SRA participa en la remodelación ventricular del infartado y del hipertenso, así como en la remodelación vascular. El SRA es el resultado de una secuencia de transformaciones de distintas proteínas que obtienen formación de efectores biológicos, hasta ahora en gran parte desconocidos. Comenzando por la acción de una enzima, la renina, que actúa sobre un sustrato, el angiotensinógeno, transformándolo en angiotensina I (Ang I). Ésta, a su vez, es transformada por la llamada enzima de conversión de angiotensina (ECA) en angiotensina II (Ang II). La ECA es además una cinasa que degrada a la bradisinina, activadora en el endotelio de la producción de NO y de prostaciclina (PGI₂). La angiotensina II, a su vez, tiene 2 receptores, AT₁ y AT₂, de acciones opuestas. (Serna, 2014). La mayoría de los efectos fisiológicos de la Ang II son mediados a través de los receptores AT₁. Los receptores AT₂ se expresan principalmente durante el periodo fetal y se asocian con la diferenciación y regeneración celular (Santeliz, Romano, González, & Hernández, 2008).

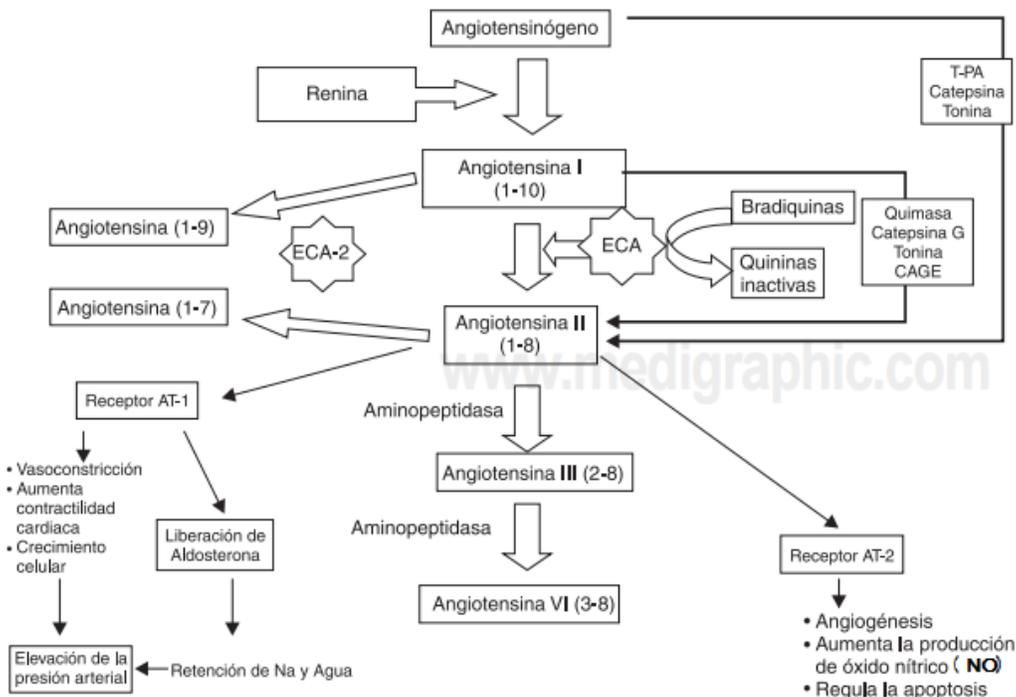


Figura 12. Representación esquemática del sistema renina angiotensina aldosterona (Santeliz, Romano, González, & Hernández, 2008)

6.1 Enzima Convertidora de Angiotensina

Desde hace muchos años, se conoce que el decapeptido Ang I es convertido en el octapéptido Ang II por la ECA, ectoenzimametaloproteínasa de zinc dipeptidilcarboxipeptidasa (cinasa II, EC 3.4.15.1), que escinde el dipéptido histidina-leucina de la terminal carboxilo, formando el octapéptido Ang II. La ECA está ubicada en la membrana de las células endoteliales (Ce) parenquimatosas y también en las inflamatorias, presentando 3 isoformas: (Santeliz, Romano, González, & Hernández, 2008).

- 1) ECA somática, ubicada especialmente en el endotelio de arterias pulmonares, pero también en otros tipos de CE, algunas células musculares lisas vasculares, linfocitos T y adipocitos
- 2) ECA plasmática o soluble
- 3) ECA germinal o testicular.

La primera de esas isoformas es la productora principal de Ang II y está presente en las válvulas cardíacas, arterias coronarias, aorta, endotelio pulmonar, endocardio y epicardio, pero también en el cerebro, corteza suprarrenal, intestino y

fibroblastos. La expresión de ECA predomina en CE y fibroblastos. Es muy importante señalar que la activación de la ECA y, por ende, la producción de Ang II, tiene fuerte dependencia de la función endotelial, efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, y antiproliferativos, etc., contribuyendo grandemente al mantenimiento de la homeostasis circulatoria (Santeliz, Romano, González, & Hernández, 2008).

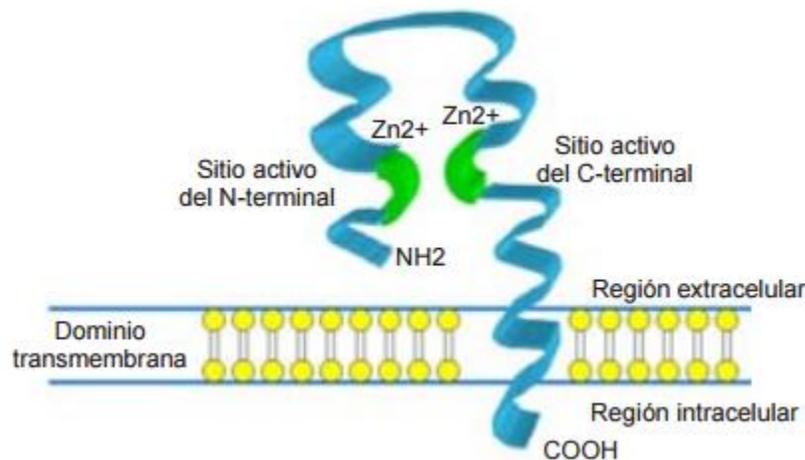


Figura 13 Estructura de ECA somática, glucoproteína de 170 KDa que se encuentra en vasos sanguíneos, riñones, corazón y cerebro principalmente (Santeliz, Romano, González, & Hernández, 2008).

Recientemente, un homólogo de la ECA denominado ECA-relacionada a carboxipeptidasa (ECA2) ha sido definido. Esta es una metaloproteasa de zinc expresada predominantemente en el endotelio, corazón, riñón y testículo. La ECA2 es la responsable de convertir a la Ang I y a la Ang II en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7 respectivamente. La angiotensina 1-7 ha mostrado ser un potente vasodilatador, además de que potencializa la acción de las bradicininas relacionadas a las prostaglandinas: potencia el efecto del NO, además tiene un efecto antitrófico y disminuye la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI- 1), lo que le confiere propiedades antiinflamatorias, fibrinolíticas y regulador de la remodelación vascular (Santeliz, Romano, González, & Hernández, 2008).

