



# Universidad Autónoma de Tlaxcala

---

**Posgrado en Ciencias Biológicas**

Efectos de la obesidad con hipertensión en la  
estructura cardiaca y electrocardiografía en ratas  
Wistar macho

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**MAESTRO (A) EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

**RODRIGO EMILIO GUEVARA RAMIREZ**

Directores

Dra. Norma Leticia Gómez Viquez

Dr. Jorge Rodríguez Antolín

Tlaxcala, Tlax.

Enero, 2021



# Universidad Autónoma de Tlaxcala

---

**Posgrado en Ciencias Biológicas**

Efectos de la obesidad con hipertensión en la  
estructura cardiaca y electrocardiografía en ratas  
Wistar macho

## **T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**MAESTRO (A) EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

**RODRIGO EMILIO GUEVARA RAMIREZ**

**Comité Tutorial**

Directores

Dra. Norma Leticia Gómez Viquez

Dr. Jorge Rodríguez Antolín

Tutores

Dra. Estela Cuevas Romero

Dr. José Everardo Avelino Cruz

## **FINANCIAMIENTO**

Este trabajo se realizó en el Laboratorio 2 del Departamento de Farmacobiología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN) Unidad Sur, bajo la dirección de la Dra. Norma Leticia Gómez Víquez y la co-dirección del Dr. Jorge Rodríguez Antolín del Centro Tlaxcala Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala. Además, de la colaboración con el laboratorio de patología a cargo del Dr. Alberto Aranda Fraustro del Instituto Ignacio Chávez, También la colaboración con el laboratorio de Nutrición Experimental a cargo de la Dra. Karla Carvajal Aguilera del Instituto de Pediatría, y por último la colaboración en el laboratorio Cardiología Molecular, del departamento de fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Durante el desarrollo esta tesis se contó con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), número de becario: **1011026**

El Centro Tlaxcala Biología de la Conducta (CTBC), cuenta con el programa de Maestría en Ciencias Biológicas y está registrada en programa de Fortalecimiento del Posgrado Nacional. Padrón Nacional de Posgrado (PNP).

## **OFICIO DE AUTORIZACIÓN**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al posgrado en Ciencias biológicas del Centro Tlaxcala Biología de la Conducta CTBC de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, por haberme dado la oportunidad de estudiar el posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Conacyt por haberme apoyado con la beca (No. De Beca 75180) durante mis estudios en el posgrado.

Agradezco a los miembros del comité tutorial (Dra. Norma Leticia Gómez Viquez, Dr. Jorge Rodríguez Antolín, Dra. Estela Cuevas Romero, Dr. José Everardo Avelino Cruz) por el recibimiento y acompañamiento durante mis estudios de posgrado.

## **AGRADECIMIENTOS A TITULO PERSONAL**

A mi tutora la Dra. Norma leticia Gómez Viquez por haberme aceptado a realizar mis estudios de posgrado en su laboratorio, agradezco sus enseñanzas durante los experimentos, los seminarios, clases y demás. También por haberme brindado su amistad y confianza.

A mi tutor el Dr. Jorge Rodríguez Antolin por haberme recibido como su alumno para desarrollar este proyecto, además, de brindarme su amistad y confianza.

Al Dr. José Everardo Avelino Cruz, por sus valiosas aportaciones, enseñanzas, consejos, amistad, y por el apoyo para realizar este trabajo.

A la Dra. Estela Cuevas Romero, por sus valiosas enseñanzas durante las clases impartidas en la maestría, y por ser parte de mi comité.

A la Bióloga Martiza Mayorga Luna por su valioso apoyo durante los experimentos que fueron parte de este proyecto.

A la Dra. Karla Guadalupe Carvajal Aguilera de la torre de investigación del Instituto Nacional de Pediatría por sus valiosas enseñanzas en el uso de equipos electrocardiográficos y técnicas quirúrgicas. Por sus aportes y sugerencias en la presentación de seminarios. Además, por su amistad y confianza.

Al Dr. Alberto Aranda Fraustro por su valioso aporte y apoyo con los cortes histológicos. Del mismo modo a sus técnicos: el M. en C. Israel Pérez y la M. en C. Elizabeth Soria por el procesamiento de las muestras.

A mi compañera de laboratorio Mariana por su valioso apoyo y enseñanza en las técnicas moleculares.

A mis compañeros de clase del CINVESTAV, Grecia, Arturo y Adrián, por haberme brindado su amistad y apoyo.

A mis compañeros de generación Jocs, Romina, Karla, por haberme brindado su amistad, consejos y compañía.

A mis amigos Pedro, Roque, por su gran amistad, apoyo y entusiasmo.

A mi mejor amigo, Hugo, por su gran apoyo incondicional, por haberme acercado al CINVESTAV, por haberme enseñado a realizar la cirugía, por su acompañamiento, por su gran amistad.

A mis padres por estar pendientes de mis estudios, por su apoyo y por creer en mí.

A Lizette, mi esposa, por su gran apoyo incondicional, por aguantarse los ruidos de la computadora mientras escribía esta tesis a altas horas de la madrugada, por acompañarme a realizar experimentos, por esperarme a que terminara de operar los animales.

A mi mejor amiga, Aimme, por haberme acompañado varias veces al CINVESTAV al INP, para ayudarme a operar animales, a realizar experimentos, por su valiosa amistad.

A mis suegros por acompañarme en este camino, por su calurosa amistad, su amor y confianza.

¡Gracias!

## **DEDICATORIA**

A mi familia y amigos...

## RESUMEN

El elevado consumo de alimentos con alta densidad energética ha provocado un problema de salud en México y el mundo. Este alto consumo de alimentos se ha vinculado estrechamente con el desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad, y complicaciones cardiovasculares, principalmente la hipertensión arterial. Cabe destacar que estas enfermedades se ven comunes en jóvenes de 20 años y más. En la obesidad hay una acumulación excesiva de tejido adiposo que predispone al desarrollo de comorbilidades. Asimismo, la obesidad tiene una relación causal con el desarrollo de hipertensión arterial y con el desarrollo de hipertrofia cardíaca. Y se ha reportado que la coexistencia de la obesidad con la hipertensión arterial exacerba la hipertrofia cardíaca. Aunque, en la actualidad se han descrito varias formas de diagnosticar hipertrofia cardíaca a partir de un electrocardiograma (ECG), la relación que guarda esta última con el ECG todavía no es clara. De manera particular, no hay parámetros electrocardiográficos específicos para determinar hipertrofia ventricular izquierda en ratas. Por lo que, en este trabajo, se evaluó el efecto de la obesidad y de la obesidad con hipertensión en la estructura cardíaca y en diferentes parámetros electrocardiográficos en ratas, a fin de establecer su relación. Para ello, se desarrolló un modelo de obesidad, y obesidad con hipertensión, a través de una dieta de sacarosa al 30 % en el agua de bebida, para inducir obesidad, y posteriormente se realizó la coartación aortica abdominal, para inducir hipertensión arterial. Los resultados muestran que la ingesta alta en carbohidratos generó un incremento significativo en el porcentaje de adiposidad, en los niveles altos de triglicéridos en los valores de presión arterial diastólica y sistólica, lo que sugiere que la obesidad *per se* causó un aumento en la presión arterial, sin embargo, esta elevación no entra en los parámetros de hipertensión arterial PA. Después de la coartación aórtica, los aumentos en la presión arterial diastólica y sistólica alcanzaron los niveles considerados como hipertensión arterial, Los estudios histopatológicos mostraron que la obesidad se asocia con el desarrollo de una hipertrofia cardíaca moderada, que vio exacerbada por la presencia de la hipertensión arterial. Sin embargo, estos cambios estructurales no se vieron reflejados en los parámetros electrocardiográficos, cuyos valores no mostraron diferencias significativas entre los grupos experimentales. Por lo que, será necesario realizar un estudio con un mayor número de individuos para encontrar alguna

relación, además, de estudiar los eventos moleculares que conllevan al desarrollo de una hipertrofia exacerbada.



## ÍNDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN .....	11
1.1. El corazón.....	11
1.1.1. Anatomía Cardíaca.....	11
1.1.2. Circulación de la sangre en el corazón .....	14
1.1.3. Actividad eléctrica del corazón .....	15
1.1.4. Bases moleculares del acoplamiento excitación-contracción .....	16
1.1.5. Mecanismo molecular de la contracción .....	18
1.1.6. Electrocardiograma.....	19
1.2. Obesidad .....	23
1.2.1. Definición y Etiología.....	23
1.2.2. Epidemiología .....	25
1.2.3. Cardiopatía en la obesidad .....	25
1.3. Hipertensión arterial en la obesidad .....	26
1.3.1. Definición .....	26
1.3.2. Prevalencia y etiología de la hipertensión arterial en la obesidad .....	27
II. ANTECEDENTES .....	29
2.1. HVI en la obesidad y en la obesidad con hipertensión arterial .....	29
2.2. Alteraciones electrocardiográficas en la obesidad y en la obesidad con hipertensión arterial .....	30
2.3. Diagnóstico de hipertrofia cardíaca mediante electrocardiografía .....	32
III. JUSTIFICACIÓN .....	33
IV. HIPÓTESIS.....	34
V. OBJETIVOS.....	34
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	34
5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	34
VI. MÉTODOS.....	35
6.1. Modelos experimentales de OB e HA.....	35
6.2. Evaluación de la presión arterial pre-cirugía.....	35
6.3. CA abdominal .....	36

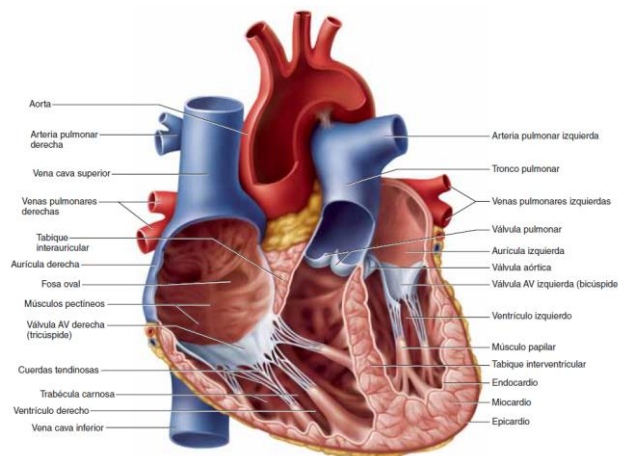
6.4. Validación del desarrollo de obesidad .....	36
6.5. Medición de la presión arterial post-cirugía y registro del ECG .....	36
6.7. Estudios Histológicos para valorar la HVI .....	38
6.8. Análisis estadístico .....	38
VII. RESULTADOS.....	39
7.1. Cambios en la presión arterial y la frecuencia cardiaca inducidos por la dieta con sacarosa .....	39
.....	40
7.2. Validación del modelo de OB.....	41
7.3. Hipertensión arterial inducida por la CA.....	43
7.4. Efectos de la obesidad, la hipertensión y la obesidad con hipertensión en el desarrollo de HVI .....	45
7.5. Cambios electrográficos generados por la obesidad, la hipertensión y la obesidad con hipertensión .....	49
7.5.1. Registros con estimulación salina e isoproterenol.....	52
7.6. Variabilidad de frecuencia cardiaca .....	57
VIII. DISCUSIÓN .....	59
8.1. Modelo de obesidad.....	59
9. Modelo de hipertensión.....	62
10. Hipertrofia cardiaca.....	63
11. Electrocardiografía.....	63
12. Diagnóstico de HC por ECG .....	67
12.1. Factores que afectan la sensibilidad del ECG.....	68
13. Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) .....	68
IX. CONCLUSIONES .....	69
X. PERSPECTIVAS .....	69
XII. REFERENCIAS .....	70
XIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS .....	74
XIV. ANEXOS.....	75
XV. PUBLICACIONES .....	76
15.1. Capítulo de libro.....	76
15.2. Constancias .....	77

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. El corazón

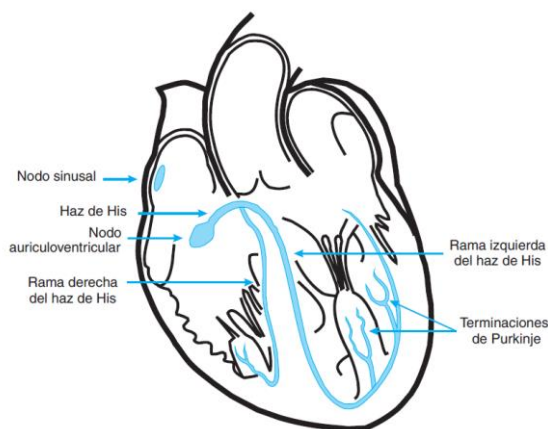
### 1.1.1. Anatomía Cardíaca

El corazón forma parte del sistema circulatorio, en donde cumple la función de bombear la sangre a todo el organismo por medio de los vasos sanguíneos. Su masa en el adulto oscila entre los 280 y 340 g, con variaciones según la edad, sexo y actividad física. El corazón se localiza en el plano superior inmediato al diafragma, entre los dos pulmones. Este órgano está constituido por 3 tipos principales de células musculares: los miocitos auriculares, los miocitos ventriculares y los miocitos especializados de excitación y conducción. La pared cardíaca se forma de 3 capas: epicardio, endocardio y miocardio. El corazón se divide en 4 cámaras (Fig. 1): dos superiores, que corresponden a las aurículas, y dos inferiores, que corresponden a los ventrículos. El septo interauricular separa a las aurículas, mientras que el septo interventricular separa a las cavidades ventriculares (Guyton y Hall, 2006; Tortora y Reynolds, 2002).



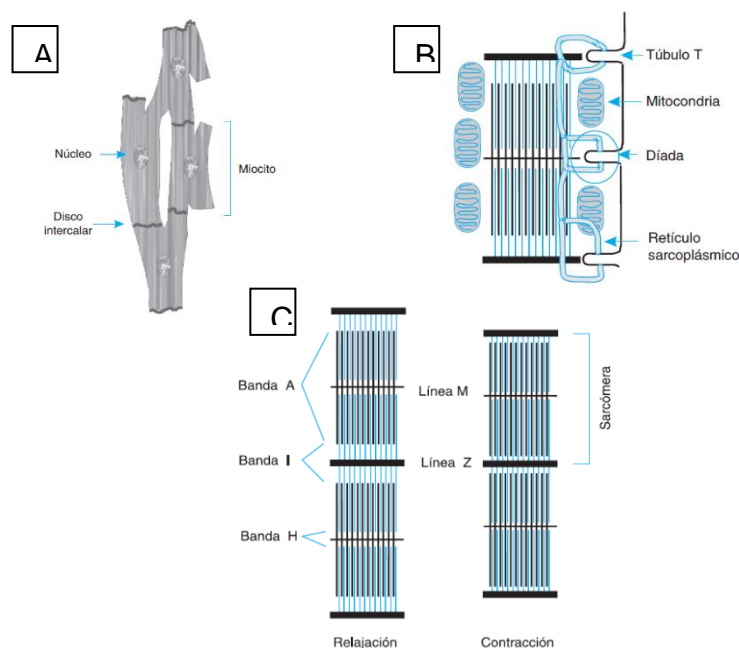
**Figura 1.** Anatomía interna del corazón. Se muestra un corte histológico longitudinal del corazón, en donde se señalan los nombres de sus estructuras anatómicas. Tomado de Saladin, 2012.

En la aurícula derecha se localizan 2 orificios que corresponden a la desembocadura de las venas cavas superior e inferior. A nivel de la desembocadura de la vena cava superior, se encuentra el nodo sinusal o sinoauricular (SA), también conocido como marcapaso. En el piso de la aurícula derecha se sitúa el nodo auriculo-ventricular (AV), que se conecta con el nodo SA a través de los haces internodales. Del nodo AV emerge el Haz de His que atraviesa el esqueleto fibroso para dividirse en dos ramas: la rama derecha y la rama izquierda; ambas dan origen a múltiples ramificaciones que forman las fibras de Purkinje. El Haz de His, los nodos SA y AV, y los haces internodales forman parte del sistema de conducción (Fig. 2). Por otro lado, el ventrículo derecho presenta un orificio de salida controlado por la válvula pulmonar y que corresponde al conducto de la arteria pulmonar. El ventrículo y la aurícula derechos se comunican a través de la válvula tricúspide, que tiene como función regular el paso de la sangre e impedir el retorno del flujo sanguíneo (Valero y cols., 2011). En cuanto a la aurícula izquierda, ésta presenta 4 orificios de desembocadura para las 4 venas pulmonares. El flujo de sangre de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo es regulado por la válvula mitral, y el flujo de salida del ventrículo izquierdo a la circulación general está controlado por la válvula aortica (Fig. 1) (Valero y cols. 2011).



**Figura 2.** Representación del sistema de conducción en el corazón. Tomada de Valero y cols., 2011.

A nivel celular, el corazón está formado por redes de fibras miocárdicas que difieren no sólo en su función, sino también en su tamaño, contenido y forma. Los miocitos del nodo SA, por ejemplo, se caracterizan por ser pequeños comparados con los miocitos de trabajo de las aurículas y ventrículos o los miocitos de conducción de las fibras de Purkinje. Se estima que los miocitos centrales del nodo SA tienen un diámetro de ~ 5-10  $\mu\text{m}$  (Boyett y cols., 2000), mientras que los miocitos de las aurículas tienen un diámetro de ~ 10  $\mu\text{m}$  y los miocitos ventriculares tienen un diámetro de ~ 10-25  $\mu\text{m}$ . Las células de Purkinje son las de mayor tamaño; con un diámetro de ~ 35-40  $\mu\text{m}$  (Vélez y cols., 2011). A diferencia de los miocitos de los nodos y de las fibras de Purkinje, los miocitos ventriculares tienen un alto contenido de miofibrillas y mitocondrias. Las miofibrillas se interponen de extremo a extremo y están formadas por los sarcómeros, que representan la unidad contráctil del miocito. Los sarcómeros se alinean paralelamente, y tienen una longitud que varía de 1.5 a 2.2  $\mu\text{m}$ , dependiendo de su estado de relajación o contracción. Las líneas Z son las que marcan el límite entre un sarcómero y otro. En las miofibrillas se observan dos bandas alternas; banda A que es brillante o anisotrópica y la banda I que es oscura o isotrópica; en el centro de la banda A se encuentra la banda H y a la mitad la línea M (Fig. 3) (Valero y cols. 2011). Los miocitos ventriculares poseen uno o dos núcleos en el área central, tienen discos intercalares y no tienen células madre o satélites (Fig. 3). Además, el sarcolema de los miocitos ventriculares presenta invaginaciones conocidas como túbulos T, que se proyectan hacia el interior de las células. Estas invaginaciones corren paralelas a las líneas Z y establecen contactos con zonas especializadas del retículo sarcoplásmico conocidas como cisternas de  $\text{Ca}^{2+}$ . A estas regiones se les conoce como regiones de unión, y son los sitios en donde el potencial de acción es traducido en la contracción de las cavidades del corazón (Fig. 3) (Valero y cols. 2011).