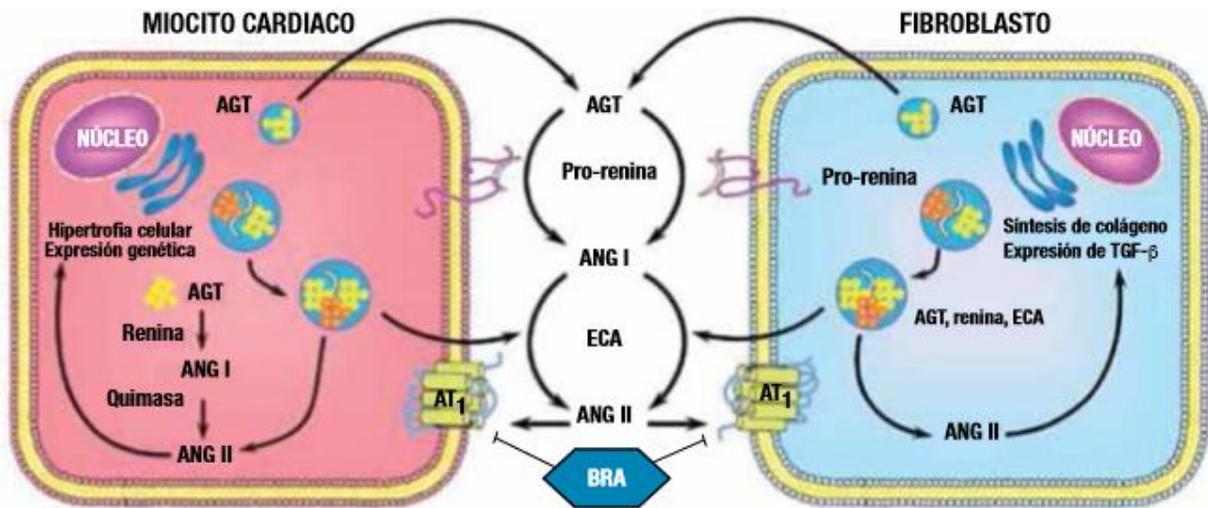


Figura 14 Representación del SRA intracelular cardíaco. (Serna, 2014)

7.0 SISTEMA CALICREINA CININA

Las calicreínas (EC 3.4.21.8) son enzimas clave presentes en el sistema calicreína-cinina (SCC), constituyendo un subgrupo de la familia serín proteasa, conocido por tener varias funciones fisiológicas.

Las calicreínas pueden ser encontradas en las células glandulares, en neutrófilos, en fluidos biológicos, y pueden ser divididas en dos grupos: calicreínas plasmáticas (EC 3.4.21.3 4) y tisulares (EC 3.4.21.35). El gen KLK1, localizado en el cromosoma 19q13.4, expresa la calicreína de tejido humano, cuya principal función bioquímica conocida es liberar el decapeptido vasoactivo y espasmogénico calidina (Lisil-bradicinina) (Lys-BK) de la proteína plasmática de bajo peso molecular, cininógeno. Las cininas bradicinina (BK) y Lisil-bradicinina (Lys-BK) son péptidos activos liberados como resultado de la actividad enzimática de la calicreína sobre el cininógeno. Las cininas poseen efectos cardioprotectores tales como vasodilatación, hipotensión, liberación del factor de relajación del endotelio: NO, factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) y natriuresis. Estos péptidos son inactivados rápidamente por las cinasa 1 y cinasa 2. Se cree que algunos de los efectos deletéreos de la ECA podrían ser debido a la inactivación de BK y que, por otro lado, sus acciones beneficiosas derivarían de la disponibilidad extendida de esos péptidos. Existe evidencia experimental del

incremento de BK en la IC. Previo a la IC, las BK endógenas realizan dilatación coronaria, pero no tienen efectos sobre la vasodilatación arterial sistémica. Luego de provocarles IC, hay un incremento significativo de BK endógenas y, actuando a través de receptores B₂, producen vasodilatación coronaria y arterial, mejorando la función del ventrículo izquierdo y su desempeño contráctil. Como consecuencia, las BK endógenas pueden jugar un rol importante en la preservación de la función cardiovascular en la IC (Lanna, Consolacao, & De Souza, 2008).

7.1 Características de los receptores B₁ y B₂

La acción de la bradicinina y la iniciación de la respuesta intracelular, esta mediada a través de receptores de superficie celular específicos, los receptores de bradicinina se encuentran en la superficie celular acoplados a proteína G, con siete dominios transmembranales, la existencia de dos subtipos de receptores de bradicinina, B₁ y B₂ ha sido confirmada mediante el uso de antagonistas de receptores peptídicos, estudios de unión de radioligandos, y recientemente estudios de clonación y expresión de receptores. Los receptores de bradicinina (RB₁ y RB₂) son mediadores importantes de la homeostasis cardiovascular e inflamación, mientras que el RB₂ se expresa constitutivamente en muchos tejidos, se piensa que la expresión de RB₁ está ausente pero inducida en condiciones pro inflamatorias, ambos receptores se encuentran en tejidos tales como útero, intestino, riñón, corazón y aorta (Golias, Stagikas, & Batistaou, 2007).

RB₂ se activa selectivamente por la bradicinina y Lys-bradicinina, el RB₁ no es detectable en condiciones fisiológicas, pero es altamente expresado en condiciones patológicas se activa preferentemente por des-Arg-bradicinina o des-Arg-Lys-bradicinina, metabolitos endógenos respectivamente de la bradicinina y la Lys-bradicinina resultado de la acción de cinasa 1 (Loup, Schanstra, Couture, & Pierre, 2003).

Aunque RB₂ es constitutivo, RB₁ es inducible y regulado en presencia de citocinas, endotoxinas o durante lesión tisular, se cree que el RB₂ juega un papel importante en los efectos benéficos de los inhibidores de ECA1 usados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, participando este receptor en la fase aguda y

dolor visceral. La estructura de RB₂ es típica de un receptor acoplado a proteína G, consta de una única cadena polipeptídica que atraviesa la membrana siete veces, siendo el extremo amino (dominio N-terminal) extracelular y el extremo carboxilo (dominio C-terminal) intracelular, Y con tres bucles extracelulares (EL-1-3) y tres bucles intracelulares (IL-1-3) (Leeb, Marceau, Pettibone, & Zuraw, 2005).

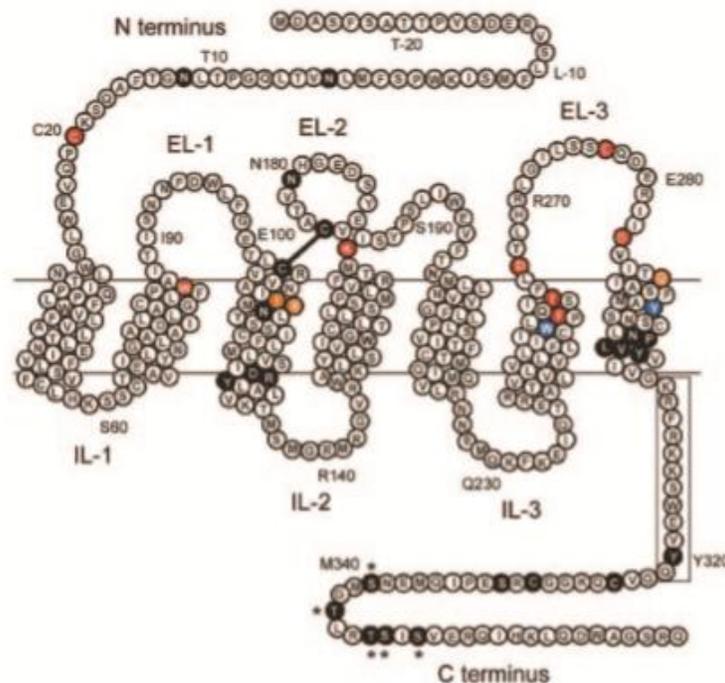


Figura 15 Representación esquemática de la secuencia de aminoácidos del receptor B₂ en humano (Leeb, Marceau, Pettibone, & Zuraw, 2005).

El RB₁ es homólogo al RB₂ (teniendo un 36% de identidad en la secuencia de aminoácidos) RB₁ participa en la fase crónica de estas respuestas, una función dual de RB₁ es que puede ejercer un papel protector o un efecto nocivo (dolor e inflamación) (Golias, Stagikas, & Batistaou, 2007).

Los dos genes correspondientes a los receptores se agrupan en tándem en un locus compacto, encontrándose el gen del RB₂ separado solo por 12 kb del gen de RB₁ (Leeb, Marceau, Pettibone, & Zuraw, 2005).

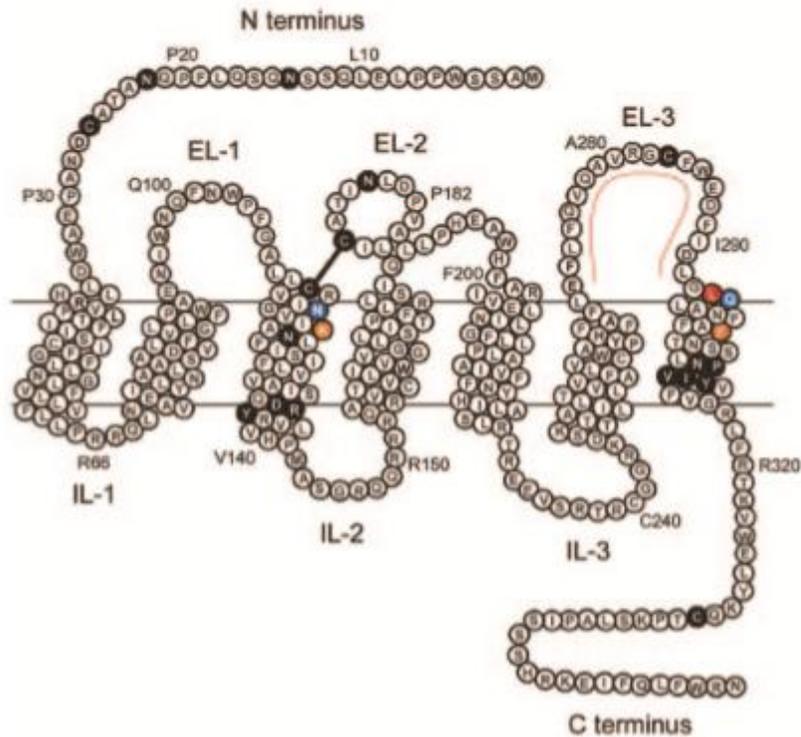


Figura 16 Representación esquemática de la secuencia de aminoácidos del receptor B₁ en humano (Leeb, Marceau, Pettibone, & Zuraw, 2005).

8.0 HIPÓTESIS

Se sabe que ECA2, RB₁ y RB₂ tienen efecto vasodilatador, modulan procesos inflamatorios y potencian el efecto de la bradicinina, lo que conlleva a una cardioprotección, por lo que se espera que la expresión de ECA2 y RB₂ aumenten en la fase aguda del infarto, mientras que la de RB₁ aumentará en la fase crónica en rata Wistar hembra.

9.0 OBJETIVOS

9.1 Objetivo general:

- Determinar cambios en la expresión relativa de los receptores B₁ y B₂ de bradicinina y de la enzima convertidora de angiotensina 2 a las 48 h, 1era, 2da, 3era, y 4ta sem. de infarto por oclusión coronaria en el ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra.

9.2 Objetivos particulares:

- Realizar la oclusión de la arteria coronaria descendente izquierda en los grupos experimentales para generar infarto.
- Extraer el *ARNm* de la zona de la penumbra del ventrículo izquierdo de las ratas Wistar por medio de columnas de extracción.
- Sintetizar el cDNA de las muestras extraídas por medio de RT-PCR.
- Amplificar el cDNA de los receptores B₁ y B₂ así como el de la ECA2. mediante PCR en tiempo real, utilizando como colorante SYBR Green.

10. MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 Material

Reactivos biológicos

18 muestras de la zona de penumbra de ventrículo izquierdo con oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda de rata Wistar hembra de un peso de 200-300 g y edad de 12 sem.

Reactivos

Oligo sentido y antisentido para ECA2, GAPDH y Receptores B₁ y B₂

Kit de ambion Pure Link® para extracción de ARN

Buffer de lisis

Etanol al 70%

Buffer de lavado I

Buffer de lavado II

Agua libre de ARNsas

Kit bio rad I.scrip reverse transcription super mix®

iScript RT supermix

iScript No-RT Control Supermix

Agua libre de nucleasas

Kit Roche Master SYBR Green 10x®

SYBR Green

MgCl₂

H₂O

Material de laboratorio y consumibles

Micropipetas Eppendorf® de 10 µL, 20µL, 100µL, 200µL y 1000µL

Puntas de 10 µL , 200µL y 1000µL

Tubos Eppendorf®

Equipos

Termociclador (Eppendorf-Mastercycler Gradient®)

Espectrofotómetro para microplacas Epoch Biotek®

Microcentrífuga para tubos Eppendorf®

Campana para PCR UVP®

Software

Graph Pad Prism 5®, Primer BLAST®

10.2 Selección de primers

1) Los primers seleccionados para este proyecto se obtuvieron del artículo:

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

Tabla 2 Secuencia de los primers de las proteínas B₁, B₂, ECA2 y GAPDH.

Proteína/Receptor	Forward (5´-3´)	Reverse (5´-3´)	Tm °C
B ₁	5'-AAGACAGCAGTCACCATC	5'-GACAAACACCAGATCGGA	56
B ₂	5'-GAACATCTTTGTCCTCAGC	5'-CCGTCTGGACCTCCTTGAAC	56
ECA2	5'-GGAGGATGCCAAAAGATGA	5'-CGTCCAATCCTGGTTCAAGT	56
GAPDH	5'-CCAGTATGACTCCACTCACGGCA	5'-ATACTTGGCAGGTTTCTCCAGGCG	57

2) Se realizó el análisis de los primers mediante el software *Primer BLAST®* para determinar sus características.

Receptor B₁

Primer pair 1

	Sequence (5'→3')	Length	Tm	GC%	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	AAGACAGCAGTCACCATC	18	54.18	50.00	6.00	0.00
Reverse primer	GACAAACACCAGATCGGA	18	54.22	50.00	4.00	3.00

Products on target templates

>[XM_008764861.2](#) PREDICTED: Rattus norvegicus bradykinin receptor B1 (Bdkrb1), transcript variant X1, mRNA

```
product length = 362
Forward primer 1  AAGACAGCAGTCACCATC 18
Template       763  ..... 780

Reverse primer 1  GACAAACACCAGATCGGA 18
Template      1124  ..... 1107
```

Figura 17. Características del primer para el receptor B₁ de bradicinina.

Receptor B₂

Primer pair 1

	Sequence (5'→3')	Length	Tm	GC%	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	GAACATCTTTGTCCTCAGC	19	53.71	47.37	4.00	2.00
Reverse primer	CCGTCTGGACCTCCTTGAAC	20	60.04	60.00	4.00	1.00

Products on target templates

>[NM_001270713.2](#) Rattus norvegicus bradykinin receptor B2 (Bdkrb2), transcript variant 1, mRNA

```
product length = 572
Forward primer 1  GAACATCTTTGTCCTCAGC 19
Template       509  ..... 527

Reverse primer 1  CCGTCTGGACCTCCTTGAAC 20
Template      1080  ..... 1061
```

Figura 18. Características del primer para el receptor B₂ de bradicinina.