**Figura 3.** A) Fibra miocárdica. B) Sistema tubular. C) Representación de miofibrillas. Tomada de Valero y cols., 2011.

### 1.1.2. Circulación de la sangre en el corazón

El corazón envía la sangre oxigenada a todo el organismo y recoge la sangre no oxigenada mediante un sistema de vasos sanguíneos conformado por las arterias y las venas. Durante cada latido, el corazón bombea sangre en dos circuitos cerrados: circuito general o periférico, y el circuito menor o pulmonar. La mitad izquierda del corazón (hemicardio izquierdo) se encarga de bombear sangre a través del circuito periférico y el hemicardio derecho bombea sangre a través del circuito pulmonar. De esta forma, la sangre no oxigenada proveniente de la circulación general es vertida a la aurícula derecha a través de las venas cavas superior e inferior. El llenado auricular aumenta la presión intracavitaria favoreciendo la apertura de la válvula tricúspide, lo que permite que la sangre fluya hacia el ventrículo derecho para su llenado. Posteriormente, ocurre la contracción auricular que contribuye a completar el llenado ventricular. La contracción del ventrículo derecho favorece la apertura de la válvula pulmonar, lo que permite que la sangre

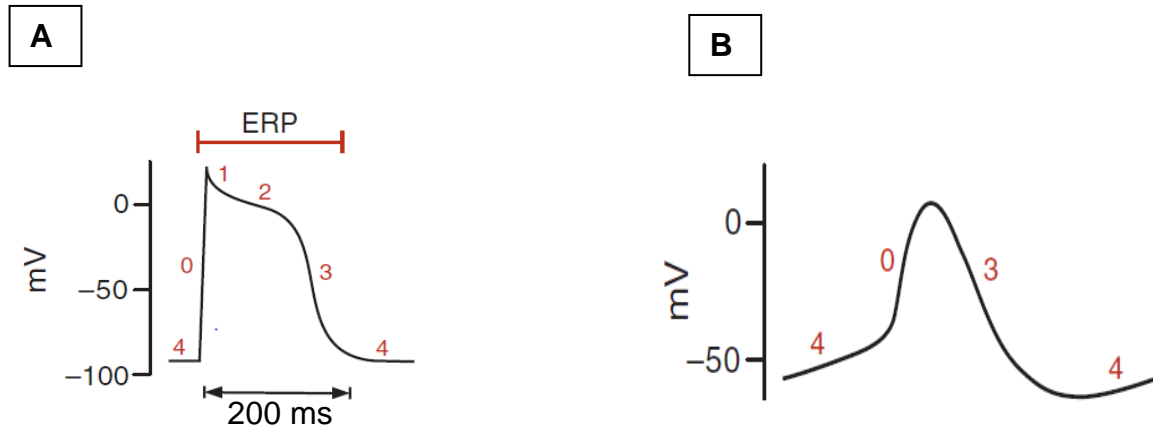
fluya hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar, y es en este paso que ocurre el intercambio de CO<sub>2</sub> por O<sub>2</sub>. El retorno de la sangre rica en O<sub>2</sub> hacia el corazón ocurre mediante las venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda. Durante el llenado auricular, se abre la válvula mitral, permitiendo el flujo de sangre hacia el ventrículo izquierdo, y posteriormente, la contracción auricular completa el llenado ventricular. La subsecuente contracción del ventrículo izquierdo induce la apertura de la válvula aórtica y empuja la sangre hacia la circulación periférica a través de la aorta (Saladin, 2012; Guyton y Hall, 2006).

### **1.1.3. Actividad eléctrica del corazón**

Para que las cavidades auriculares y ventriculares se contraigan se requiere de la generación espontánea de un potencial de acción en el nodo SA. Una vez generado, el potencial de acción se propaga por los haces internodales hacia la aurícula derecha e izquierda generando su contracción. Posteriormente, el potencial de acción viaja hacia el nodo AV, en donde sufre un retraso, lo que favorece que la contracción auricular ocurra antes de la contracción ventricular, evento que complementa el llenado ventricular. El potencial de acción se propaga entonces hacia el Haz de His, que se divide en dos ramas, la rama derecha que lleva el potencial de acción hacia el ventrículo derecho, y la rama izquierda que lleva el potencial de acción hacia el ventrículo izquierdo. Ya en la masa ventricular, el potencial de acción se propaga rápidamente hacia todas las células ventriculares, a través de las fibras de Purkinje, generando su contracción. Cabe resaltar, que el Haz de His es la única estructura que permite la comunicación eléctrica de las aurículas con los ventrículos, ya que estas cavidades se encuentran aisladas eléctricamente por el esqueleto fibroso, el cual es una estructura interna de sostén del corazón que está formado por la unión de los anillos de las válvulas mitral, tricúspide y aórtica (Valero y cols. 2011).

La forma y duración del potencial de acción cambia en las diferentes células que conforman al corazón. En los miocitos ventriculares y auriculares, el potencial de acción presenta 5 fases: una fase rápida de despolarización (fase 0), seguida de una fase con un tiempo breve de repolarización (fase 1). Posteriormente, se observa una fase de meseta (fase 2) que puede durar de 0.1 a 0.2 segundos. La fase de meseta es seguida por una fase de repolarización (fase 3), que

lleva al potencial de membrana hacia el estado de reposo o fase 4; este potencial de reposo tiene un valor cercano a  $-90$  mV (Fig. 4). Debido a la fase 0 de ascenso rápido, a estos potenciales de acción se les conoce como rápidos.



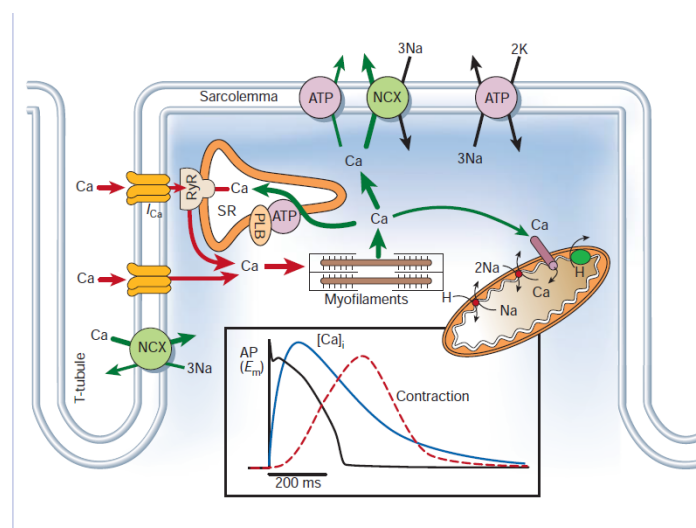
**Figura 4.** A) Potencial de acción de una célula cardiaca ventricular. B) Potencial de acción de una célula marcapasos. Tomada de Klabunde, 2012.

En los miocitos de los nodos SA y AV, los potenciales de acción se caracterizan por presentar una fase de ascenso lenta (fase 0), por lo que se les conoce como lentos. Además, a diferencia de los miocitos ventriculares y auriculares, los miocitos de los nodos SA y AV no presentan un potencial de reposo verdadero. En su lugar, estas células desarrollan una fase de despolarización espontánea que se inicia alrededor de los  $-55$  mV (fase 4). Esta fase de despolarización espontánea es la que lleva al disparo de los potenciales de acción, y le confiere automatismo al corazón para generar sus propios impulsos eléctricos. Otra diferencia, es que los potenciales de acción lentos de los nodos SA y AV no presentan las fases 1 y 2. Por otro lado, aunque los nodos SA y AV presentan potenciales de acción lentos, en los miocitos del nodo SA, la fase de despolarización espontánea es de menor duración, lo que contribuye a que la frecuencia de disparo de los potenciales de acción sea mayor, y por lo tanto sea el nodo SA la estructura que funciona como el marcapasos fisiológico del corazón (Fig. 4) (Wahler, 2012).

#### 1.1.4. Bases moleculares del acoplamiento excitación-contracción



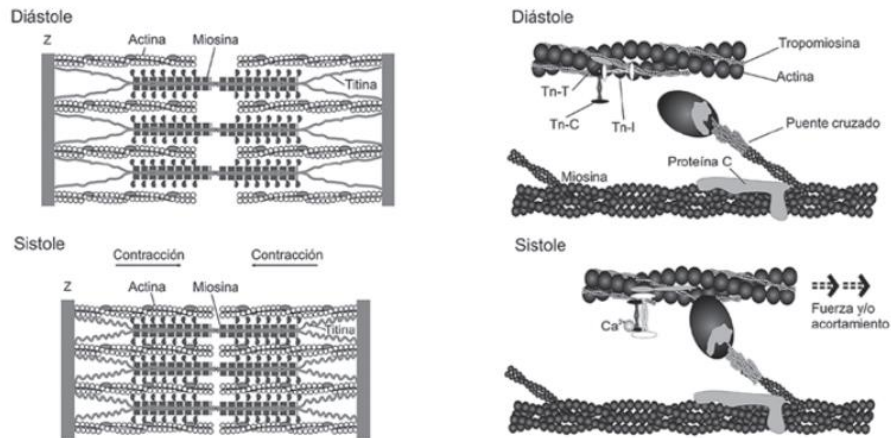
El acoplamiento excitación-contracción (AEC) consiste en la traducción del potencial de acción en la contracción de las cavidades cardiacas. En el caso particular de los ventrículos, el AEC inicia con el arribo del potencial de acción que proviene del nodo sinusal, y su subsecuente propagación por el sarcolema y por los túbulos-T de los miocitos ventriculares. El potencial de acción activa a los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L ( $I_{\text{Ca}}$ ) localizados en los túbulos-T, generando una corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$ . Este  $\text{Ca}^{2+}$  activa a los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  liberadores de  $\text{Ca}^{2+}$ /receptores de rianodina (RyR2) localizados en la membrana del retículo sarcoplásmico (SR), provocando la liberación masiva del  $\text{Ca}^{2+}$  que se encuentra almacenado en este organelo, y generando un aumento transitorio en la concentración citoplasmática de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_c$ ). El aumento en la  $[\text{Ca}^{2+}]_c$  favorece la interacción del  $\text{Ca}^{2+}$  con la troponina C, lo que desencadena la contracción. La relajación ventricular inicia con la reducción de la  $[\text{Ca}^{2+}]_c$  hacia sus niveles basales. Para ello, participan diferentes mecanismos de remoción de  $\text{Ca}^{2+}$ , siendo los más importantes la ATPasa  $\text{Ca}^{2+}$  del SR (SERCA2a) y el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX) (Fig. 5). El porcentaje de participación de estos procesos en la relajación ventricular depende de la especie. En humanos, SERCA2a contribuye en un 70%, mientras que el NCX en un 28%. En rata, SERCA2a participa en un 92% y el NCX en un 7% (Bers, 2002, Mattiazzi y Vila, S/F).



**Figura 5.** Flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  en el miocito ventricular. Tomada de Bers, 2002.

### 1.1.5. Mecanismo molecular de la contracción

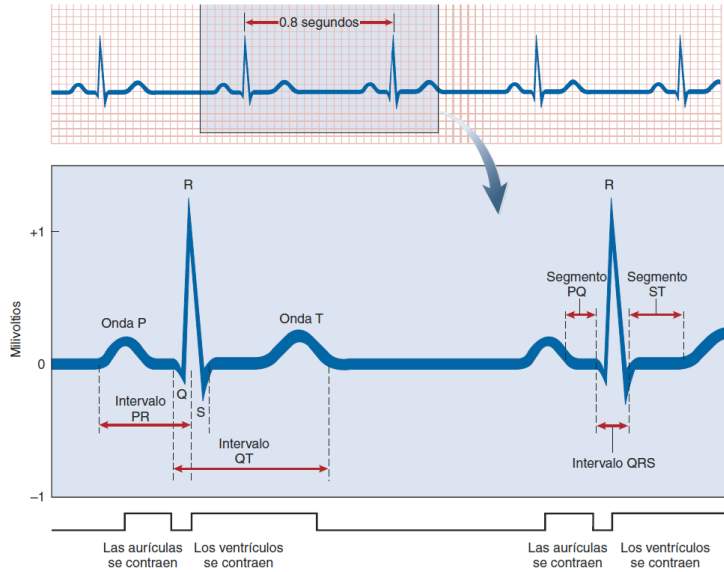
La contracción de los miocitos ventriculares ocurre a nivel de las miofibrillas. Éstas están formadas por filamentos gruesos de miosina y filamentos delgados de actina, en una cantidad aproximada de 1500 y 3000 filamentos, respectivamente. Los filamentos de miosina y actina se inter-digitan parcialmente. La porción de la miofibrilla se encuentra entre dos discos Z. Los filamentos gruesos están formados por múltiples moléculas de miosina, cada molécula de miosina está formada por seis cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y cuatro ligeras. Las dos cadenas pesadas se enrollan entre sí formando una hélice denominada cola, en el extremo terminal de cada cola se forma una estructura globular llamada cabeza de miosina. Cada cabeza de miosina queda libre al extremo de la doble hélice. Las 4 cadenas ligeras forman parte de las cabezas de miosina, dos en cada una, y su función es ayudar a controlar el funcionamiento de la cabeza durante la contracción. Las cabezas de miosina construyen los puentes cruzados, que sirven para interactuar con la actina. El filamento de actina tiene tres componentes: actina, tropomiosina y troponina. La actina es una proteína globular que se enrolla entre sí y constituyen el esqueleto del filamento. La tropomiosina se expande en el espacio formado por el enrollamiento de la actina. La troponina formada por tres subunidades: troponina I (TnI) que inhibe la interacción de la actina con las cabezas de miosina, la troponina T (TnT) que une a la troponina con la tropomiosina, y la troponina C (TnC) que se une con una alta afinidad al  $\text{Ca}^{2+}$ . Durante la diástole, la tropomiosina se encuentra bloqueando los sitios de unión de la actina con las cabezas de miosina. Sin embargo, cuando la  $[\text{Ca}^{2+}]_c$  aumenta, esto favorece la unión del  $\text{Ca}^{2+}$  con la TnC, ocasionando un cambio conformacional en el complejo troponina-tropomiosina que lleva a la rotación de la tropomiosina, y a la exposición del sitio de interacción con la miosina. Una vez que se unen las cabezas de miosina con la actina, se produce un movimiento de bisagra en las cabezas de miosina que llevan al deslizamiento de los filamentos delgados hacia el interior del sarcómero, generando su acortamiento (Fig. 6). Este movimiento requiere de la hidrólisis de ATP (Mattiuzzi y Vila, S/F, Guyton y Hall, 2006).



**Figura 6.** Mecanismo de contracción de los miocitos cardiacos. Tomada de Mattiazzi y Vila, S/F. Izquierda: Esquema del sarcómero relajado (diástole) y contraído (sístole). Derecha: formación de los puentes cruzados para la contracción.

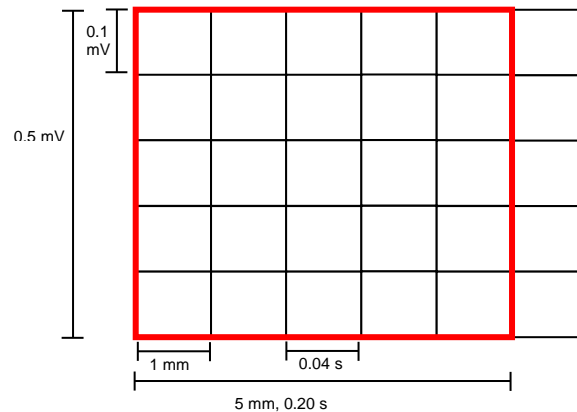
### 1.1.6. Electrocardiograma

El ECG es un registro de la actividad eléctrica del corazón, que se realiza en la superficie del cuerpo mediante electrodos colocados en piernas y brazos (Tortora y Reynolds, 2002). En la clínica, su uso es de diagnóstico, ya que proporciona información sobre la presencia de anomalías cardiacas, como arritmias, dilatación o hipertrofia (Richig y Sleeper, 2019). El ECG traza varias ondas que corresponden a las etapas de despolarización y repolarización de las aurículas y ventrículos. En humanos, el ECG normal está formado por una onda P, un complejo de ondas QRS y la onda T. La onda P corresponde a la fase de despolarización de las aurículas, el complejo QRS representa la despolarización de los ventrículos, y consiste en una onda Q que se manifiesta como una onda negativa que es seguida por una onda positiva R, y termina con una onda S negativa. Finalmente, la onda T representa la repolarización de los ventrículos, y normalmente se observa como una onda positiva y asimétrica (Fig. 7) (Guyton y Hall, 2006, Saladin, 2012).



**Figura 7.** Electrocardiograma normal y su significado. Tomada de Saladin, 2013.

El ECG se obtiene mediante un electrocardiógrafo, que se compone de un amplificador de corriente y un sistema inscriptor. Los registros se realizan sobre un papel termosensible cuadrado que corre a una velocidad de 25 mm o de 50 mm por segundo. El papel presenta cuadros pequeños y grandes. Los cuadros pequeños miden 1 mm, y cinco cuadrados pequeños forman un cuadrado grande, de tal forma que el cuadrado grande mide 5 mm. De forma horizontal, cada cuadrado pequeño (1 mm) corresponde a una escala de tiempo de 0.04 segundos, por lo que el cuadrado grande (5 mm) corresponde a 0.20 segundos. De forma vertical, cada cuadrado pequeño (1 mm) corresponde a una escala de 0.1 mV y cada cuadrado grande (5 mm) corresponde a 0.5 mV (Fig. 8) (García, 2011).



**Figura 8.** Representación de un cuadrado grande y 5 cuadrados pequeños, que son parte de una hoja de mayor magnitud. Elaboración propia.