ECA2

Primer pair 1

	Sequence (5'→3')	Length	Tm	GC%	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	GGAGGATGCCCAAAGATGA	20	57.56	50.00	2.00	1.00
Reverse primer	CGTCCAATCCTGGTTCAAGT	20	57.81	50.00	3.00	1.00

Products on target templates

>[NM_001012006.1](#) Rattus norvegicus angiotensin I converting enzyme 2 (Ace2), mRNA

```
product length = 281
Forward primer 1 GGAGGATGCCCAAAGATGA 20
Template 168 .....A..... 187

Reverse primer 1 CGTCCAATCCTGGTTCAAGT 20
Template 448 ..... 429
```

Figura 19. Características del primer para ECA2

GAPDH

Primer pair 1

	Sequence (5'→3')	Length	Tm	GC%	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	CCAGTATGACTCCACTCACGGCA	23	64.11	56.52	4.00	0.00
Reverse primer	ATACTTGGCAGGTTTCTCCAGGCG	24	65.00	54.17	5.00	3.00

Products on target templates

>[XM_017593963.1](#) PREDICTED: Rattus norvegicus glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (LOC108351137), mRNA

```
product length = 625
Forward primer 1 CCAGTATGACTCCACTCACGGCA 23
Template 198 .....T..C..... 220

Reverse primer 1 ATACTTGGCAGGTTTCTCCAGGCG 24
Template 822 ..... 799
```

Figura 20. Características del primer para GAPDH

10.3 Inducción de infarto miocárdico

Se contó con ratas Wistar hembra (250g a 350g; de 10 a 12 sem. de edad) aleatorizadas en 6 grupos: grupo 1 (n=3) ligadura Sham; Grupos 2- 6 con oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda a diferentes tiempos de evolución; grupo 2 (n=3) 48 horas, grupo 3 (n=3) 1 semana, grupo 4 (n=3) 2 sem., grupo 5 (n=3) 3 sem., grupo 6 (n=3) 4 sem..

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

- 1) Realizar una toracotomía entre el cuarto y el quinto espacio intercostal.
- 2) Exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria anterior izquierda.

- 3) Realizar una ligadura en la misma mediante el uso de una aguja atraumática e hilo seda 5/0 (*Atramat*).
- 4) Regresar el corazón a la cavidad torácica.
- 5) Suturar las capas de músculo y piel.
- 6) Simultáneamente administrar a la rata respiración mediante una bombilla de hule.
- 7) Permitir la recuperación del animal.

10.4 Extracción de ARN por medio del kit Pure link®

- 1) Homogeneizar el tejido en 400 uL de buffer de lisis (añadiendo 10 uL de 2-mercaptoetanol por cada mL en un tubo Eppendorf).
- 2) Centrifugar la muestra a 12000 g por 15 minutos.
- 3) Transferir el sobrenadante a un nuevo tubo añadiendo un volumen de etanol al 70% del homogenado, mezclar en vortex.
- 4) Transferir 500 uL de la muestra al cartucho spin.
- 5) Centrifugar a 12000 g por 15 segundos, decantar el sobrenadante y reinsertar el cartucho y repetir el paso hasta que pase toda la muestra.
- 6) Añadir 600 uL de buffer de lavado I y centrifugar a 12000 g por 15 segundos, decantar el sobrenadante.
- 7) Colocar el cartucho en un colector, añadir 500 uL de buffer de lavado II y centrifugar a 12000 g por 15 segundos, colocar el cartucho en el mismo tubo colector.
- 8) Repetir una sola vez.
- 9) Centrifugar a 12000 g por 1 minuto y colocar el cartucho en un tubo recolector, añadir 100 uL de agua libre de ARN al centro del cartucho, incubar por 1 minuto.
- 10) Centrifugar por 2 minutos a 12000 g, Guardar el ARN a -80°C hasta su cuantificación.

10.5 Cuantificación de ARN y RT-PCR

Se utilizó el Kit bio rad I.scrip reverse transcription super mix RT-PCR

- 1) Realizar la cuantificación del ARN que hemos obtenido por medio del espectrofotómetro para microplacas Epoch Biotek®, posteriormente realizar los cálculos necesarios para tener una concentración de 1ug/uL.
- 2) Agregar a la muestra 2 μ L del master mix y seguir el siguiente programa:

Tabla 3. Programa para la síntesis de cDNA

Tiempo (min)	Temperatura (°C)
5	25
20	46
1	95

10.6 Amplificación por medio de PCR en tiempo real

Se utilizó el Kit Roche Master SYBR Green 10x.

- 1) Cuantificar el cDNA de la misma forma que el *ARN* y realizar los cálculos necesarios para tener una concentración de 50 ng/ μ L.
- 2) Cuantificar los primers Forward y Reverse, realizando los cálculos necesarios para tener una concentración de 10 pmol/ μ L.
- 3) Preparar los sistemas agregando lo siguiente:

Tabla 4. Preparación del sistema para qPCR para cada proteína

Reactivo	Volumen (μL)
H₂O	13
MgCl₂	1.2
Primer Foward	2
Primer Reverse	2
Master mix	2
cDNA	2

4) Mezclar en vortex 15 segundos terminado el tiempo colocar la muestra en las microplaca, introducir la microplaca en el termociclador y programar la PCR con los siguientes parámetros:

Tabla 5. Programa para qPCR de cada proteína.

Tiempo	Temperatura (°C)
10 minutos	95
10 segundos	95
10 segundos	T _m
10 segundos	95
0 segundos	95
15 segundos	65
0 segundos	95

11. RESULTADOS

Tabla 6 Parámetros hemodinámicos y masa cardiaca

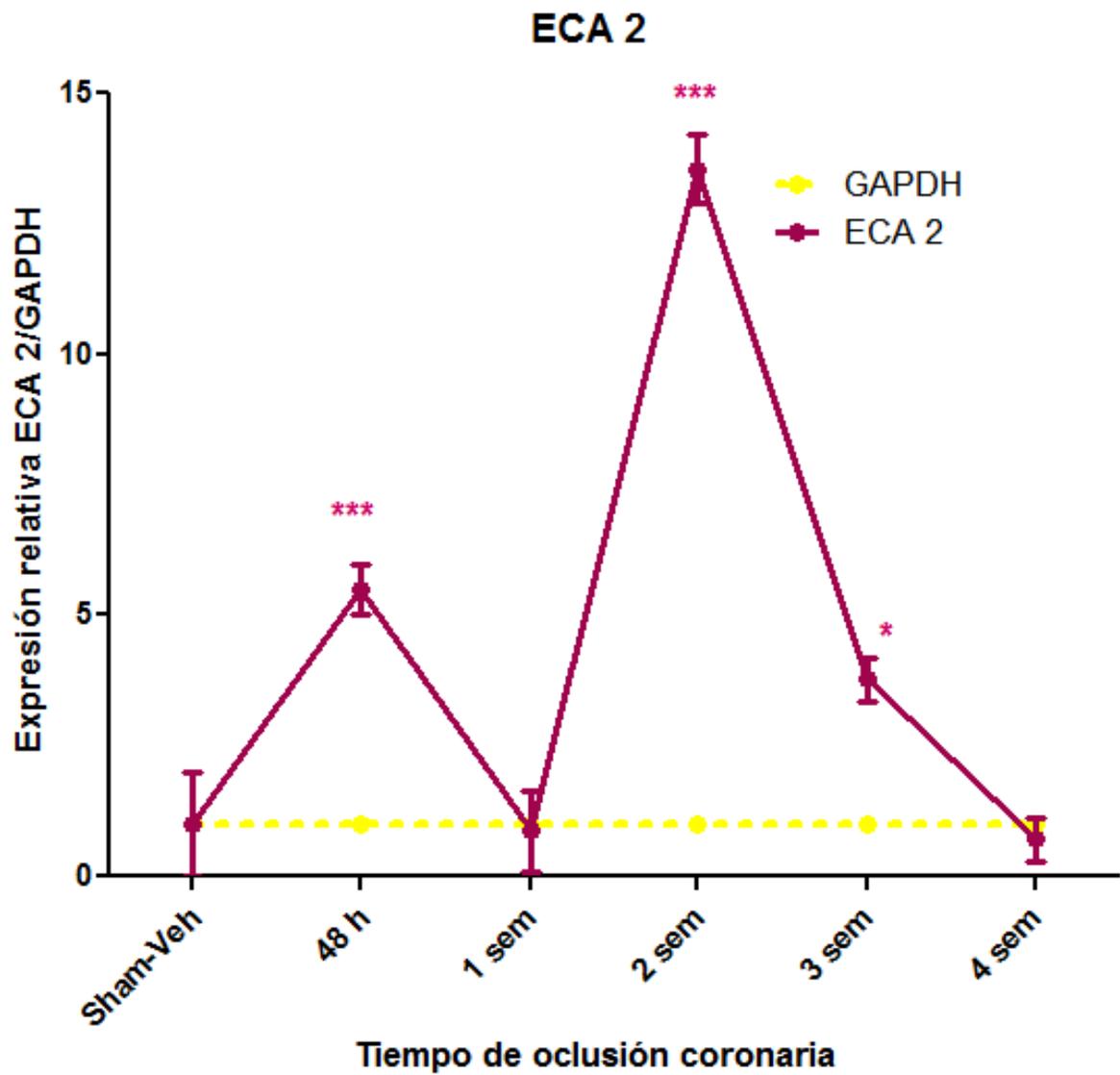
	Sham	48 h	1 sem	2 sem	3 sem	4 sem
Porcentaje de área de infarto	0	38.9 ± 1.81	34.3 ± 0.67	33.2 ± 1.0	34.9 ± 1.69	39.6 ± 2.54
VD/Peso corporal (mg/g)	0.59 ± 0.24	0.65 ± 0.4	0.67 ± 0.8	0.62 ± 0.4	0.57 ± 0.3	0.52 ± 0.5
VI/Peso corporal (mg/g)	1.89± 1.2	1.87± 0.22	1.81±0.53	1.89±0.7	1.76±0.27	1.84±0.8
PA sistólica (mmHg)	105.43±4.2	66.55±6.3*	91.34±1.3*	112.4±9.3	124.1±7*	94.05±6.3
PA diastólica (mmHg)	93.68±4	53.93±5.3*	86.2±1.7*	107.3±9.6	112.4±7.1*	88±6.4
Frecuencia cardíaca (Pulsaciones/min)	344.9±18	358.6±12	360.26±27	387.7±24*	364.4±10*	339.6±21

(Hernández, 2016)

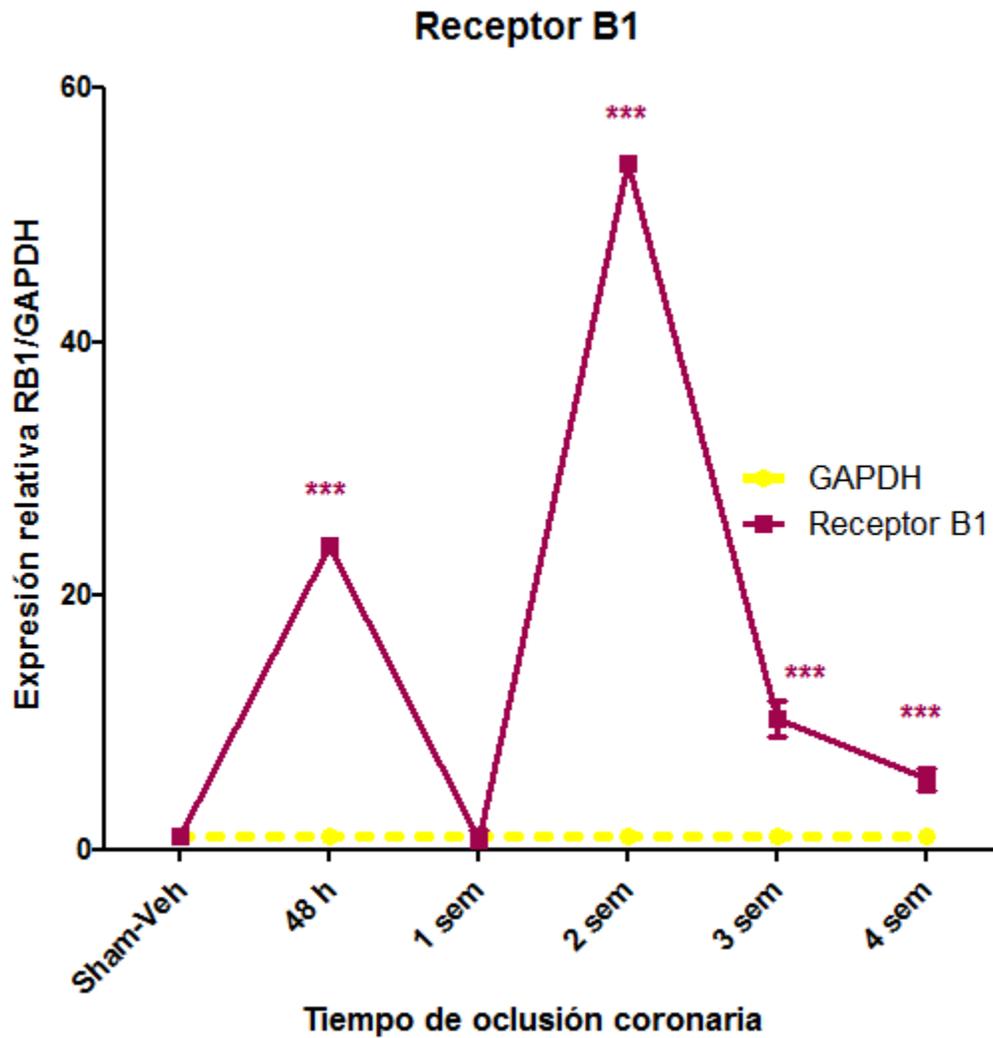
VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo, estos resultados son expresados en valores promedio ± el error estándar de una n=5. ANOVA de una vía. *P<0.05 oclusión coronaria vs Sham. En la tabla 6 se muestran los resultados de los parámetros hemodinámicos y de masa cardiaca de los sujetos de estudio, encontrándose diferencias significativas en la PA sistólica y diastólica en los grupos 48 h, 1 sem y 3 sem. Estos datos muestran que al provocar la oclusión coronaria hay necrosis del tejido cardiaco, cuando pasamos a una etapa subaguda o crónica ocurre la cicatrización del tejido, que involucra colágeno, fibroblastos y macrófagos, el colágeno en su mayoría reemplaza el tejido muerto del corazón, por lo que no se contrae de la misma forma debido a la cicatriz, disminuyendo la fuerza de contracción, alterando así los valores de la sístole y diástole, permitiéndonos así evaluar la función del corazón.