En humanos, los valores normales de la duración y amplitud de la onda P son, hasta 0.12 s y 0.25 mV, respectivamente. Mientras que la duración normal del complejo QRS es 0.08 s. El intervalo P-R normal tiene una duración de 0.12-0.20 s. El intervalo QT se mide al inicio del complejo QRS y al final de la onda T, sin embargo, su duración se ve afectada por la frecuencia cardiaca (García, 2011). Por esta razón, se ha propuesto obtener el valor de su duración a través de la siguiente fórmula:  $QTc = QT(R/R)^{1/2}$ , en donde QTc hace referencia a la duración del intervalo QT corregido (Mirvis y Goldberger, 2009).

En ratas, los valores electrocardiográficos no están completamente definidos, debido a las limitaciones tecnológicas que se tienen para realizar registros con una resolución adecuada. Hasta la fecha, muy pocas publicaciones detallan las diferencias entre los parámetros electrocardiográficos, que podrían darse como resultado de las múltiples variables que se deben tomar en cuenta para su medición, como son: la edad, el sexo, el peso, la anestesia, la restricción de movimiento y la derivación utilizada para el registro electrocardiográfico. Caracciolo y cols., (2017) obtuvieron los parámetros electrocardiográficos (intervalos y amplitudes) únicamente en la derivación II, de ratas Wistar, tanto hembras como machos, de diferentes edades, y los compararon con los reportados previamente por otros autores (Fig. 9). Además, agregaron dos nuevos parámetros (JTend y Tpe). De acuerdo con otros reportes, estos parámetros se miden para evaluar la repolarización ventricular. Tpe se mide al final de la onda S y el pico más alto del valor de T, mientras que, JTend se mide al final de la onda S y al final de la onda T (QTend, JTpeak, JTed, Tpeak-end y otros intervalos) (Dorantes y Bazán, 2019, Osadchii, 2018, Brisinda y cols., 2004).

	RR (ms)	HR (bpm)	PR (ms)	P (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	JTend (ms)	Tpe (ms)
Fraser et. al (1967)	NR	334±44,3	65±13	NR	23±5	66±9	NR	NR
Buschmann et. al (1980)	NR	395±38	51±3,5	NR	15±0,8	NR	NR	NR
Machida et. al (1990)	113,4±2,0	NR	46,6±1,3	NR	12±0,4	61,2±0,7	NR	NR
	153,4±6,2	NR	51,4±0,7	NR	13±0,4	62,6±3,0	NR	NR
Tavares et. al (2002)	NR	444,0±15,0	55,0±2,9	27,5±2,0	20	57,5±2,5	NR	NR
Miranda et. al (2007)	NR	277±35	48±9	26±8	21±4	85±10	NR	NR
Pereira-Junior et. al (2009)	149,88±1,21	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Xu et. al (2010)	NR	371,3±16,6	49,6±2,4	26,5±1,6	26,4±1,9	96,2±3,5	NR	NR
	NR	338,3±14,8	51,3±1,2	33,9±1,1	27,1±0,9	98,6±4,6	NR	NR
Silva et. al (2010)	NR	186,46±8,53	NR	NR	92,57±5,42	210,14±8,55	NR	NR
Swamy et. al (2013)	NR	471,1±8,59	46,67±1,67	NR	NR	70,83±1,54	NR	NR
Mutiso et. al (2014)	180±7	342±12	30±2,0	28±2,0	81±4,1	105±3,6	NR	NR
	198±81	313±13	26±1,9	25±1,9	77±3,6	102±5,2	NR	NR
Selcuk et. al (2015)	NR	307,2±73,3	43,6±3,58	NR	34,8±1,1	72,8±2,68	NR	NR
	NR	272,8±42,29	42,8±17,9	NR	34,8±1,1	74,8±2,68	NR	NR
This work (2017)	221,3±5,9	271,3±7,4	57,4±12,4	25,4±5,2	17,3±2,3	81,9±14,0	64,6±11,7	52,3±7,7
	219,2±9,6	274,1±11,7	50,9±3,3	26,1±2,2	16,7±2,1	88,6±3,6	72,0±1,9	56,3±4,0
	250,9±14,1	239,8±13,5	50,6±4,3	22,1±3,0	18,3±4,3	81,3±6,9	63,0±7,9	49,4±7,2
	231,6±14,0	259,9±15,3	50,2±3,9	23,7±3,9	16,2±1,8	78,3±4,6	62,2±4,8	51,8±5,5
	282,2±19,6	213,6±15,3	55,1±5,2	22,8±5,1	18,3±2,2	81,9±8,3	63,7±8,5	52,9±9,7
	239,8±16,9	251,3±18,1	63,7±3,2	27,1±5,4	20,7±2,1	87,5±5,4	66,8±6,1	48,3±19,6

**Figura 9.** Parámetros electrocardiográficos reportados por Caracciolo y cols. (2018).

Riching and Sleeper (2019) mostraron la presencia de las ondas P, RS y T, y la carencia de la onda Q y del segmento ST en el registro electrocardiográfico de ratas. Estos autores reportaron los siguientes valores para los intervalos: R-R 190-280 ms, P-R 35-80 ms, complejo QRS 10-15 ms, y QT 60-75 ms, refiriéndose al complejo QRS como el intervalo RS. Si bien, es posible apreciar las ondas S y T, resulta difícil detectar el segmento ST en ratas, debido a que la onda T a menudo se eleva en continuidad con la onda S. No obstante, Konopelski and Ufnal, 2016 han reportado valores de este segmento que van de 9.5 a 14.8 ms en ratas Wistar.

Los ECG en ratas pueden registrarse de 1 a 12 canales mediante métodos invasivos y no invasivos. Sin embargo, la mayoría de los estudios se enfocan en la derivada II, ya que es suficiente para el análisis general de los parámetros de los ECG en roedores. Dentro de los métodos invasivos, se encuentra, el ECG de superficie, es la técnica más utilizada en ratas anestesiadas. Los electrodos se colocan debajo de la piel de las patas. Esté es un método simple, de calidad alta en los datos recopilados y repetibilidad. Sin embargo, su principal desventaja es el uso de anestésicos, ya que pueden confundir las mediciones. Un método no invasivo y de bajo costo en ratas consiste en vestir a la rata con una chaqueta de algodón, la chaqueta contiene 2 electrodos adheridos en su interior. En este método, las mediciones se realizan en ratas conscientes y limitadas en retenedores de plástico (Konopelski and Ufnal, 2016).

## 1.2. Obesidad

### 1.2.1. Definición y Etiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) define a la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. En México, se define como un incremento del peso corporal, debido principalmente a un aumento en la cantidad de grasa, que tiene además una distribución anormal en el cuerpo (Obesidad en México, 2010).

El sobrepeso y la obesidad se determinan con el índice de masa corporal (IMC), que es una relación que considera el peso corporal y la talla de las personas, de acuerdo con la siguiente fórmula (Fórmula 1).

$$IMC = \frac{kg}{m^2}$$

Fórmula 1. Kg= Peso de la persona en kilogramos.  
m<sup>2</sup> = Estatura de la persona en metros cuadrados.

Se considera que una persona presenta sobrepeso si tiene un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , y presenta obesidad si tiene un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Los valores del IMC son válidos para los adultos de ambos sexos y de todas las edades. No obstante, su uso puede estar limitado, ya que su valor puede estar definido por la cantidad de masa muscular que presentan las personas y no necesariamente por la acumulación de grasa (OMS, 2020).

En función de los valores del IMC, la OMS (2020) clasifica a la obesidad en grado I, II y III (Figura 10):

Clasificación del IMC

Clasificación	Valor (kg/m <sup>2</sup> )
Insuficiencia ponderal	18.5
Intervalo normal	18.5-24.9

Sobrepeso	25-29.9
Obesidad I	30.0-34.9
Obesidad II	35.0-39.9
Obesidad III	40.0

**Figura 10.** Clasificación de la obesidad conforme a los valores del IMC. Tomada de la página de la OMS

En México, el diagnóstico de obesidad se basa en los valores del IMC establecidos por la OMS, y se consideran también los valores del diámetro de la cintura y el índice cintura-cadera (ICC). La guía de práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y Obesidad (2018), recomienda obtener los datos de circunferencia en aquellos pacientes con IMC entre 25 y 35 kg/m<sup>2</sup>. La misma guía pone como evidencia que las mujeres con un diámetro de cintura > 80 cm y los hombres con un diámetro de cintura > 90 cm, tienen mayor riesgo de padecer ataques cardíacos, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), hipertensión, y otras comorbilidades (Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y Obesidad Exógena, [GPC-IMSS-046-18], 2018). El ICC, sin embargo, parece ser un mejor indicador para el diagnóstico de obesidad y el establecimiento de riesgo de enfermedades cardíacas. En función de los valores del ICC, se han establecido 3 niveles de riesgo de desarrollar comorbilidades. En el caso de las mujeres se considera que un ICC > 0.85 indica un riesgo alto, valores de 0.80 – 0.85 establecen un riesgo moderado, y valores < 0.80 corresponden a un riesgo bajo. Para hombres los valores de ICC > 0.95 indican un riesgo alto, de 0.90 – 0.95 un riesgo moderado, y < 0.90 un riesgo bajo (Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de la obesidad, 2011).

Por su etiología, la obesidad se clasifica en endógena y exógena. La obesidad endógena se encuentra presente sólo en un 5-10 % de la población obesa. Este tipo de obesidad se genera por problemas derivados de alguna glándula endocrina; glándulas suprarrenales, (síndrome de cushing), glándula tiroidea (tiroides), entre otras. La obesidad exógena la constituye el 90-95 % de la población con obesidad, y es resultado del desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas (OMS, 2020), por lo que se ha relacionado con un aumento en los malos hábitos alimenticios y/o del sedentarismo (Obesidad en México, 2010). En México, en los



últimos años, ha incrementado de forma alarmante el consumo de alimentos no recomendables, entre los que se encuentran las bebidas no-lácteas endulzadas, botanas, dulces y postres. Alrededor del 80 % de la población de todas las edades consume cotidianamente bebidas no-lácteas endulzadas (ENSANUT, 2018), y tan solo el 20 % de la población de 20-69 años realiza actividad física, dedicando un promedio de 28 horas o más a la semana (ENSANUT, 2018).

### **1.2.2. Epidemiología**

Datos de la OMS indican que, del año 1975 hasta la fecha, la obesidad se ha triplicado en todo el mundo, y que ésta afecta tanto a niños como a adultos. En el 2016 se estimó que 41 millones de niños menores de 5 años, 340 millones de niños y jóvenes de 5 a 19 años, y 1900 millones de adultos de 18 o más años padecían sobrepeso y obesidad a nivel mundial y, que dentro de este último grupo, 650 millones eran los que presentaban obesidad (OMS, 2020). En México, la ENSANUT reportó que, en el año 2018, 7.7% de su población infantil menor de 4 años presentaba sobrepeso y obesidad, lo que corresponde a 9.7 millones de niños. Además, se encontró que el 18.1% de la población de 10-19 años padecen de sobrepeso y obesidad, lo que representa 22.8 millones de su población total, mientras que el 65.4% de la población adulta de 20 años o más tiene sobrepeso y obesidad, lo que corresponde a 82.7 millones de la población (ENSANUT, 2018).

### **1.2.3. Cardiopatía en la obesidad**

Por su alta prevalencia, la obesidad se considera uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Se ha demostrado que la obesidad se asocia con el desarrollo de diversas complicaciones fisiopatológicas (Ceballos y cols., 2019). Dentro de estas complicaciones se encuentran la dislipidemia, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), las cuales constituyen factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Se ha reportado que en los últimos 30 años, la prevalencia de las ECV ha incrementado de forma paralela a la obesidad (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2010), y actualmente se ha colocado como la primera causa de causa

de muerte en países industrializados, incluyendo a México (Prevención y Control de la Obesidad y Riesgo Cardiovascular, 2018).

La obesidad (OB) *per se* incrementa el riesgo de desarrollar ECV Obesidad en México (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2010), sin embargo, el riesgo es aún mayor cuando se presentan otras comorbilidades (Kwagyan y Randall, 2018). En este sentido se ha reportado que la obesidad produce cambios hemodinámicos y no hemodinámicos, que contribuyen al desarrollo de una cardiopatía temprana, la cual puede progresar a insuficiencia cardiaca (IC). Esta cardiopatía temprana se caracteriza por la presencia de una disfunción ventricular izquierda (DVI), que es seguida por una hipertrofia ventricular izquierda (HVI). La preexistencia de la hipertensión arterial en la obesidad es uno de los factores de riesgo que agrava la DVI y la HVI, y acelera su progresión a la IC (Dale y cols., 2008; Good y cols., 20008; De Marco y cols., 2014; Alpert y cols., 2016; Seravalle y Grassi, 2017; Carvajal y cols., 2014).

### 1.3. Hipertensión arterial en la obesidad

#### 1.3.1. Definición

La OMS define a la hipertensión arterial como un trastorno de los vasos sanguíneos que mantienen la tensión alta persistentemente (OMS, 2015). Los valores de presión normales son 120 mmHg para la presión sistólica y 80 mmHg para la presión diastólica. Mientras que los valores considerados como presión alta son  $\geq 140$  mmHg para la presión sistólica y  $\geq 90$  mmHg para la presión diastólica. La American Heart Association (AHA, por sus siglas en inglés, 2020), clasifica a la presión arterial de acuerdo con los siguientes valores (figura 11):

Clasificación de la Presión arterial

Categoría de la Presión Arterial	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Normal	Menos de 120	y	Menor a 80
Elevada	120 – 129	y	Menor a 80
Hipertensión nivel 1	130 – 139	o	80 – 89
Hipertensión nivel 2	140 o mayor	o	90 o mayor

Crisis de Hipertensión	Mayor a 180	y/o	Mayor a 120
------------------------	-------------	-----	-------------

**Figura 11.** Clasificación de la presión arterial. Tomada de la AHA, 2020.

Por su etiología, la hipertensión se clasifica en esencial y secundaria. La hipertensión esencial, también llamada primaria o idiopática, no tiene una causa definida, y se presenta en el 90-95% de la población hipertensa. Dentro de los factores que contribuyen a su desarrollo se encuentran las variaciones genéticas, el estrés, la dieta y la actividad física (Maicas y cols, 2003). La hipertensión secundaria tiene una causa identificable y se presenta en el 5-10 % de los hipertensos (Rondanelli y Rondanelli, 2015, Maicas y cols., 2003). Dentro de sus causas comunes se encuentran la enfermedad parénquima renal, el hiperaldosteronismo primario y la estenosis arterial renal. Otras causas menos frecuentes son la feocromocitoma, y el síndrome de Cushing (Rondanelli y Rondanelli, 2015).

### **1.3.2. Prevalencia y etiología de la hipertensión arterial en la obesidad**

La prevalencia de hipertensión arterial en la obesidad es elevada. Se estima que el 60-70 % de los casos de hipertensión arterial están relacionados con la obesidad, y se ha reportado que el riesgo de desarrollar hipertensión arterial es 3.5 veces mayor en las personas con obesidad que en las personas con normopeso (García et al., 2017). De hecho, la prevalencia de hipertensión arterial en individuos con un IMC < 30 Kg/m<sup>2</sup> es del 42.5 %, comparada con el 15.3% en personas delgadas (Seravalle y Grassi, 2017).

Hasta el momento, no se conocen con exactitud los mecanismos celulares y moleculares que subyacen al desarrollo de hipertensión arterial en la obesidad. Sin embargo, se han propuesto varios factores, como son: dislipidemia, estrés oxidativo, aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, aumento de grasa epicardial, lipotoxicidad, mayor actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS). Todos estos factores se han relacionado estrechamente con la resistencia a la insulina, la cual es una condición que se presenta como consecuencia de la obesidad (Dale y cols., 2008; Good y cols., 2008; De Marco y cols., 2014; Alpert y cols., 2016; Seravalle y Grassi, 2017; Zhou y cols.,

2014). En este sentido, aunque anteriormente se consideraba que el tejido adiposo fungía solamente como un almacén de grasa, ahora es reconocido como un órgano más, con diversas funciones (Frigolet y cols., 2013). Los adipocitos tienen la capacidad de producir y liberar diferentes mediadores los cuales tienen una acción directa o indirecta sobre el endotelio vascular (Rodríguez, 2004). Además, hay evidencia de que los adipocitos son ricos en angiotensinógeno, angiotensina I y de la enzima convertidora de angiotensina II. Es por eso, que la obesidad está relacionada con la activación del RAAS. El efecto de angiotensina II como vasoconstrictor, toma relevancia en el desarrollo de la hipertensión arterial en pacientes obesos. Asimismo, se ha mostrado que la activación de RAAS contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina y a la activación del SNS (Alpert y cols., 2018). Las alteraciones metabólicas derivadas de la resistencia a la insulina, y la sobre activación del SNS y del RAAS en el sistema vascular, contribuyen a aumentar la rigidez arterial, lo que antecede la aparición de la hipertensión. (DeMarco y cols., 2014; Seravalle y Grassi, 2017). Los cambios hemodinámicos que acontecen en la obesidad también contribuyen al desarrollo de hipertensión. En este sentido, se ha propuesto que la acumulación de tejido adiposo produce un aumento del volumen sanguíneo central y total, lo que sumado con una resistencia periférica reducida o normal, conlleva a un aumento del volumen sistólico y consecuentemente del gasto cardíaco. El aumento en el gasto cardíaco genera entonces un incremento en la presión arterial (Good y cols., 2008; Alpert y cols., 2016; Levie y Messerli, 1986). Los cambios generados por la sobre activación del SNS y RAAS en el corazón, los riñones y el sistema vascular, exacerbaban el aumento del gasto cardíaco, agravan la expansión del volumen sanguíneo y aumentan el tono vascular, lo que contribuye a la elevación de la presión arterial. Estos cambios hemodinámicos son diferentes a los que se han reportado en individuos con hipertensión esencial, que se caracterizan por un bajo volumen intravascular acompañado de una alta resistencia vascular. Por lo que se considera que los individuos obesos-hipertensos muestran una resistencia vascular sistémica inadecuada con respecto al alto gasto cardíaco (Alpert y cols., 2016; Lavie y Messerli, 1986; Messerli 1982).