Tabla 7 Expresión relativa del ARNm de ECA₂, RB₁ y RB₂

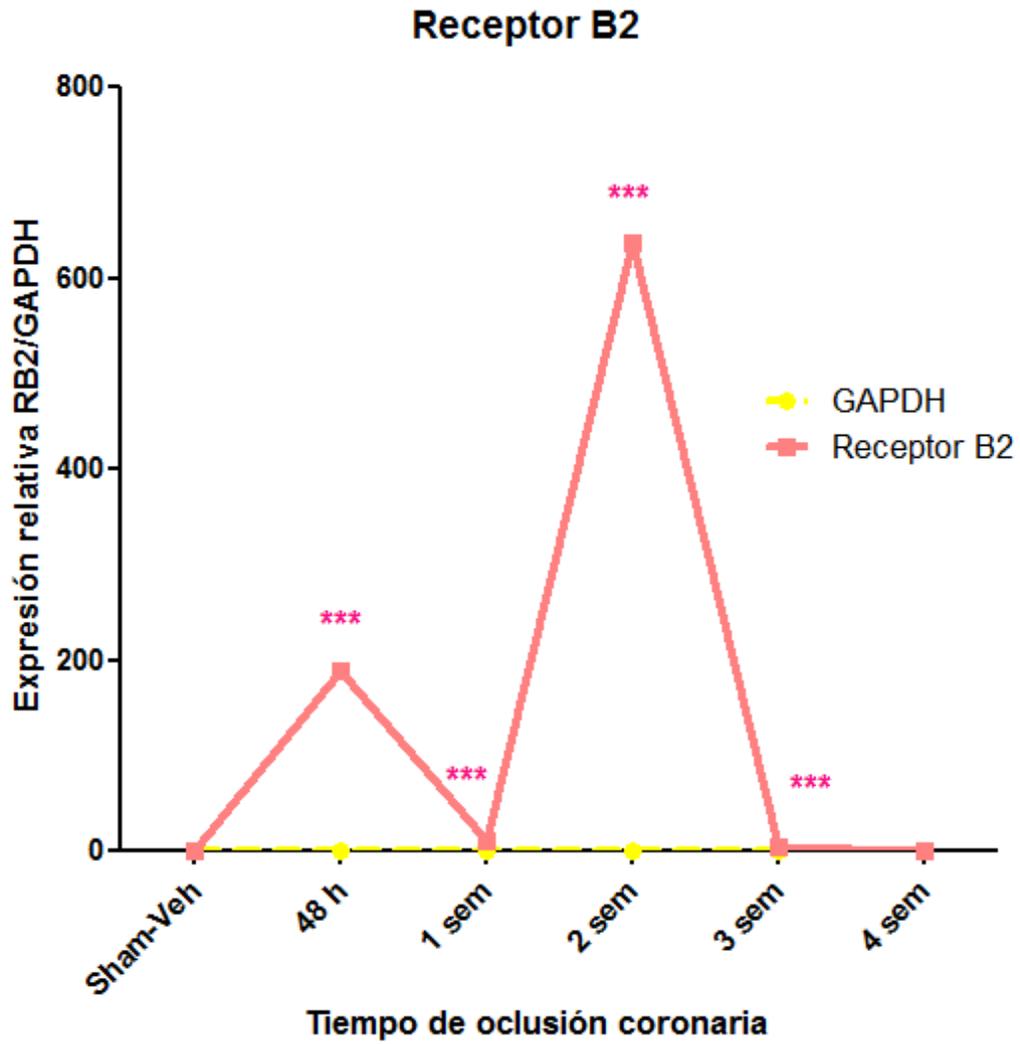
	ECA₂	RB₁	RB₂
Sham-Veh	1.0000	1.0000	1.0000
48 Horas	5.5022	23.9729	188.0536
1 semana	0.8736	0.7030	11.1322
2 sem.	13.5479	54.1291	637.6702
3 sem.	3.7668	10.2674	5.4831
4 sem.	0.7120	5.5468	1.0365



Gráfica 1 Expresión relativa del *ARNm* de ECA 2 en el ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra a diferentes tiempos de infarto. Para todos los casos se consideró una n=3 por duplicado, estos resultados son la media \pm SEM, prueba Two-way ANOVA, Bonferroni post-test ***P<0.0001 vs Sham-Veh, *P<0.05 vs Sham-Veh



Gráfica 2 Expresión relativa del *ARNm* del receptor B₁ de bradicinina en el ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra a diferentes tiempos de infarto. Para todos los casos se consideró una n=3 por duplicado, estos resultados son la media ± SEM, prueba ANOVA de dos vías seguido de una prueba Bonferroni ***P<0.0001 vs Sham-Veh.



Gráfica 3 Expresión relativa del *ARNm* del receptor B₂ de bradicinina en el ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra a diferentes tiempos de infarto. Para todos los casos se consideró una n=3 por duplicado, estos resultados son la media ± SEM, prueba ANOVA de dos vías seguido de una prueba Bonferroni ***P<0.0001 vs Sham-Veh.

12. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La investigación biomédica es fundamental para avanzar en los tratamientos médicos para las enfermedades cardiovasculares. Los modelos que imitan la enfermedad cardíaca humana, como el infarto al miocardio que induce hipertrofia e insuficiencia cardíaca son modelos útiles para estudiar las enfermedades cardiovasculares. El modelo de infarto agudo de miocardio en ratas se ha utilizado para imitar la enfermedad cardiovascular humana, específicamente utilizado para estudiar los mecanismos de señalización cardíaca asociados con la insuficiencia, así como para evaluar la contribución de las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la misma. (Wu, Yin, Huang, & McConnell, 2011)

La activación del SRAA juega un papel clave en el remodelamiento estructural y funcional post IAM y la Ang II es el principal responsable en este proceso. La Ang II estimula el desarrollo de hipertrofia cardíaca y fibrosis en modelos de IC isquémica, mientras que el bloqueo de la Ang II previene el desarrollo de remodelamiento del ventrículo izquierdo y la hipertrofia después del IAM. Recientemente, una nueva ECA se ha identificado en corazones humanos. La ECA2 degrada Ang I a Ang-(1-9) y Ang II a Ang-(1-7). Se ha observado que ratones knock-out para ECA-2 presentan disfunción cardíaca severa. (Ocaranza, Godoy, Ramirez, & Jalil, 2005)

En el presente estudio los resultados obtenidos demostraron hallazgos sobre el comportamiento de algunas proteínas del SRA (ECA2, RB₁ y RB₂) durante la evolución del infarto miocárdico en una línea de tiempo definida. En ratas Wistar hembra se observó que la expresión relativa del *ARNm* de ECA2 aumenta hasta la segunda semana después de la oclusión coronaria, estudios realizados por Soler y col. (2008) en ratas Sprague-Dawley similares a las ratas Wistar, demostrarán que el infarto agudo de miocardio inducido mediante ligadura de la arteria coronaria izquierda, aumenta la expresión génica cardíaca de la ECA2, lo cual podría indicar que se favorece la formación de Ang (1-7) que atenúa el

desarrollo de IC post IAM, potencializa la acción de las BK y actúa como un factor anti arrítmico. Por lo tanto ECA2 intervendría en la preservación de la homeostasis cardiovascular, contrarrestando los efectos dañinos derivados de la ECA (Ocaranza, Varas, Godoy, Nilo, & Mackzencie, 2007).

Los resultados obtenidos demuestran que a partir de la tercera semana la expresión de ECA2 disminuye progresivamente, esto ya ha sido reportado por Ocaranza y col (2005) donde mediante ensayos de disfunción ventricular izquierda post IAM demuestran que en la fase crónica del remodelamiento cardiaco disminuye la expresión génica de ECA2 en el ventrículo izquierdo, lo que se asoció con una disminución de la actividad plasmática y ventricular izquierda de ECA2 así como aumento en la actividad de ECA. Colectivamente estos resultados nos permiten proponer que la inhibición de la ECA2 podría aumentar la patología cardiovascular y que el aumento en su expresión podría producir un efecto benéfico.

Es escasa la información acerca del papel de la ECA 2 tanto en la fisiología normal como en estados fisiopatológicos a nivel cardiovascular, los hallazgos son aún limitados y se han obtenido en modelos genéticos de ratas hipertensas o en ratones knock-out para ECA y ECA2 por lo que este estudio tiene amplia relevancia para describir los mecanismos fisiopatológicos del corazón tras IAM.

Las cininas son conocidas por activar dos tipos de receptores acoplados a proteínas G: Receptor B₁ y B₂, su rol farmacológico como mediadores de la inflamación, tanto de la vasodilatación como el dolor son producidos después de la inyección de BK a los tejidos. Además el sistema calicreína-cinina está relacionado con la fisiopatología cardiovascular, en donde algunos aspectos de este sistema son antagonistas del SRA. Las cininas endógenas también pueden limitar el daño isquémico en la circulación periférica y mediar la dilatación arterial dependiente del flujo en el corazón humano. (Marceau, Jean, & Bouthillier, 1999)

Los principales péptidos de cininas implicadas en la regulación aguda de la función cardiovascular durante la fisiología normal son BK y Lys-BK, que producen

sus efectos a través de la activación del RB₂, en condiciones basales este receptor es capaz de mediar la mayoría, si no es que todos los efectos que se suelen atribuir a las cininas, en contraste los efectos mediados por el RB₁ son en gran parte desconocidos. Recientes estudios experimentales con animales sugieren que las cininas tienen efectos cardioprotectores a corto y largo plazo, los efectos a corto plazo incluyen protección al miocardio a lesiones de isquemia mientras que los efectos a largo plazo implican la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, sin embargo la regulación de los subtipos del receptor de BK es aún desconocida, la expresión del ARNm de estos receptores pueden estar regulados por citocinas, estrés oxidativo y otros sistemas tales como el SRA (Spillman, Altmann, & Scheeler, 2002)

Durante la isquemia coronaria aumenta marcadamente la liberación de cininas que reducen el área de infarto, el remodelado ventricular, la incidencia y la duración de arritmias ventriculares. El receptor clásico, llamado ahora B₂ liga selectivamente BK y KD, y es constitutivo de casi todos los tejidos normales. El receptor B₁ normalmente se expresa en pocos tipos de células (Smolic, 2008).

Estudios recientes sugieren que el RB₁ está implicado en la regulación de la vasodilatación, la inflamación y la reparación tisular, incluyendo el IAM. La activación del RB₁ también ha demostrado promover la angiogénesis *in vivo* y la proliferación de células endoteliales *in vitro* a través de la vía NOs (Xu, Sun, & Shesely, 2005)

Los resultados obtenidos en este estudio demostraron que la expresión relativa de ARNm de RB₁ se mantiene en niveles mínimos hasta la segunda semana, está ampliamente aceptado que el RB₁ de BK se expresa en bajas cantidades en condiciones fisiológicas pero se induce fuertemente en estados patológicos. Varios autores han demostrado la inducción del receptor B₁ bajo diferentes estímulos tales como trauma, adrenalectomía, interleucina 1-β o TNF α.

Por otro lado, Imai y col. (2005) han demostrado que IL-1β induce la expresión de RB₁ en fibroblastos cardiacos de ratas adultas. Se ha demostrado que el aumento en la expresión de RB₁ por exposición a citocinas pro inflamatorias es regulado a

través de la activación transcripcional y estabilización post-transduccional del *ARNm* de RB₁. Estos componentes hacen que la expresión de RB₁ pueda ser diferente en distintas células de un mismo organismo, e incluso variar de un organismo a otro (Smolic, 2008).

Podemos decir que la activación de los RB₁, ejerce un efecto vascular protector ya que como sabemos este receptor participa en la respuesta inflamatoria, ayuda en la reparación de los tejidos y cicatrización de heridas. Por otra parte, Xu y col. (2005) demostraron que el RB₁ no parece desempeñar un papel importante en la remodelación después de IAM, ya que en estudios donde se utilizaron ratas con delección del gen para RB₁ la falta de este receptor no beneficia ni deteriora la remodelación cardiaca. Hemos asociado el aumento en la expresión de RB₁ en la segunda semana a la inducción temprana de este receptor que puede estar implicada activamente en el proceso de cicatrización tras IAM. (Xu, Sun, & Shesely, 2005). Mientras que la expresión del RB₂ mantiene elevados niveles en condiciones basales, específicamente en fibroblastos cardiacos. Se ha descrito la presencia de RB₂ de forma constitutiva en diversos tejidos. Por lo que durante las primeras 48 horas después de la inducción del infarto es notable la presencia de este receptor alcanzando su máximo en la segunda semana, esto se debe a que se ha demostrado que las cininas son directamente liberadas del miocardio durante IAM y que RB₂ es aquel que modula en su mayoría todos los efectos de estas (Spillman, Altmann, & Scheeler, 2002).

En la tercera y cuarta semana se observó un descenso de la expresión de RB₂, en un estudio con ratones knock-out para el gen del RB₂ se observó el desarrollo de una marcada dilatación del ventrículo izquierdo, elevación de la presión diastólica, hipertrofia cardiaca y fibrosis. (Campbell, 2001)

Al respecto se ha descrito que la expresión de ambos receptores aumenta después de la isquemia miocárdica y en conjunto, estos datos pueden sugerir que B₁ o B₂ compensa la ausencia del otro receptor tal como podemos ver en las gráficas 2 y 3 , al igual nos permite proponer que la doble inactivación de B₁ y B₂ causa deterioro de la función cardíaca y remodelación después de IAM lo que

puede indicar que el sistema calicreína cinina actuando a través de los receptores B_1 o B_2 desempeña un papel importante en la protección del corazón contra la disfunción y la remodelación después de IAM. (Xu, Sun, & Shesely, 2005)

El papel de los receptores de BK en la regulación de la homeostasis cardiovascular sigue siendo poco claro. Por lo que este estudio daría los primeros antecedentes del comportamiento de estas proteínas tras IAM en una línea de tiempo definida y nos permitiría tener un panorama más amplio para entender la fisiopatología del IAM.

13. CONCLUSIONES

Se logro determinar los cambios en la expresión relativa de los receptores B_1 y B_2 de bradicinina y ECA2 a las 48 h, 1era, 2da, 3era y 4ta semana de infarto por oclusión coronaria en el ventrículo izquierdo de rata Wistar hembra, observándose que la expresión de ECA2 y RB_2 aumenta en la fase aguda post-infarto favoreciendo la vasodilatación y manteniendo la homeostasis cardiovascular, mientras que RB_1 aumenta en la fase crónica, debido a su intervención en el proceso de cicatrización post-IAM. La ECA2 podría fungir como un blanco en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares para el desarrollo de terapias farmacológicas que aumenten la expresión de esta proteína. Los cambios encontrados en la segunda semana de evolución del IAM en ratas Wistar hembra podrían indicar el inicio de mecanismos asociados a hormonas que contrarrestan la generación de insuficiencia cardiaca. Mismos que deberán ser ampliamente estudiados. Los resultados obtenidos nos permiten proponer la expresión del *ARNm* de ECA2 como un excelente biomarcador clínico para evaluar la severidad y la evolución del proceso hipertrófico así como la función ventricular en pacientes que han sufrido Infarto. Este estudio muestra los primeros antecedentes del papel de las proteínas ECA2, RB_1 y RB_2 en la fisiopatología del IAM así como del remodelamiento ventricular post-IAM en ratas Wistar Hembra.

14. REFERENCIAS

- Aragoncillo, P. (2010). Anatomía del corazón. En A. Paloma, *Libro de la salud cardiovascular* (pág. 105). San Carlos Madrid: Intersistemas.
- Argüero, R. (2010). *Insuficiencia cardíaca*. Recuperado el 29 de marzo de 2017, de http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/feb_01_ponencia.html
- Bazzino, O. (2013). Tercera definición universal de infarto de miocardio . *Revista Uruguaya De Cardiología* , 403-411.
- Berne, R. (2001). *Cardiovascular Physiology*. Mosby.
- Campbell, D. (2001). THE KALLIKREIN–KININ SYSTEM IN HUMANS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* , 1060-1065.
- Crespo, M., & Paniagua, M. (2006). Insuficiencia cardíaca ¿Son diferentes las mujeres? *Revista española de cardiología* , 725-735.
- De la Noval, R. (6 de Julio de 2012). *Insuficiencia cardíaca: Magnitud del problema en América Latina. Enfoque epidemiológico*. Recuperado el 30 de Marzo de 2017, de https://humanhealth.iaea.org/HHW/NuclearMedicine/CardiovascularandPulmonary/IAEATrainingCoursesandMeetings/La_Habana_2012/LUNES_2_D E_JULIO_2012/1._de_la_Noval_R.pdf
- De la Serna, F. (2010). Péptidos natriuréticos. Adrenomedulina Vasopresina . En *Insuficiencia cardíaca crónica* (págs. 76-95). Argentina, Buenos Aires : Federación Argentina de Cardiología.
- Díaz, R. (2009). ÓXIDO NÍTRICO: LA DIVERSIDAD DE SUS EFECTOS SISTÉMICOS. *Revista científica de ciencias médicas* .
- Díez, J., López, B., González, A., Ardanaz, N., & Fortuño, M. (2001). Respuestas del miocardio al estrés biomecánico . *Revista Española de Cardiología* , 507-515.
- Echeverri, J., Aceves, R., Amezcua, L., Haroldo, C., Ruiz, A., & Torres, A. (2014). Insuficiencia cardiaca. Trascendencia y utilidad de la evaluación

ecocardiográfica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* , 188-191.