## II. ANTECEDENTES

### 2.1. HVI en la obesidad y en la obesidad con hipertensión arterial

La HVI se define como un crecimiento anormal de la masa ventricular, que se desarrolla, inicialmente, como un proceso adaptativo o compensatorio en respuesta a diferentes condiciones fisiológicas o patológicas que aumentan la carga de trabajo del corazón. La HVI produce cambios progresivos en la función, estructura y composición del corazón, y se caracteriza a nivel macroscópico, por un incremento en el grosor de la pared y/o el septo interventricular, y a nivel celular por: 1) un aumento en el tamaño de los cardiomiocitos, 2) la reorganización de la estructura sarcomérica, y 3) un aumento en la síntesis proteica. La perpetuación del estímulo estresor, genera, con el tiempo, un estado de descompensación caracterizado por la presencia de cardiopatía dilatada, arritmias, fibrosis e IC, condiciones que reducen la esperanza y calidad de vida de las personas y que pueden causar la muerte.

La HVI se puede clasificar en fisiológica y patológica. La HVI fisiológica se considera como una respuesta adaptativa para mejorar el gasto cardiaco durante el aumento de la demanda metabólica que se presenta en el embarazo o el ejercicio físico, y se caracteriza por ser reversible y por no inducir la expresión de genes fetales (Rihini y cols., 2010, Carreño y cols. 2006, Ennis y del Milagro, S/f). La HVI patológica está presente en diferentes cardiopatías, incluidas la cardiopatía hipertensiva y la cardiopatía de la obesidad, y su presencia se asocia estrechamente con el desarrollo de arritmias e IC. Durante la obesidad y la hipertensión arterial, se genera un aumento en el volumen sanguíneo, en la tensión mecánica y en la activación de los RAAS y SNS; estos estímulos activan diversas vías de señalización intracelular que se encuentra interconectadas entre sí. A través de estas vías de señalización intracelular se induce la activación de genes tempranos (*c-jun*, *c-fos*, *c-myc*) y de genes fetales (factor natriurético atrial [ANF], la  $\alpha$ -actina esquelética [SKA], entre otros), que son utilizados como marcadores de la respuesta hipertrófica (Carreño y cols., 2006).

Se ha propuesto que el incremento en el volumen sanguíneo generado por la obesidad produce una sobrecarga de volumen que hace que el corazón opere con presiones de llenado altas, lo que

favorece el desarrollo de una HVI excéntrica, no obstante, la obesidad regularmente se relaciona con la presencia de una HVI “mixta” (excéntrica/concéntrica), por lo que, se ha planteado que además de la sobrecarga de volumen, existen otros factores que contribuyen al desarrollo de la HVI. En ese sentido, se ha documentado ampliamente que la HVI concéntrica, está relacionada con un aumento en la carga de trabajo, debido a una sobrecarga de presión. Por lo que, se ha propuesto que la HVI concéntrica en la obesidad podría ser consecuencia del aumento de la presión arterial que resulta del aumento del volumen sanguíneo. Del mismo modo, la apnea obstructiva del sueño y la pérdida de la reducción en la presión arterial durante el sueño contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial e HVI concéntrica en la obesidad. De manera particular, los valores altos de la presión arterial sistólica, inclusive, si los valores no se encuentran en el rango hipertensivo, se ha asociado con la extensión de la HVI, lo que refleja la importancia de la postcarga como determinante de la hipertrofia cardíaca. De tal forma que se ha sugerido que la obesidad con hipertensión arterial exacerba la severidad de la HVI por aumentar tanto la precarga como la poscarga (Abel y cols., 2008; Good y cols., 2008; Alpert y cols., 2016; Peterson y cols., 2006; Alpert y cols., 2018; Lavie y Messerli 1986; Messerli, 1982; Weidmann y cols., 1993).

## **2.2. Alteraciones electrocardiográficas en la obesidad y en la obesidad con hipertensión arterial**

Kyende y cols (2014) realizaron un estudio en ratas obesas Wistar macho alimentadas con una dieta alta en grasas y carbohidratos por 7 semanas, en donde determinaron los cambios tempranos del ECG y su relación con las medidas antropométricas. El desarrollo de obesidad se evaluó con el IMC, determinado como la relación del peso corporal (g) dividido entre el cuadrado de la longitud nariz-ano (cm). La obesidad se definió como un  $IMC > 0.68 \text{ g/cm}^2$  y los registros del ECG (derivación II) se obtuvieron bajo condiciones de anestesia con ketamina. De acuerdo con este estudio, las ratas obesas presentaron un incremento significativo de la FC en reposo y en la amplitud de la onda R, mientras que el complejo QRS, intervalo QT, amplitud de la onda Q y amplitud de la onda T se acortaron. En un estudio similar, Durak y cols (2017) evaluaron los efectos de la alta ingesta de carbohidratos administrada por 22-24 semanas en ratas Wistar macho, sobre las anomalías funcionales cardíacas mediante la evaluación *in situ*

del trabajo cardiaco, frecuencia cardiaca y los parámetros electrocardiográficos. Sus datos mostraron que la dieta causó un incremento en el peso corporal, en las concentraciones de glucosa e insulina y en los valores de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Sin embargo, a pesar del aumento en la presión arterial, no se observó el desarrollo de HVI, y el análisis de los ECGs mostró un aumento en la FC, la prolongación del intervalo PR, así como el acortamiento de los intervalos QT y QRS, pero no se determinó si estas alteraciones se debían a la obesidad o al incremento en la presión arterial. En otro estudio, Albarado y cols (2013) realizaron un estudio para determinar los efectos del síndrome metabólico, inducido con una dieta alta en carbohidratos en ratas Wistar macho de 2 meses edad, sobre la remodelación eléctrica y la génesis de arritmias del nodo sinusal. Estos autores observaron que después de 8 semanas con la dieta, la descarga espontánea del nodo SA se encuentra reducida. Además, observaron que los cardiomiocitos del nodo se encontraban rodeados de una gran cantidad de grasa, y que presentaban un aumento de la inervación simpática. Finalmente, el registro de ECG con síndrome metabólico (SM), mostró que estos animales presentaban una frecuencia cardiaca menor, y que en un 43 % de ellos había un aumento del intervalo R-R, que exhibía además un patrón irregular caracterizado por un intervalo corto seguido de uno largo. Por otro lado, en el diagrama de *Poincaré*, observaron una desviación estándar 3 veces mayor, sin embargo, los cocientes SD1/SD2 no fueron diferentes, debido a que aumentaron proporcionalmente. Por otro parte, el 57 % restante de ratas con SM mostró arritmias ventriculares, las cuales fueron observadas como inversión de la onda T, bigeminismo y síndrome del QT corto.

Otros estudios han tratado de establecer la relación que existe entre las alteraciones electrográficas, como es la prolongación del intervalo QT, con el desarrollo de HVI y la presencia de hipertensión. En estos estudios se ha sugerido que tanto en humanos como en ratas la prolongación del intervalo QT se asocia a una cardiopatía hipertensiva (Swynghedauw y Paul 2003). Algra y cols (1991) evaluaron la prolongación del QTc en 6693 pacientes durante 2 años, y encontraron que hay un riesgo 2.3 veces mayor de muerte súbita en pacientes sin disfunción miocárdica con un QTc superior a los 440 ms. Por otra parte, Yen-Chang y cols (2011) realizaron un estudio en ratas obesas resistentes a la insulina (Zucker) y demostraron que estas ratas presentan un aumento en el intervalo QTc, además de desarrollar hipertrofia cardiaca y

presentar una mayor duración en el potencial de acción de los miocitos ventriculares aislados. Bacharova y cols (2004) evaluaron la relación entre el aumento de la amplitud del complejo QRS y el aumento de la masa ventricular en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) de 12 y 20 semanas de edad. Estos autores reportaron, que a pesar de que a esta edad las ratas SHR exhiben un incremento tanto en la presión arterial sistólica como en la masa ventricular izquierda, estos cambios no se acompañaron de alteraciones en el QRSmax.

Por otro lado, Dzikowicz y Garey (2019), en un estudio clínico, mostraron que los adultos de mediana edad con obesidad e hipertensión presentaron una mayor duración del complejo QRS. Sin embargo, en este estudio no se determinó la masa cardíaca para establecer la posible relación entre el incremento en la duración del complejo QRS y la HVI.

### **2.3. Diagnóstico de hipertrofia cardíaca mediante electrocardiografía**

En humanos, la (HVI) produce cambios en el complejo QRS, el segmento ST y la onda T. La amplitud del complejo QRS es uno de los hallazgos más característicos. Las ondas R son más altas de lo normal en las derivaciones orientadas hacia el ventrículo izquierdo (I, aV1 V5 y V6), mientras que las ondas S se presentan más profundas en las derivaciones (V1 V2). El patrón de las ondas ST-T varía ampliamente en los pacientes con HVI. Otras de las alteraciones del complejo QRS que se observan en casos de HVI incluyen un ensanchamiento del complejo QRS > 110 ms. También, otras alteraciones pueden incluir prolongación del intervalo QT y alteraciones auriculares izquierdas, estos signos son característicos de la HVI secundaria a presión o sobrecarga sistólica, mientras tanto, la sobrecarga de volumen o sobrecarga diastólica puede producir un patrón diferente con ondas T altas, pero con ondas Q profundas, no obstante, estos valores tienen una utilidad diagnóstica limitada (Mirvis y Goldberger, 2009).

Por otro lado, se ha propuesto varios criterios de diagnóstico para la HVI basados en las anomalías del ECG. Los criterios de voltaje de Sokolow-Lyon y de Cornell exigen que los voltajes superen valores determinados en algunas derivaciones. Mientras tanto, el sistema de puntuación de Romhilt-Estes se puntúa la amplitud y otros criterios; se logra establecer HVI



cuando se alcanzan 5 puntos. El método de Cornell (voltaje-duración) incluyen la medición de la duración y las amplitudes de los complejos QRS (Mirvis y Goldberger, 2009).

Existen otros métodos que intentan cuantificar la masa ventricular izquierda, que se basan en la regresión lineal de Cornell, otros se basan en una regresión lineal múltiple, otros incluyen la medición del intervalo QT, duración y amplitud del complejo QRS, etc. Por otro lado, se ha podido valorar la **exactitud diagnóstica**, utilizando valores de referencia como: radiológicas, ecocardiográficas y necrópsicas del tamaño del VI. En general, los estudios de referencia han demostrado una sensibilidad reducida y una especificidad elevada. La menor sensibilidad corresponde a los criterios de Sokolow-Lyon y de Romhilt-Estes (10 – 30 %), mientras tanto, la máxima sensibilidad corresponde a los criterios de voltaje y voltaje duración de Cornell, y a los métodos de regresión de Novacode (35 – 50 %). No obstante, la especificidad de estos métodos oscila entre el 85 y 95 %. Por lo que, estos métodos tienen poca utilidad como pruebas de detección selectiva de las que se necesita una gran sensibilidad. Por último, la exactitud de los criterios varía de un método a otro, por lo tanto, no se puede establecer ningún criterio único (Mirvis y Goldberger, 2009).

### III. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es considerada un problema de salud pública, debido a su alta prevalencia y su estrecha relación con el desarrollo de ECV, las cuales son la principal causa de muerte a nivel mundial. La obesidad genera alteraciones en la estructura y función del corazón, lo que conlleva a desarrollar una cardiopatía temprana, que a largo plazo puede evolucionar a IC. Por otro lado, se ha reportado que en la obesidad hay una elevada prevalencia de hipertensión arterial, y que la coexistencia de ambas enfermedades exacerba el daño en la estructura y función del corazón, acelerando su evolución a una IC. Por lo tanto, el conocimiento de las alteraciones que produce la coexistencia de ambas enfermedades en el corazón es fundamental. Hasta el momento, no hay criterios electrocardiográficos con alta sensibilidad que diagnostiquen de manera exacta la HVI derivadas de la hipertensión arterial u obesidad, por lo que, es importante establecer criterios

electrocardiográficos exactos. ya que, según Greetchen Reynolds, (2019) en su tercera edición, para el 2030 en México, la gente se moverá menos, estando casi 33 horas inmóviles a la semana, en consecuencia, aumentando el porcentaje de obesidad. Considerando este aumento para el futuro, se debe pensar en sus consecuencias. Por otro lado, los estudios electrocardiográficos son menores en ratas que en los humanos, sin embargo, los estudios en ratas serían más rápidos, además, que permitiría una amplia variedad de estudios, los cuales llevarían bastante tiempo en humanos. Cabe resaltar que el uso del ECG tiene varias ventajas, una de ellas es el bajo costo, su fácil uso, además, que el ECG no solo se usa para diagnosticar HVI, sino, otras enfermedades. Por último, el uso de animales, para pruebas de HVI y otras enfermedades, optimizaría la búsqueda parámetros que evidencien alguna enfermedad cardíaca.

#### **IV. HIPÓTESIS**

Los cambios estructurales y electrocardiográficos producidos por la obesidad e hipertensión arterial tendrán un aumento en los intervalos R-R, P-R relacionados con el aumento de la masa ventricular izquierda valorada con estudios histológicos.

#### **V. OBJETIVOS**

##### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los efectos de la obesidad, de la hipertensión arterial y de su coexistencia en el desarrollo de HVI y de la electrocardiografía de ratas Wistar macho.

##### **5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

5.1.1. Desarrollar un modelo experimental de obesidad con hipertensión arterial en ratas Wistar.

5.1.2. Evaluar el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en ratas obesas, hipertensas y ratas obesas con hipertensión.

5.1.3. Evaluar los efectos de la obesidad, hipertensión y obesidad con hipertensión en los intervalos R-R, P-R, y la variabilidad de la frecuencia de los intervalos R-R.

## **VI. MÉTODOS**

### **6.1. Modelos experimentales de OB e HA**

Se utilizaron ratas Wistar macho de ~250 g, los cuales fueron divididos inicialmente en dos grupos experimentales: el grupo 1 (OB) fue alimentado con sacarosa (30 %) en el agua de bebida por 24 semanas para inducir OB, el grupo 2 (CT) recibió agua potable. Durante el tratamiento, todos los animales fueron alimentados con una dieta estándar (Lab diet 5008 de Purina) *ad libitum*, y se mantuvieron en condiciones controladas de luz, humedad y temperatura. Al término de las 24 semanas, cada grupo se dividió en dos, al primer grupo (CA) se le practicó una cirugía para producir hipertensión arterial mediante la coartación de la aorta abdominal (CA), y al segundo grupo (SHAM) se le practicó el mismo procedimiento quirúrgico, pero sin CA. De esta forma, al final se obtuvieron 4 grupos experimentales: CT/SHAM, CT/CA, OB/SHAM, y OB/CA. Después de la cirugía, se continuó el tratamiento con sacarosa por 4 semanas más en los grupos OB.

### **6.2. Evaluación de la presión arterial pre-cirugía**

Al término de las 24 semanas de tratamiento con sacarosa, y antes del procedimiento quirúrgico para inducir la coartación aórtica, se midió la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en la arteria caudal de los animales empleando un pletismógrafo (LE 500 storage pressure meter, IsI Letica). Previo a la medición de la presión arterial, las ratas fueron acondicionadas en una caja tubular, con el propósito de que se mantuvieran tranquilas. El acondicionamiento se repitió 3 veces durante 10 minutos cada uno. Un día después del acondicionamiento, se midió la presión

arterial, colocando un manguito en la cola con un sensor integrado. Para cada rata se obtuvieron al menos 6 mediciones, y se tomó como resultado final la media de los valores obtenidos.

### **6.3. CA abdominal**

Para llevar a cabo la coartación aórtica, se anestesió a los animales con isoflurano a una dosis de 1-2%, aplicado mediante una máquina de anestesia inhalatoria. A continuación, se realizó una incisión media de la cavidad abdominal, se localizó la aorta abdominal, y en un sitio intermedio entre el origen de las arterias mesentérica superior y renal derecha, se realizó la ligadura de la aorta con hilo de seda 3-0, utilizando como guía una aguja no. 22 G para conseguir una reducción semejante en la luz aortica (~65%). Los animales fueron suturados por planos y tratados con antibiótico y analgésico por 3 días. En los animales SHAM se realizó el mismo procedimiento quirúrgico, pero no se llevó a cabo la CA. Después de la cirugía, se continuó el tratamiento con sacarosa por 4 semanas más.

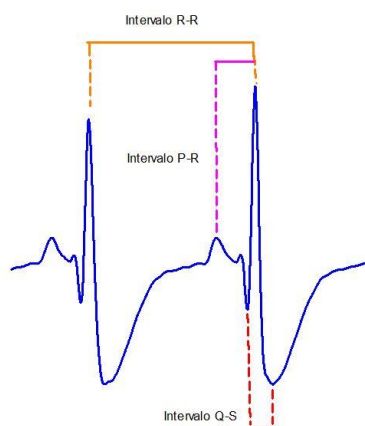
### **6.4. Validación del desarrollo de obesidad**

Al concluir las 28 semanas del tratamiento con sacarosa, se registró el peso corporal (g) de los animales y se les dejó en ayuno por 6 horas. Posteriormente, se les realizó una punción distal en su cola, y se obtuvieron muestras para hacer la determinación de glucosa y triglicéridos utilizando un equipo “Accutrend plus” y tiras reactivas para glucosa y triglicéridos de la misma marca. Al día siguiente se anestesió a los animales y se realizó el registro de la presión arterial post-cirugía y de los ECG. Al finalizar los registros, se obtuvieron el tejido graso retroperitoneal y el corazón de los animales, y se determinó su peso.

### **6.5. Medición de la presión arterial post-cirugía y registro del ECG**

Para corroborar la hipertensión arterial inducida por la CA, se midió la PAS y PAD en la carótida de los animales bajo condiciones de anestesia (ketamina 50 mg/kg- Xilazina 10 mg /kg, i.m).

La medición de la presión arterial se realizó en la carótida, debido a que la CA genera un estado de hipertensión por encima de la ligadura, y un estado de hipotensión por debajo de ésta. Para esta medición se practicó una incisión en la zona anterior medial del cuello de la rata, se disecó la arteria carótida izquierda y se realizó un corte parcial angular en dirección superior-inferior para introducir una cánula (PE-50) que contenía solución salina suplementada con heparina. La cánula se mantuvo conectada a un transductor de presión (WPI) y éste a su vez a un polígrafo Grass 7 D con tacógrafo integrado. De manera simultánea se obtuvieron los registros de los ECG. Para esto, después de canular la carótida, se procedió a realizar un corte en la pata izquierda anterior medial de los animales, se disecó y canuló la arteria tibial. A través de esta cánula se administró de manera continua solución salina o isoproterenol, mediante una bomba de infusión. Las soluciones se administraron a una velocidad de 0.02 ml/min, y la dosis de isoproterenol utilizada fue de  $1\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ . Para el registro de los ECG se colocó el electrodo negativo en la parte muscular expuesta de la pata inferior izquierda, y el electrodo positivo en la región muscular lateral derecha del cuello de la rata. La presión arterial y los ECG se adquirieron utilizando el software (Lab-Chart 8.0). El análisis de los parámetros electrocardiográficos se realizaron utilizando el programa Clampfit 10.7 (Figura 12).