- Fernández, A. (2010). Qué es el infarto agudo de miocardio. En *Libro de la salud cardiovascular* (pág. 105). San Carlos Madrid: Intersitemas .
- Firman, G. (2002). *NUEVOS CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE INFARTO DE INFARTO AL MIOCARDIO*. Recuperado el 20 de marzo de 2017, de Inter de Medicina .
- Franco, Y., Mendoza, V., & Lemini, C. (2003). Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular . *Revista Facultad de Medicina UNAM* , 101-108.
- García, X., Mateu, L., Maynar, J., Mercadal, J., Ochagavía, A., & Ferrandiz, A. (2011). Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. *Medicina intensiva* , 552-561.
- Golias, C., Stagikas, D., & Batistaou, A. (2007). The kinin system - bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system - bradykinin . *Hippokratia* , 124-128.
- Guadalajara, F., & Quiroz, A. (2007). Definición, fisiopatología y clasificación. *Archivos de Cardiología* .
- Hernández, D. R. (2016). *Participación temporal del receptor AT2 sobre la respuesta contractil a Angiotensina II en anillos de aorta en oclusión coronaria en ratas Wistar*.
- Jimenez, M., & Anguita, M. (2008). Insuficiencia cardíaca en la mujer. *Revista española de cardiología* , 8-23.
- Lanas, F., Avezum, A., Bautista, L., Díaz, R., Luna, M., & Yusuf, S. (2007). Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America. *Circulation* , 1067-1073.
- Lanna, E., Consolacao, M., & De Souza, F. (2008). Las cininas y las calcitreínas de tejido humano en la insuficiencia cardíaca: una revisión. *Insuficiencia cardíaca* , 36-39.

- Leeb, F., Marceau, F., Pettibone, D., & Zuraw, B. (2005). International Union of Pharmacology. XLV. Classification of the Kinin Receptor Family: from Molecular Mechanisms to Pathophysiological Consequences . *Pharmacological Reviews* , 27-77.
- Lépori, R. (2006). *Atlas sistema cardiovascular* . Buenos Aires, Argentina : CLYNA.
- Loup, J., Schanstra, J., Couture, R., & Pierre, J. (2003). Les récepteurs de la bradykinine: de nouveaux roles physiopathologiques. *Medecine/sciences* , 1093-1100.
- Marceau, F., Jean, F., & Bouthillier, J. (1999). Effect of endogenous kinins, prostanoids, and NO on kinin B1 and B2 receptor expression in the rabbit. *the American Physiological Societ* .
- Martin, G., Sutton, J., MBBS, FRCP, & Sharpe, N. (2000). Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy. *Circulation* , 2981-2988.
- Martínez, M. (2006). Remodelación cardíaca e inflamación. *Archivos de cardiología de México* , 58-66.
- Moreno, J. (2016). Influencia de los estrógenos en el riesgo cardiovascular .
- *nbn*. (dd). dd: dd.
- Netter, F. (2011). Corazón . En N. Frank, *Atlas de anatomía humana* (pág. 532). Barcelona, España : Elsevier.
- Ocaranza, M., Godoy, I., Ramirez, C., & Jalil, J. (2005). Disminución de la actividad de la ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina I homóloga) en la disfunción ventricular izquierda post infarto al miocardio en la rata . *Revista chilena de cardiología* , 83-93.
- Ocaranza, M., Varas, M., Godoy, I., Nilo, F., & Mackzencie, D. (2007). El aumento de la actividad y expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina I homóloga (ECA2) inducido por enalapril se asocia a menor fibrosis e hipertrofia ventricular izquierda post infarto al miocardio en la rata. *Revista chilena de cardiología* , 63-76.

- Polini, N. (2004). Efecto de la progesterona sobre la agregación plaquetaria y la producción de eicosanoides por aorta de rata. *Acta bioquímica clínica* .
- Prat, G. (2010). *Estudio anatomico de las arterias coronarias y su implicancia clinico quirurgica* . Buenos Aires, Argentina: Universidad Nacional de la Plata.
- *Primer BLAST*. (s.f.). Recuperado el 07 de Abril de 2017, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>
- Ramos, Elizabeth, Herrera, A., Moya, J., & Godoy, I. (2010). La sobreexpresión del gen de enzima convertidora de angiotensina homóloga (ECA2) revierte la hipertensión arterial y el remodelado cardiaco experimental. *Revista chilena de cardiología* , 334-341.
- Saladin, K. (2013). *Anatomía y fisiología: La unidad entre forma y función* . Medical .
- San Mauro, M. (2013). *Anatomía cardíaca. Una manera integral de estudiar las estructuras del corazón y los grandes vasos*. Buenos Aires, Argentina : De la Universidad de la plata .
- Santeliz, H., Romano, L., González, A., & Hernández, H. (2008). El sistema renina angiotensina aldosterona y su papel funcional mas allá de del control de la presión arterial. *Revista Mexicana de Cardiología* , 21-29.
- Sanz, R. (2011). Los receptores B adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular. *Hipertensión* , 55-62.
- Serna, F. (2014). Novedades en el sistema renina angiotensina. *Insuficiencia cardíaca* , 16-24.
- Smolic, C. (2008). *Tesis Activación del receptor B1 de bradicininas en miofibroblastos cardiacos por captopril: reducción de la síntesis de colágeno*. Chile .
- Solano, A. (2007). *Fisiología general*. Recuperado el 21 de Marzo de 2017, de http://163.178.103.176/Fisiologia/gen_pracb_musculos14.html
- Soler, M., Lloveras, J., & Batlle, D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulacion del sistema renina-angiotensina. *Medicina clínica* , 230-236.

- Spillman, F., Altmann, C., & Scheeler, M. (2002). Regulation of cardiac bradykinin B1- and B2-receptor mRNA in experimental ischemic, diabetic, and pressure-overload-induced cardiomyopathy. *International Immunopharmacology* , 1823-1832.
- Tejeda, A., Castillo, L., Ortega, A., Gonzalez, R., & Morales, J. (2006). Prevalencia de factores de riesgo de insuficiencia cardiaca en la Ciudad de México. *Medicina Interna de México* , 18-24.
- Tobón, C. (2010). *Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las arritmias auriculares y su tratamiento mediante técnicas quirúrgicas: Estudio de simulación*. Valencia, España.
- Ulate, G., & Ulate, A. (2006). El calcio en los miocitos cardíacos y su papel en las cardiomiopatías . *Revista Costarricense de Cardiología* .
- Voet, D. (2007). *Fundamentos de bioquímica: la vida a nivel molecular* . México,DF: Tébar.
- Wu, Y., Yin, X., Huang, M., & McConnell, B. (2011). Acute Myocardial Infarction in Rats. *Journal of visualized experiments* .
- Xu, J., Sun, Y., & Shesely, E. (2005). Role of the B1 Kinin Receptor in the Regulation of Cardiac Function and Remodeling After Myocardial Infarction. *Hypertension* , 747-753.