**Figura 12.** ECG representativo, en donde se indican los parámetros electrocardiográficos analizados

## **6.7. Estudios Histológicos para valorar la HVI**

Al término del registro de la presión arterial y del ECG, se procedió a obtener el corazón de los animales, mediante una incisión anterior infra-esternal de corte transversal, seguido de dos cortes longitudinales de la parte media de las costillas, exponiendo al corazón para su corte superior transversal de las arterias y venas. El corazón se recibió en solución fría de PBS (4°C), se lavó utilizando una pipeta serológica, y se registró su peso. El peso del corazón se normalizó con la longitud de la tibia izquierda, para evaluar el desarrollo de HVI.

Después de pesarlos, los corazones se colocaron y almacenaron en solución de formalina-PBS 10%. Para el estudio histológico se obtuvieron únicamente los ventrículos, en ellos se realizaron cortes transversales; los cortes se deshidrataron en diferentes concentraciones de etanol (70, 80 y 96 %) y fueron embebidos en parafina. Posteriormente, se realizaron cortes de 6 µm de grosor en un microtomo, posteriormente, se realizó el tren de tinciones de hematoxilina-eosina. El análisis patológico se realizó con la supervisión del Dr. Alberto Aranda Fraustro. Jefe del departamento de patología del instituto Nacional Ignacio Chavez. Finalmente, se capturaron los cortes histológicos en un microscopio (Leica Zoom 2000) equipados con una cámara digital “Moticam 3 de 3 megapíxeles, y el análisis se realizó utilizando el software “Image J” usando como referencia la fotografía de una cámara de Neubauer para convertir los píxeles registrado en micrómetros.

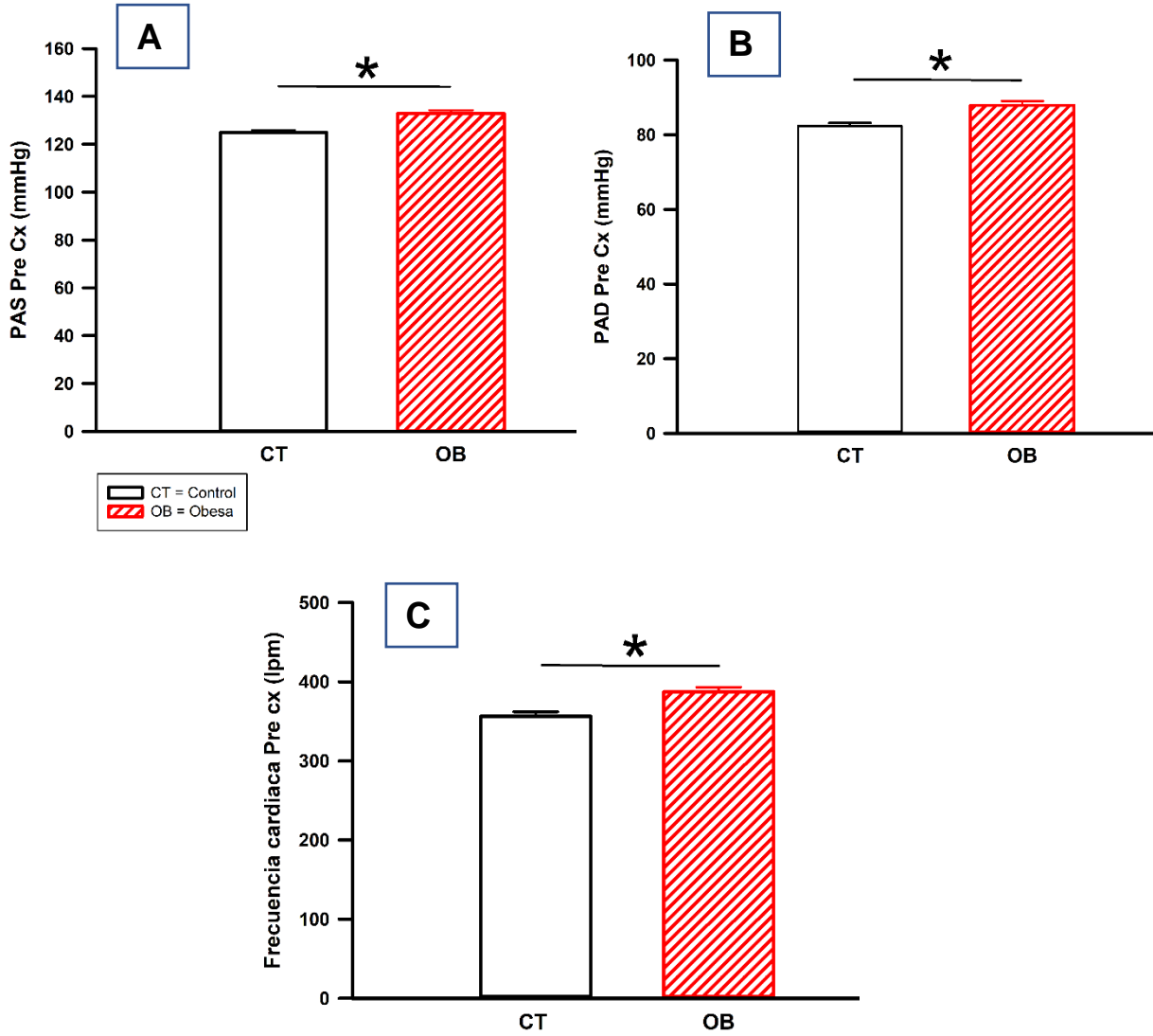
## **6.8. Análisis estadístico**

Los datos se presentan como la media  $\pm$  el error estándar. Se utilizó la prueba estadística, ANOVA de un factor seguida por una prueba *pos hoc* de student Newman Keuls, para comparar los grupos. Se consideró que hay diferencia significativa con una  $P < 0.05$

## VII. RESULTADOS

### 7.1. Cambios en la presión arterial y la frecuencia cardiaca inducidos por la dieta con sacarosa

Después de 24 semanas con el tratamiento con sacarosa, y antes de realizar la CA, se midió la presión arterial y la frecuencia cardiaca de los animales. En la Figura 13, se muestran los valores promedio para PAS, PAD y frecuencia cardiaca, obtenidos en el grupo CT y en el grupo OB. Como se puede observar; comparado con el grupo CT, la PAS, la PAD y frecuencia cardiaca fueron significativamente más altas en el grupo OB. Basados en el promedio de la presión arterial, el porcentaje de incremento fue del 6.35 % para la PAS, y para la PAD fue de un 6.76 %, mostrando una similitud en incremento de ambas presiones. Estos datos muestran que la sacarosa, *per se* causa un incremento en la PA, sin embargo, de acuerdo con la (OMS, 2015), estos valores no se encuentran dentro del rango necesario para considerarlos hipertensión, por lo tanto, se procedió a dividir en dos cada grupo experimental, y realizar la CA para generar hipertensión. Después de la cirugía se mantuvo a los animales por 4 semanas más con el tratamiento de sacarosa, completando así 28 semanas.



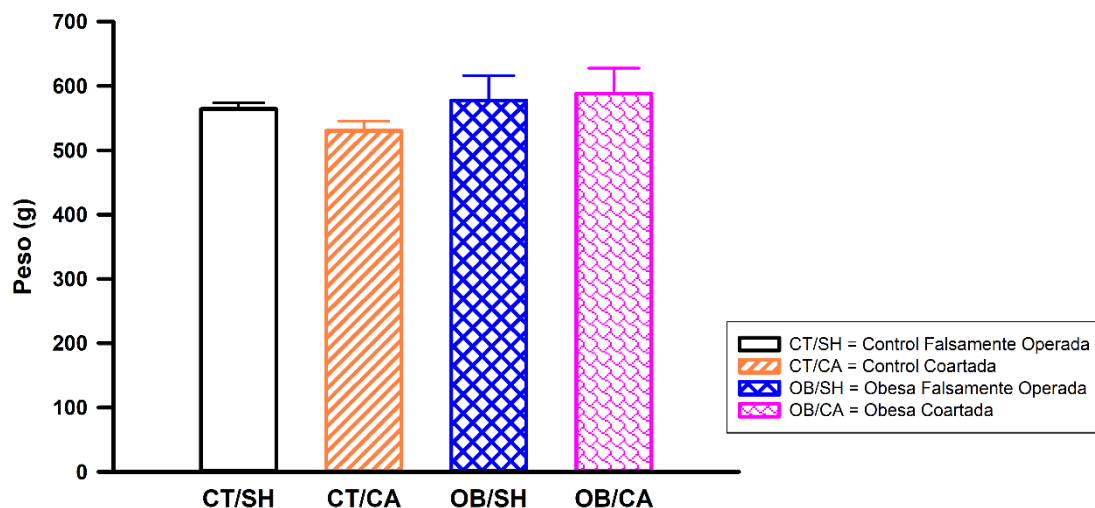
**Figura 13.** Cambios en la PAS, PAD y frecuencia cardiaca inducidos por la dieta con sacarosa. Se muestran los valores de la PAS (A), la PAD (B) y la frecuencia cardiaca (C). El grupo OB es diferente con respecto al grupo CT. Los datos representan el promedio de los valores obtenidos en al menos 6 animales  $\pm$  EEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls. Se consideró que hay diferencia significativa con una  $P < 0.05$ .

Abreviaturas: PAS = Presión Arterial sistólica, PAD = Presión Arterial Diastólica, lpm = Latidos por minuto, Pre cx = precirugía

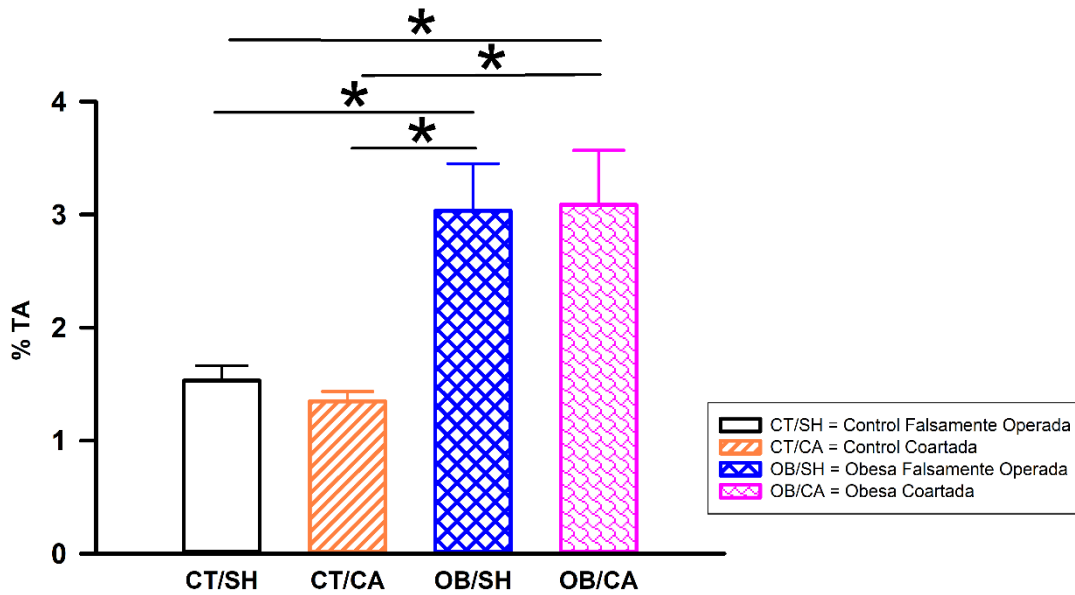


## 7.2. Validación del modelo de OB

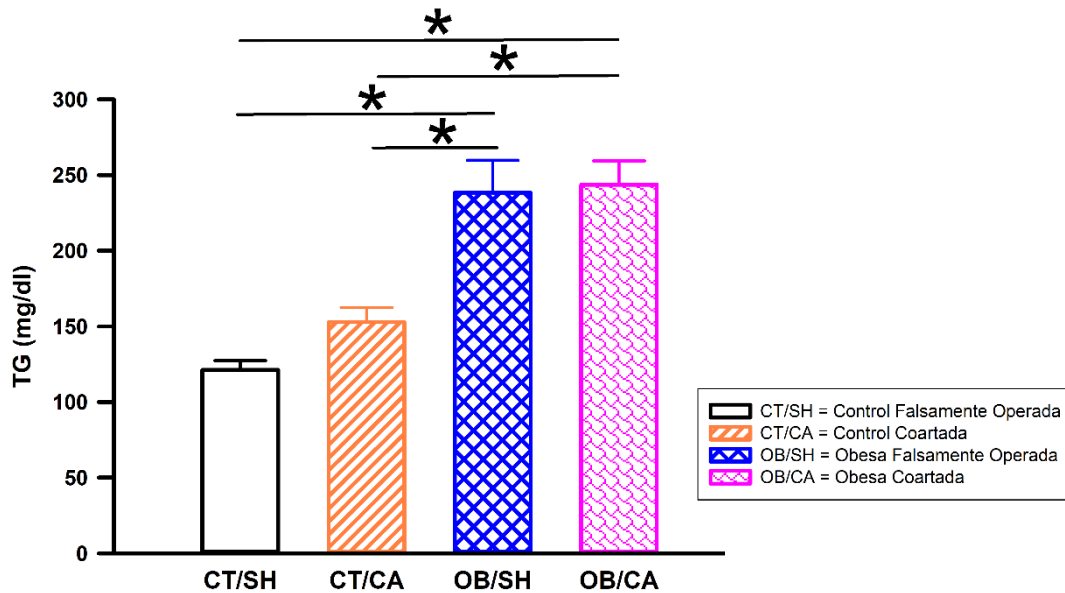
Al concluir las 28 semanas de tratamiento con sacarosa, se confirmó el desarrollo de obesidad mediante la determinación del peso corporal, el porcentaje de tejido adiposo y las concentraciones de triglicéridos y glucosa en sangre. En la Figura 14, se muestran los valores registrados del peso corporal (g). Se puede ver que la sacarosa no modificó de manera significativa el peso de los animales entre los diferentes grupos experimentales. Sin embargo, como se muestra en la Figura 15, el porcentaje de tejido adiposo fue significativamente mayor en los grupos OB/ SHAM y OB/ CA, comparados con los grupos CT/SHAM y CT/CA. De manera similar, los niveles de los triglicéridos fueron significativamente mayores en los grupos OB/ SHAM y OB/ CA, comparados con los grupos CT/SHAM y CT/CA (Figura 16). En cuanto a las concentraciones de glucosa, no se encontró diferencia significativa entre los 4 grupos experimentales (Figura 17).



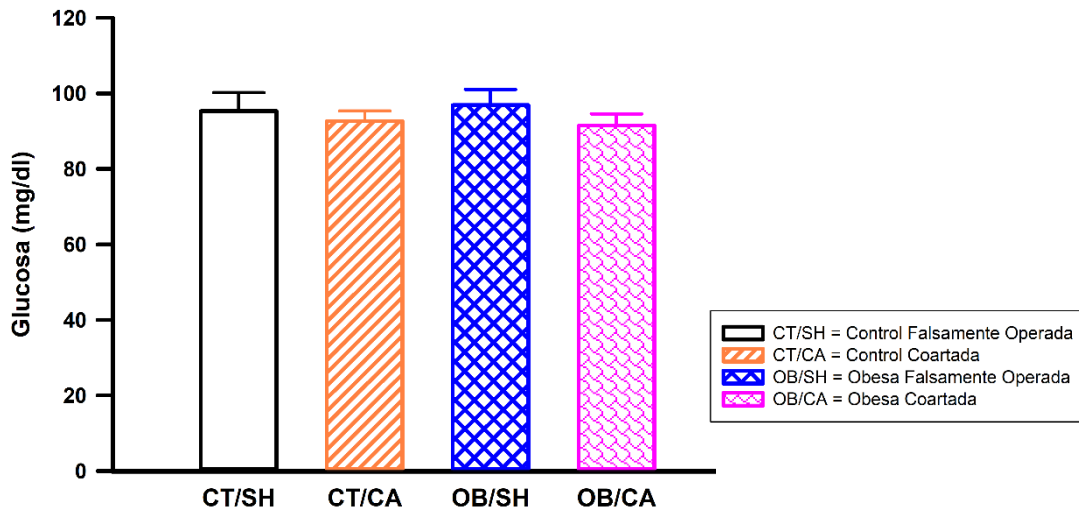
**Figura 14.** Peso corporal al finalizar las 28 semanas de tratamiento con sacarosa al 30% en el agua de beber. No se encontró diferencia significativa entre los grupos experimentales. Los datos representan el promedio de los valores obtenidos en al menos 6 animales  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *post hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas.



**Figura 15.** Porcentaje de tejido adiposo. Los grupos OB/SH y OB/CA presentan un porcentaje mayor de tejido adiposo respecto a los grupos CT/SH y CT/CA. Los datos representan el promedio de al menos 6 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas. Abreviaturas: TA = Tejido adiposo.



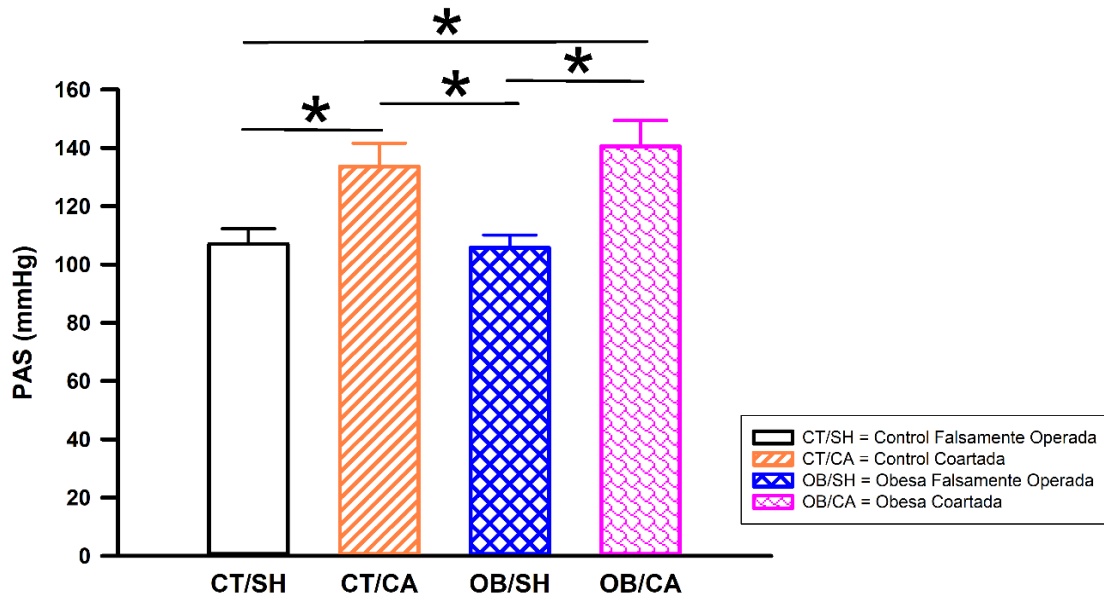
**Figura 16.** Concentración de triglicéridos (TG) en sangre. Las concentraciones de TG fueron significativamente más altas en los grupos OB/SH y OB/CA respecto a los grupos CT/SH y CT/CA. Los datos representan el promedio de al menos 6 animales  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas. Abreviaturas: TG = triglicéridos.



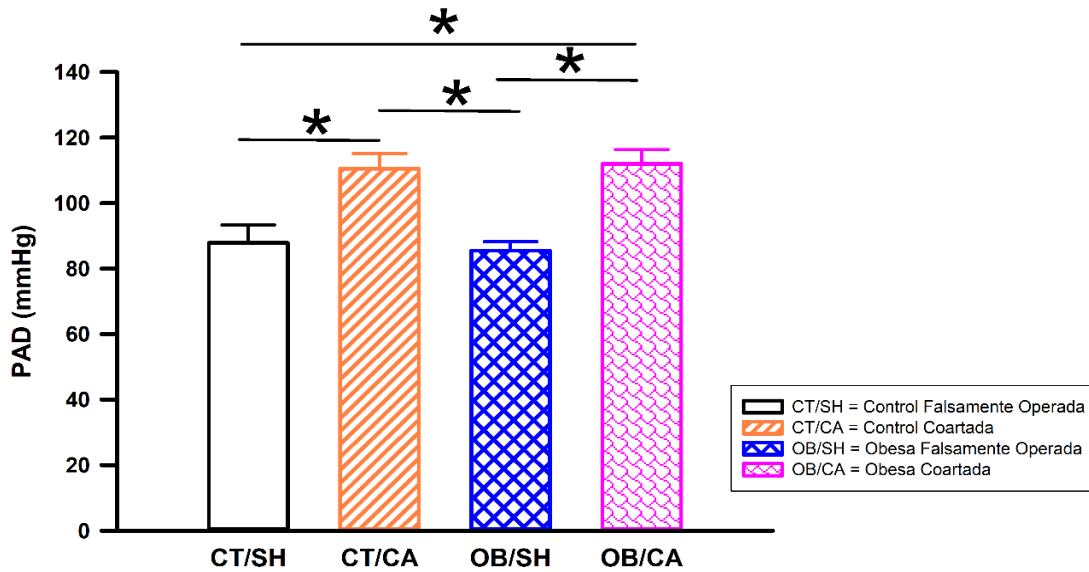
**Figura 17.** Concentración de glucosa en sangre. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales. Los datos representan el promedio de los valores obtenidos en al menos 6 animales  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas.

### 7.3. Hipertensión arterial inducida por la CA

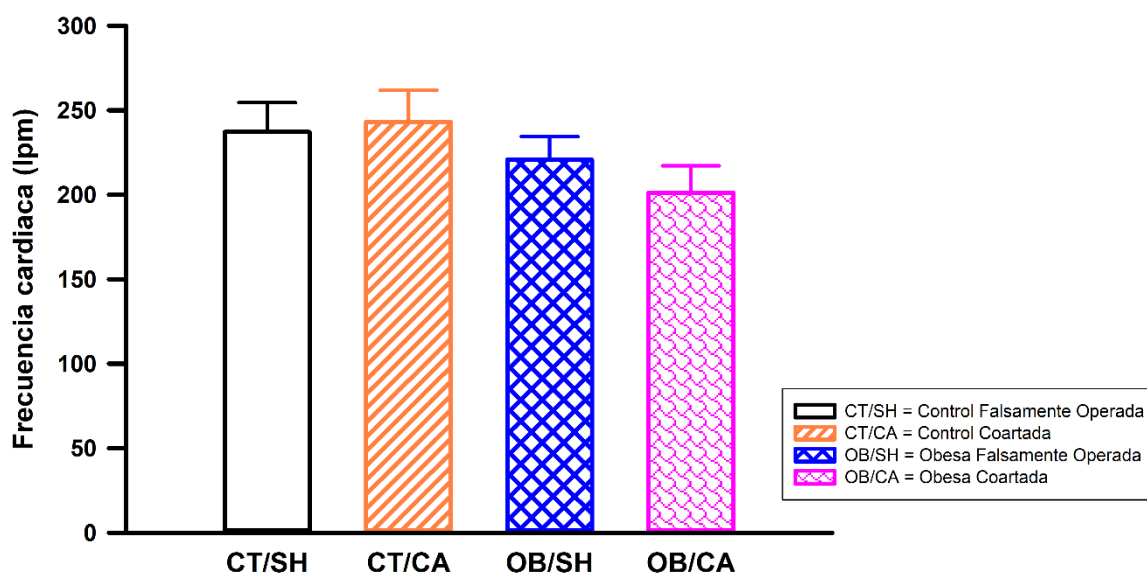
Para inducir hipertensión arterial, se practicó la CA. En la Figura 18, se muestran los valores de la PAS, y en la Figura 19, los datos de la PAD. Se puede observar que la CA generó un incremento significativo en la PAS y en la PAD tanto en el grupo CT/CA como en el grupo OB/CA, comparado con los grupos CT/SH y OB/SH. El % de incremento de la PAS para el grupo CT/CA fue de 24.92 % y, para el grupo OB/CA fue de 31 %, en relación con el grupo CT/SH; Mientras que, el % de incremento de la PAD, para el grupo CT/CA fue de 25.85 %, y para el grupo OB/CA fue de 27.49 %. Estos resultados reflejan un incremento similar para ambas presiones. Por otro lado, no se encontró diferencia significativa en la frecuencia cardiaca entre los 4 grupos experimentales (Figura 20).



**Figura 18.** Incremento en la PAS producido por la CA. Se muestran los valores de PAS obtenidos en las ratas anestesiadas 4 semanas después de la CA. Los grupos CT/CA y OB/CA muestran un incremento significativo de la PAS respecto a los grupos CT/SH y OB/SH. Los datos representan el promedio de al menos 6 animales  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas. Abreviaturas: PAS = Presión arterial sistólica.



**Figura 19.** Incremento en la PAD producido por la CA. Se muestran los valores de PAD obtenidos en las ratas anestesiadas 4 semanas después de la CA. Los grupos CT/CA y OB/CA muestran un incremento significativo de la PAD respecto a los grupos CT/SH y OB/SH. Los datos representan el promedio de al menos 6 animales  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas. Abreviaturas: PAD = Presión arterial diastólica.



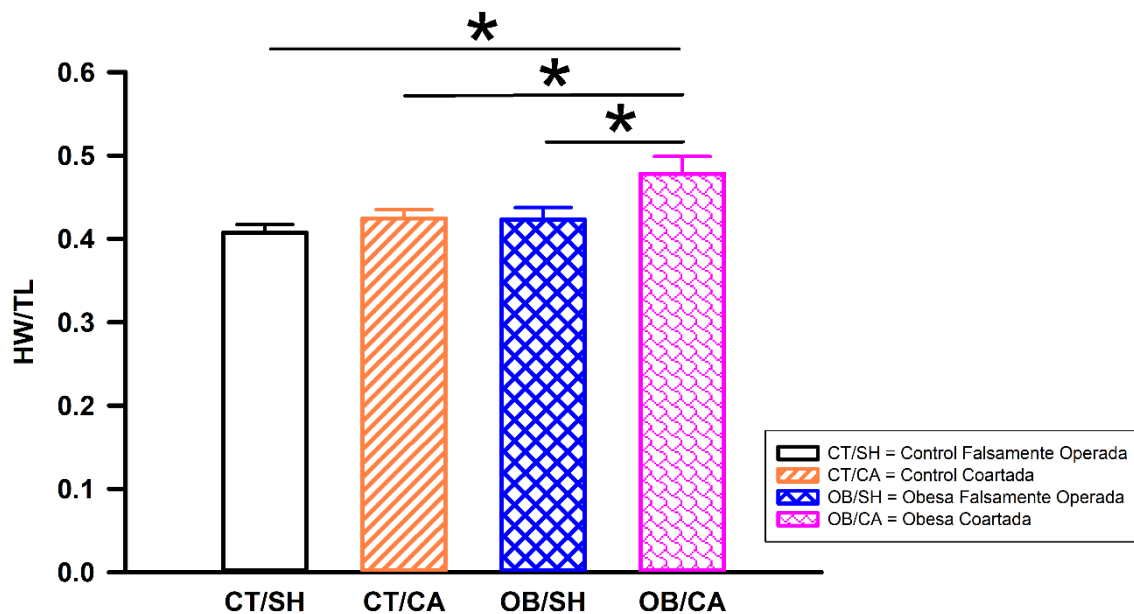
**Figura 20.** Efectos de la OB y la CA en la frecuencia cardiaca en ratas anestesiadas. No se encontró diferencia significativa entre los grupos. Los datos representan el promedio de al menos 6 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas. Abreviaturas: lpm = Latidos por minuto.

#### 7.4. Efectos de la obesidad, la hipertensión y la obesidad con hipertensión en el desarrollo de HVI

El desarrollo de HVI se evaluó en primer lugar calculando el cociente del peso del corazón entre la longitud de la tibia (HW/TL), y se corroboró posteriormente, con estudios histológicos. En la Figura 21, se muestran los valores promedios del cociente HW/TL para los 4 grupos experimentales. Se puede apreciar que ni la obesidad, ni la CA, de forma individual, causaron HVI, ya que no modificaron el valor del HW/LT. En contraste, la presencia de OB e hipertensión en el grupo OB/CA si incrementaron de forma significativa el valor de este cociente, lo que sugiere el desarrollo de HVI.

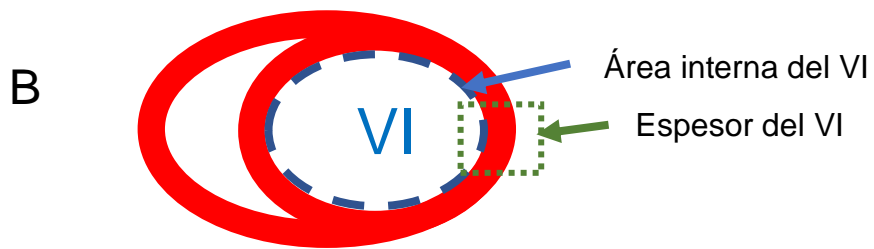
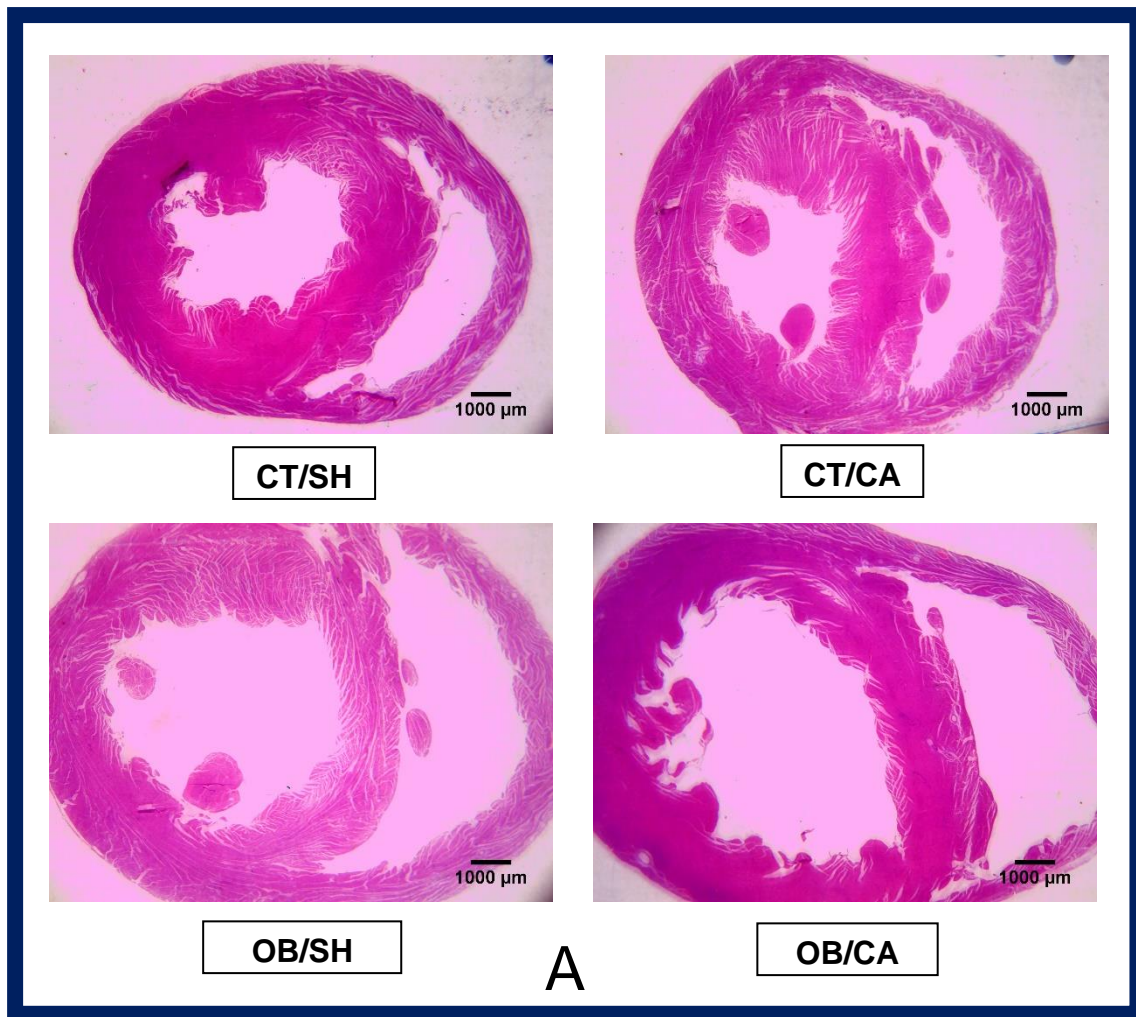
Para determinar los cambios estructurales generados por la obesidad y la hipertensión arterial, se realizaron cortes histológicos. En la Figura 22, se muestran los cortes histológicos representativos de cada grupo experimental (Fig. 22 A), y se muestra un esquema de los parámetros que se midieron (Fig. 22 B) Las fotos fueron tomadas con un microscopio Leica

zoom 2000, con un aumento de 10.5 X. Por otro lado, las imágenes fueron analizadas con el software Image J. La escala se ajustó a un hemocitómetro, el que corresponde a 0.1 mm = 1000  $\mu$ m. En la figura 23 se puede observar que el valor promedio del espesor del VI, fue similar en todos los grupos experimentales, mientras que, como se aprecia en la Figura 24, el área interna del VI fue significativamente mayor el grupo OB/CA en comparación con los grupos CT/SH, CT/CA, OB/SH, confirmando el desarrollo de HVI cuando ambas enfermedades coexisten.

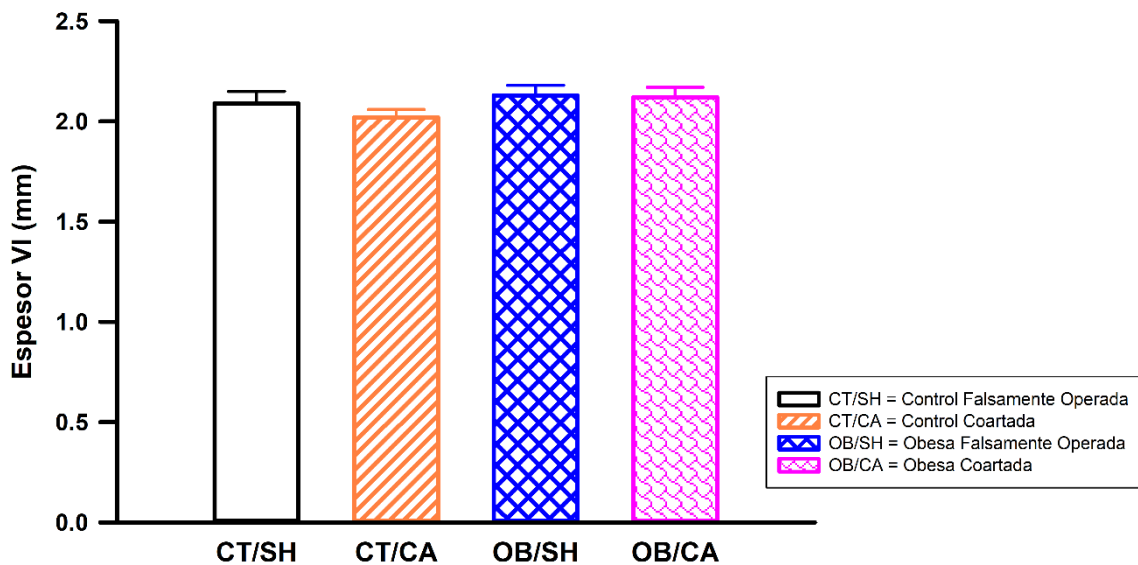


**Figura 21.** Desarrollo de HVI determinado con la relación HW/TL. El grupo OB/CA es diferente con respecto a los grupos CT/SH, CT/CA, y OB/CA. Los datos representan el promedio de al menos 6 animales  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas.

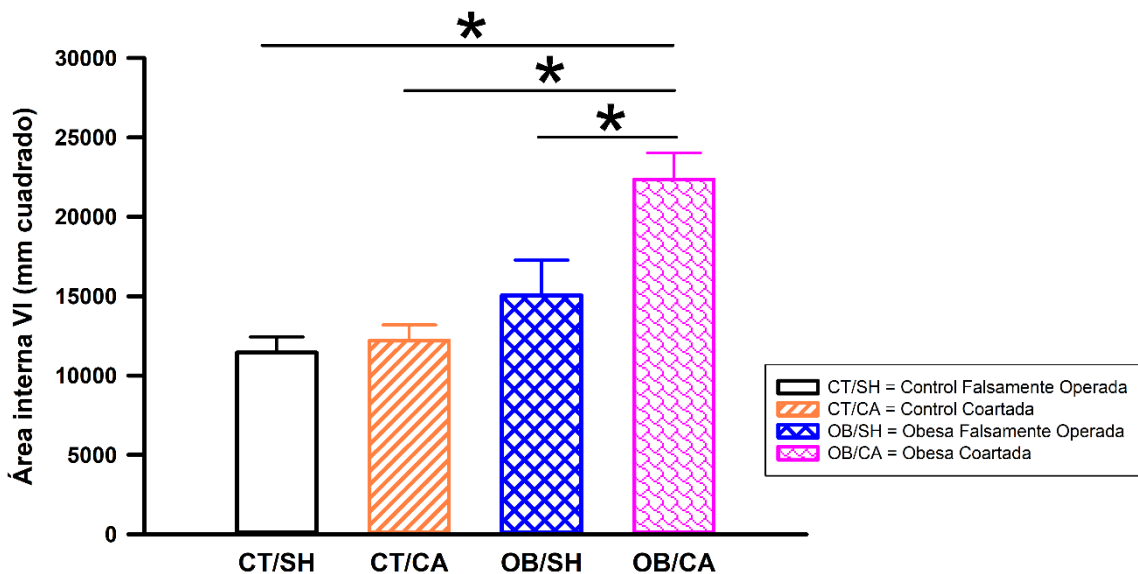
Abreviaturas: HW = Peso del corazón (heart weight), TL = Longitud de tibia (Tibia length).



**Figura 22.** En el **panel A**, se muestran los cortes histológicos transversales de corazón de cada grupo. En el **panel B**, se muestra el esquema general de los parámetros medidos en el ventrículo izquierdo. CT/SH = control falsamente operado, CT/CA = control coartada, OB/SH = obesa falsamente operada, OB/CA = obesa coartada.



**Figura 23.** Consecuencias de la obesidad y de la hipertensión arterial sobre el espesor de la pared del VI. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Los datos representan el promedio de al menos 3 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas. Abreviaturas: VI = Ventrículo Izquierdo.

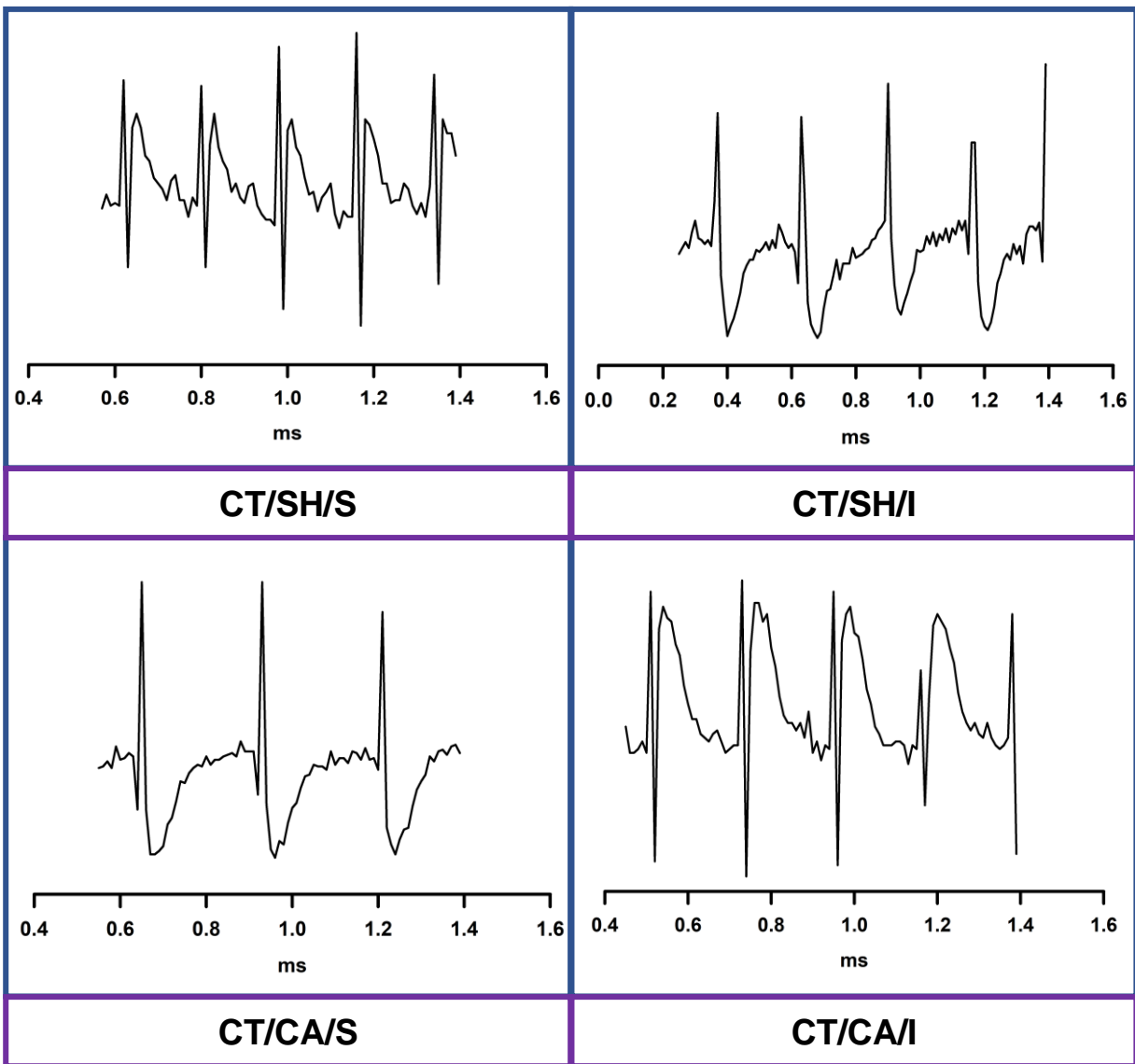


**Figura 24.** Área interna del VI. El grupo OB/CA es diferente con respecto a los grupos CT/SH, CT/CA y OB/SH. Los datos representan el promedio de al menos 3 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas. Abreviaturas: VI = Ventrículo Izquierdo.



### **7.5. Cambios electrográficos generados por la obesidad, la hipertensión y la obesidad con hipertensión**

Para determinar los cambios electrocardiográficos se realizaron ECG de superficie utilizando la derivada II estándar. Se obtuvieron registros de la actividad basal por un 1 min, y posteriormente después de un minuto de perfusión se obtuvo el registro electrocardiográfico de un 1 min, ya sea con solución salina (S) o con isoproterenol (I) para evaluar los efectos de la estimulación simpática. En la figura 25, se muestra un ejemplo representativo de electrocardiograma de cada grupo: CT/SH/S, CT/SH/I, CT/CA/S, y CT/CA/I. Por otro lado, en la figura 26, se muestra un ejemplo de electrocardiograma de los grupos: OB/SH/I, OB/CA/S, OB/CA/I.



**Figura 25.** Se muestra el ejemplo de un ECG, de cada grupo.

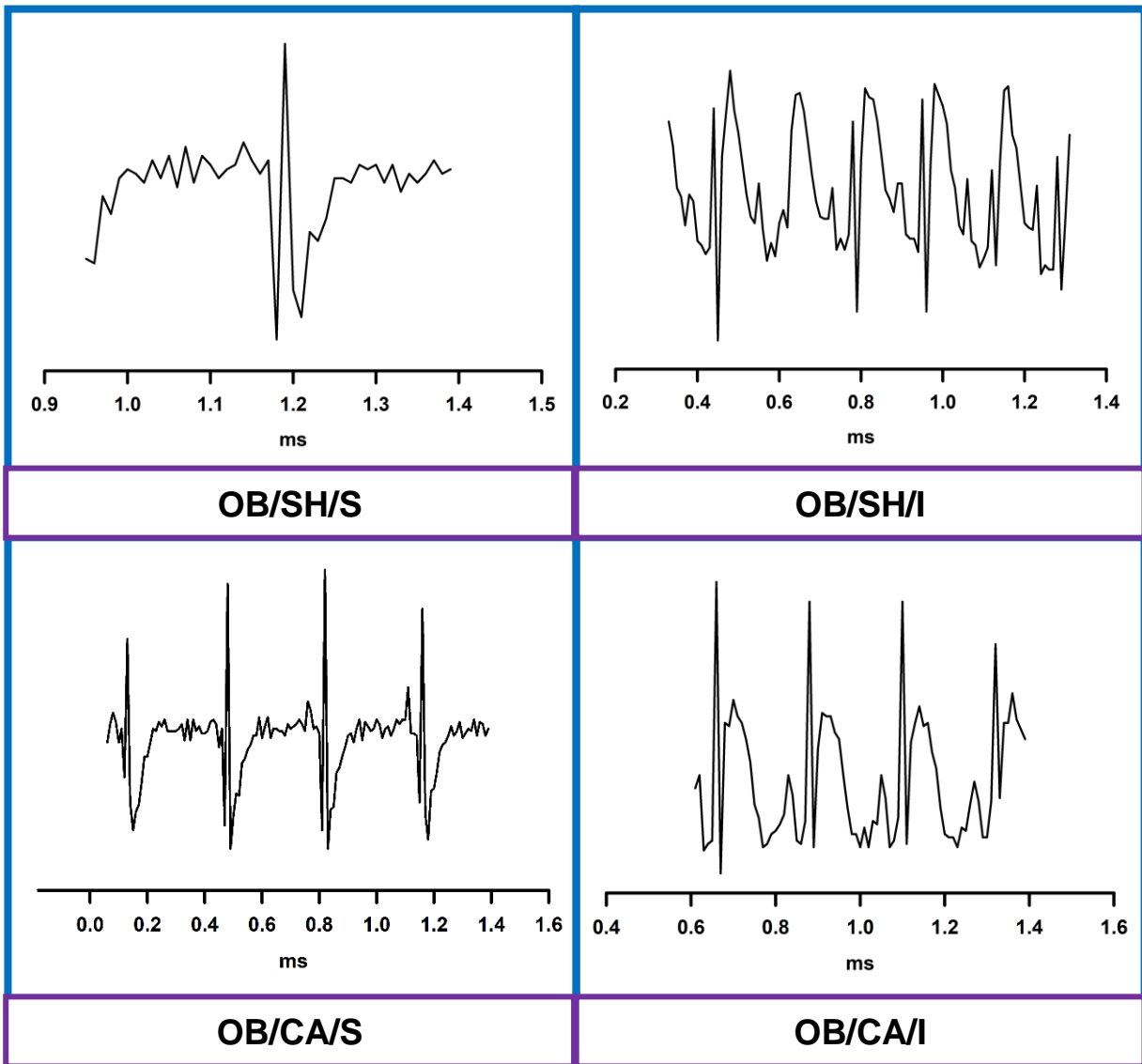
Abreviaturas:

CT/SH/S = Control falsamente operada, estimulación salina.

CT/SH/I = Control falsamente operada, estimulación isoproterenol.

CT/CA/S = Control coartada, estimulación salina.

CT/CA/I = Control coartada, estimulación isoproterenol.

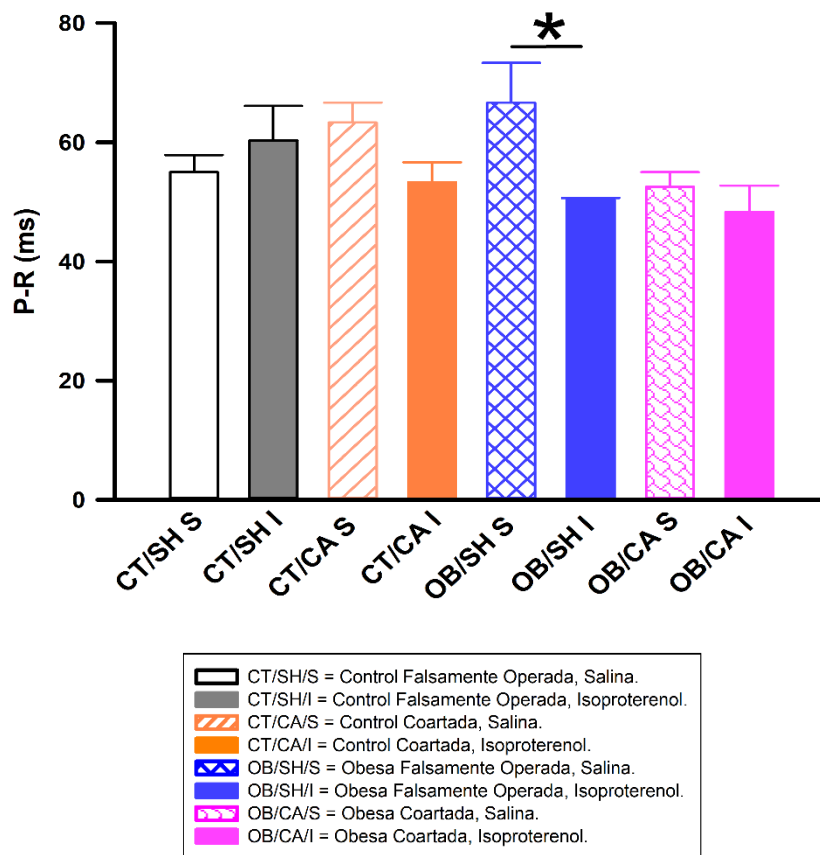


**Figura 26.** Se muestra el ejemplo de un ECG, de cada grupo.  
 Abreviaturas: OB/SH/S = Obesa falsamente operada estimulación salina  
 OB/SH/I = Obesa falsamente operada estimulación isoproterenol.  
 OB/CA/S = Obesa coartada estimulación salina.  
 OB/CA/I = Obesa coartada estimulación isoproterenol.

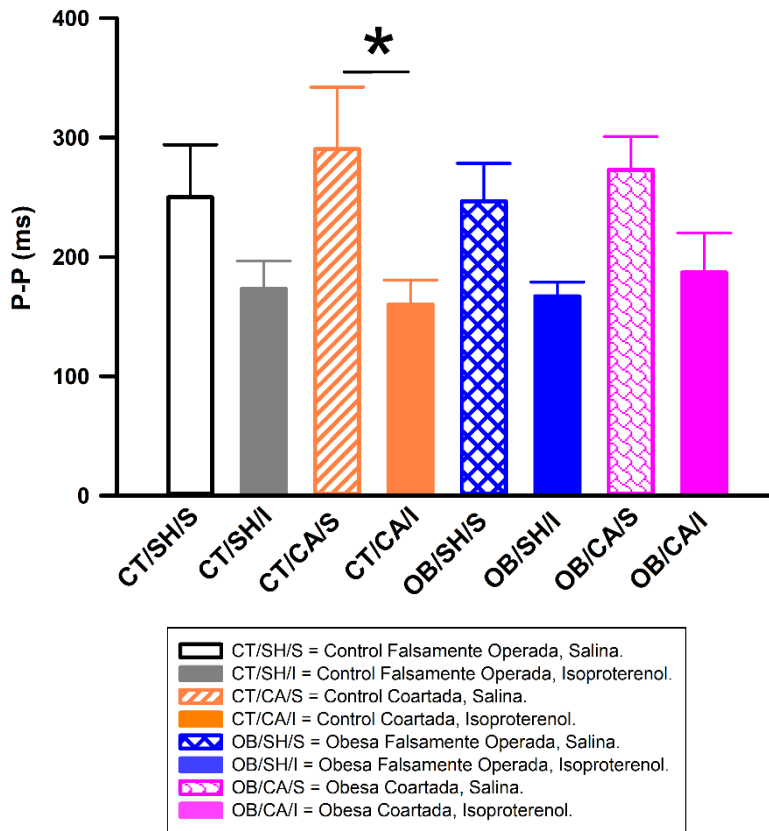
### **7.5.1. Registros con estimulación salina e isoproterenol**

En la figura 27 se muestran los valores del intervalo P-R obtenidos para cada grupo experimental. Se puede ver que no se encontraron diferencias significativas entre ellos, a excepción de los grupos OB/SH/S y OB/SH/I, en los que la infusión con isoproterenol (OB/SH/I) causó una disminución significativa de este intervalo comparado con la infusión con salina (OB/SH/S). En la figura 28, se muestran los valores del intervalo P-P; del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos con estimulación salina -S-, ni entre grupos con estimulación isoproterenol -I-, sin embargo, el grupo CT/CA/S es diferente de CT/CA/I. Por otro lado, en la figura 29, se puede observar que los valores del intervalo R-R, no mostraron diferencias, entre los grupos con estimulación salina, ni entre los grupos con estimulación isoproterenol, no obstante, el grupo CT/CA/S es diferente con respecto al grupo CT/CA/I, mientras tanto, el grupo OB/SH/S es diferente a OB/SH/I. Podemos observar, que el uso del isoproterenol tuvo efecto en algunos grupos.

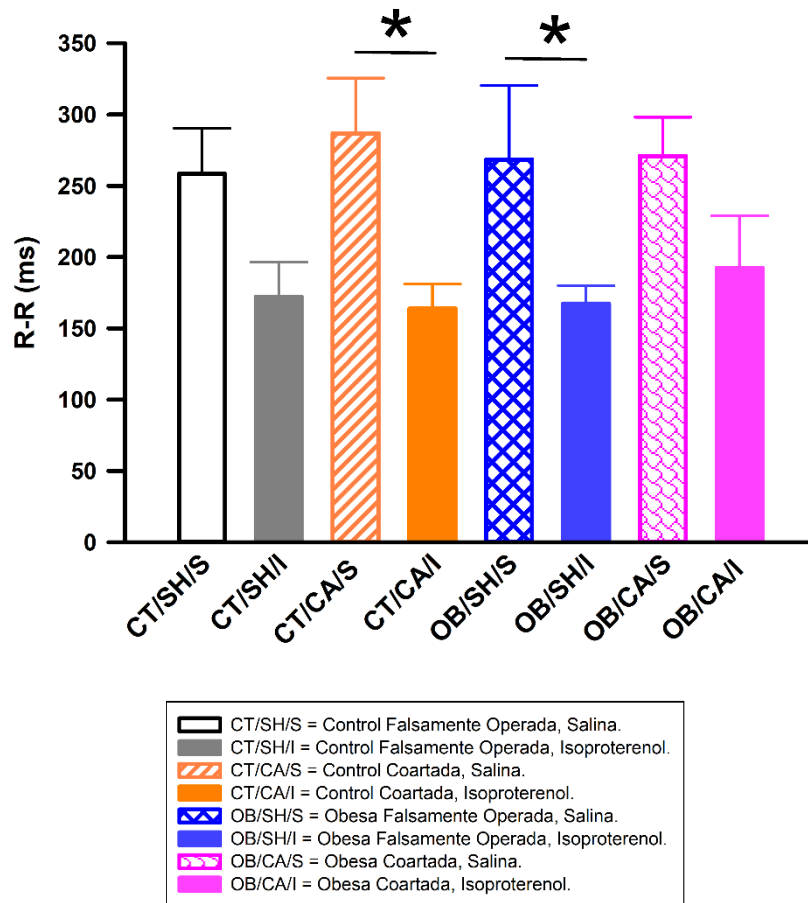
En la figura 30, se muestran los resultados obtenidos de la frecuencia cardíaca, estos datos nos muestran que no hay diferencias significativas entre grupos con estimulación salina ni entre grupos con isoproterenol. No obstante, es evidente la tendencia a incrementar la frecuencia cardíaca en la presencia de isoproterenol.



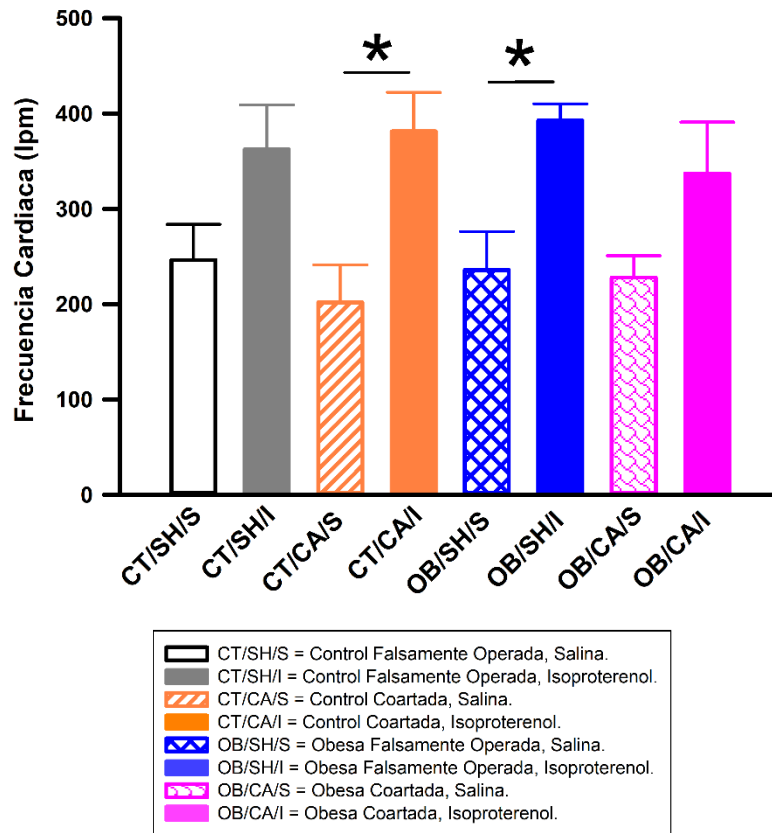
**Gráfica 27.** Se muestra el valor del intervalo P-R con y sin estimulación adrenérgica -isoproterenol-; no hay diferencias significativas entre grupos con salina ni entre grupos con isoproterenol, sin embargo, en la gráfica se observa que hay diferencia significativa entre los grupos OB/SH/S y OB/SH/I. Los datos representan el promedio de al menos 3 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *post hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas.



**Gráfica 28.** Se muestra el valor del intervalo P-P con y sin estimulación adrenérgica -isoproterenol-; no hay diferencias significativas entre grupos sin estímulo ni entre grupos con estímulo, sin embargo, el grupo CT/CA/S es diferente de CT/CA/I. Los datos representan el promedio de al menos 3 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *pos hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas.



**Gráfica 29.** Se muestran los valores de intervalo R-R con y sin estimulación adrenérgica -isoproterenol-; no hay diferencias significativas entre grupos sin estímulo ni entre grupos con estímulo, sin embargo, el grupo CT/CA/S es diferente de CT/CA/I, por otro lado, el grupo OB/SH/S es diferente de OB/SH/I. Los datos representan el promedio de al menos 3 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *post hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas.



**Gráfica 30.** Se muestra la frecuencia cardiaca con y sin estimulación adrenérgica -isoproterenol-; no hay diferencias significativas entre grupos sin estímulo ni entre grupos con estímulo, sin embargo, el grupo CT/CA/S es diferente de CT/CA/I, por otro lado, el grupo OB/SH/S es diferente de OB/SH/I. Los datos representan el promedio de al menos 3 muestras  $\pm$  SEM. Se utilizó la prueba estadística ANOVA de un factor seguido de una prueba *post hoc* Newman Keuls, se consideró una  $P < 0.05$  para diferencias significativas.

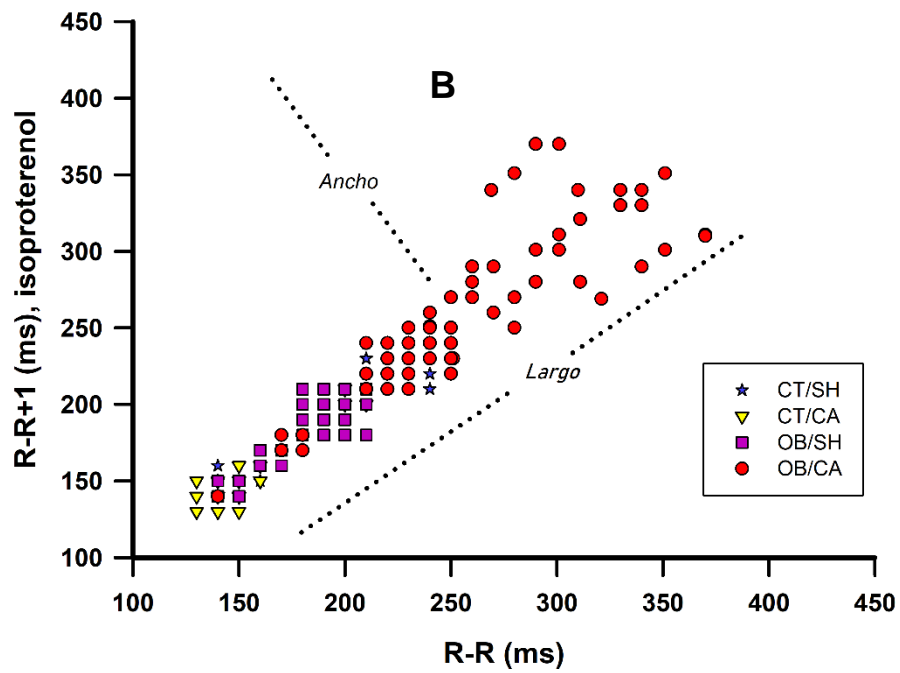
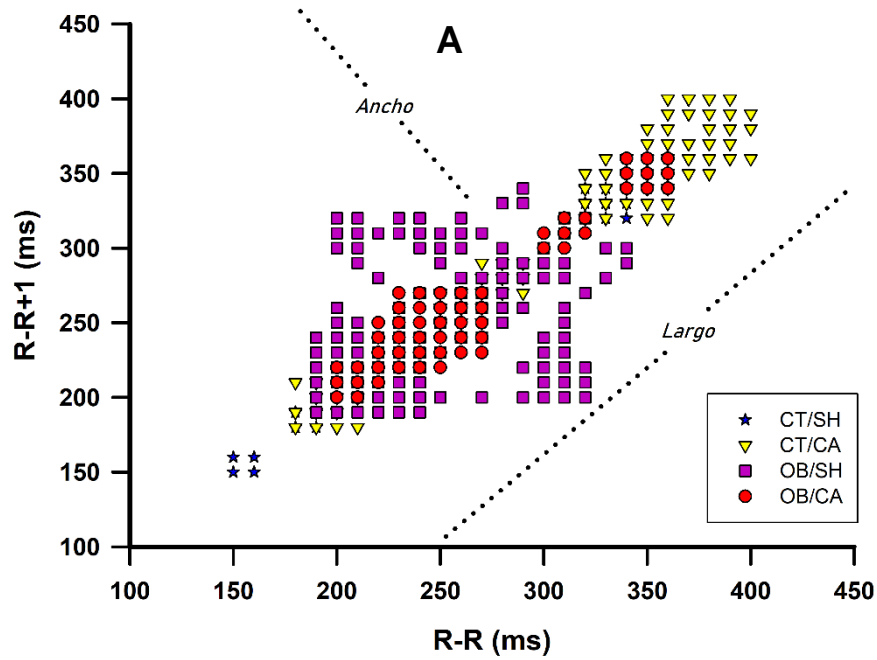


## 7.6. Variabilidad de frecuencia cardiaca

En la figura 31, se muestran los valores de intervalo R-R, representados en una gráfica de Poincaré, en el panel A se encuentran los valores sin estimulación adrenérgica -salina- y en el panel B con estimulación adrenérgica -isoproterenol-, en estos se observa la variabilidad de la frecuencia cardiaca VFC. Para construir el diagrama de *Poincaré* se grafica el segundo intervalo  $n + 1$  en función del primero ( $n$ ).

En el panel A, el grupo CT/CA presenta una dispersión mayor en largo del diagrama, y el grupo OB/SH, muestra una mayor dispersión del ancho de la gráfica. El grupo OB/CA, también muestra una dispersión en lo largo del diagrama, pero menor que CT/CA, sin embargo, hay una tendencia. Cabe destacar que dicha dispersión es comparada con toda la nube de datos que concentra dicho diagrama.

En el panel B, que el grupo OB/CA presenta una clara mayor dispersión en lo largo de la gráfica, comparado con los otros grupos, del mismo modo hay una ligera dispersión en lo ancho de la gráfica. Por lo tanto, la VFC es mayor en el grupo OB/CA con estimulación adrenérgica que se manifiesta clínicamente como arritmias.



**Gráfica 31.** En el panel A, se muestra el diagrama de Poincaré sin estimulación adrenérgica (salina). En el panel B, se muestra el diagrama de Poincaré con estimulación adrenérgica -isoproterenol-; los datos representan como mínimo 600 latidos de cada grupo.

## VIII. DISCUSIÓN

En las últimas 3 décadas, el sobrepeso y la obesidad se han convertido en un gran problema epidemiológico que afecta a uno de cada tres adolescentes y niños, y a siete de cada diez adultos en México. La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial donde están involucrados aspectos genéticos, ambientales y estilo de vida, condicionando una acumulación excesiva de grasa corporal, además, la obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar: diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares y algunos tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de mama. La prevalencia de la obesidad no solo ha incrementado en México, sino también a nivel mundial. Cabe destacar que México ocupa el primer lugar en obesidad infantil y segundo lugar en obesidad en adultos. Por otro lado, la obesidad se ha asociado al consumo inadecuado de alimentos de alta densidad energética (INSP, 2018., OPS, 2019).

En este estudio, se evaluaron los efectos de la obesidad con hipertensión en la estructura cardíaca y electrocardiografía de ratas Wistar macho. La cepa Wistar nos permitió conocer los efectos perjudiciales de obesidad (ingesta de sacarosa al 30 %) con hipertensión (coartación aortica) en el corazón, en ausencia de alguna predisposición genética para padecer alguna enfermedad asociada con estas condiciones clínicas. Nuestros datos indican que la obesidad con hipertensión genera cambios en la estructura cardíaca sugestivos de una cardiopatía dilatada, mientras que genera solo algunos cambios electrocardiográficos.

### **8.1. Modelo de obesidad**

Los roedores, incluidas las ratas y los ratones, son el modelo animal preclínico más utilizado para estudiar trastornos metabólicos. El uso de roedores como modelos experimentales ofrece además varias ventajas como son: su uso en el diseño de mutaciones dirigidas o no dirigidas, y que su salida de reproducción es alta, por ejemplo, los ratones tienen de 6 a 12 crías, mientras que las ratas tienen de 6 a 15 crías (Kleinert y cols., 2018. Zúñiga y cols., 2008).

La obesidad inducida por una dieta rica en carbohidratos o grasas en roedores tiene cierta validez con la obesidad humana. En ese sentido, las ratas o roedores pueden tener libre acceso a

alimentos con alta densidad energética como: dietas ricas en grasas (HFD) o, en azúcar, entre otros. Estos modelos de obesidad inducida por dieta recapitulan gran parte de la patogénesis de la obesidad humana, lo que un aumento lento pero progresivo del peso corporal, y el desarrollo secundario de resistencia a la insulina. Por otra parte, los ratones macho son más susceptibles a la obesidad inducida por dieta. Por el contrario, la progresión de la obesidad inducida por dieta en ratas hembra y machos es comparable. Sin embargo, los fenotipos de resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa inducidas por dieta, suelen ser más pronunciadas en los ratones y ratas macho. La diferencia sexual persiste en la mayoría de los modelos en roedores, por ejemplo, en la rata Zucker, las ratas macho aun con dieta normal, desarrollan hiperglucemia e hiperinsulinemia. Por el contrario, las ratas hembra mantienen sus valores normales de glucosa durante toda su vida. El dimorfismo sexual en glucemia también se refleja en humanos. Estos datos sugieren que, de manera general, las mujeres tienen menos probabilidad de sufrir las consecuencias de la diabetes mellitus tipo 2 inducidas por dieta que, en los hombres, sin embargo, la obesidad es más prevalente entre mujeres. Por otro lado, el dimorfismo sexual en las consecuencias/complicaciones de la obesidad está relacionado con las hormonas gonadales, teniendo un efecto diferencial sobre la distribución de grasa. En ese sentido, la adiposidad central, particularmente la grasa visceral, es nociva para la salud, mientras que la acumulación de grasa (subcutánea) en la parte inferior del cuerpo podría otorgar efectos protectores (Kleinert y cols., 2018).

El consumo elevado de azúcar está relacionado con la crisis de obesidad humana, su alta densidad energética, facilita un balance energético positivo, además, el azúcar también puede crear cierta adicción por cambios neuroquímicos. Por otra parte, la mayoría de las dietas experimentales que inducen obesidad carecen de la complejidad y variedad de la dieta humana, por lo que, la poca variedad dietética podría explicar el por qué los roedores habitualmente no presentan una hiperfagia pronunciada, ya que se ha observado que los roedores comen en exceso durante los primeros días, pero luego de unos días reducen su ingesta energética, por lo que se sugiere desarrollar modelos de obesidad basados en una dieta de "cafetería" (Kleinert y cols., 2018).

Entre los modelos de obesidad en ratas se encuentran los inducidos por 3 tipos de dietas según Rodríguez y cols., 2020: 1) dieta alta en carbohidratos, 2) dieta alta en grasas, y 3) dieta alta en grasas y carbohidratos. Nuestro modelo está basado en una dieta alta en carbohidratos, específicamente mediante la ingesta de sacarosa al 30 % en el agua de bebida. Esta dieta es considerada una variante hipercalórica (Rodríguez y cols., 2020). Como Rodríguez y cols., lo señala la cepa de ratas que más se utiliza con la dieta alta en carbohidratos es la Wistar. Los principales parámetros afectados con esta dieta son los niveles de triglicéridos, acumulación de grasa visceral, resistencia a la insulina y los niveles de insulina en ayunas. Todos estos parámetros tuvieron un incremento significativo. Por lo contrario, el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre no fueron modificados por la dieta. Nuestros datos coinciden con este estudio ya que muestran, que, a pesar de la alta ingesta calórica, no hubo diferencias significativas en el peso ni en los niveles de glucosa en sangre (en ayunas), pero los triglicéridos y el % de tejido adiposo retroperitoneal si aumentaron, tanto en el grupo de obesidad como en el de obesidad con hipertensión. En un estudio Albarado y cols., (2020), desarrollaron un modelo de síndrome metabólico, que consistió en adicionar 20 % de sacarosa en el agua de bebida durante 8 semanas. Aunque la mayoría de sus resultados son similares a los reportados por otros y coinciden con nuestro estudio, ellos encontraron que esta dieta en ratas Wistar generó un aumento en el peso corporal de los animales, lo cual no coincide con nuestro estudio.

Por otra parte, se sabe que la hipertensión arterial se puede presentar en un 50 % de las personas obesas y hasta en un 60 % en las personas que padecen obesidad severa (Alpert y cols., 2018). En nuestro estudio nosotros observamos que la dieta rica en sacarosa generó un aumento significativo en las PAS y PAD, sin embargo, los valores obtenidos se encuentran por debajo de los valores considerados como hipertensión arterial de acuerdo con los valores de la OMS, (2015). Soares y cols., (2010), realizaron un estudio con ratas Wistar macho, donde indujeron obesidad con dieta alta en grasas durante 15 semanas. De manera similar a nosotros, ellos, encontraron un aumento de la PAS. Sin embargo, sus valores fueron de  $121 \pm$  mmHg en el grupo obeso vs control  $108 \pm 9$  mmHg en el grupo control, lo que muestra que el incremento no es muy alto.

## 9. Modelo de hipertensión

Para El estudio de hipertensión en animales es bastante amplio, pero para fines prácticos nos concentraremos en el uso de roedores y sus diferentes modelos. En este sentido, Dornas y Silva (2011), realizaron una revisión bibliográfica de los diferentes modelos de inducción de hipertensión arterial; debido a alta prevalencia de la hipertensión y los problemas derivados de esta enfermedad, se han desarrollado una serie de modelos experimentales con el objetivo de imitar la enfermedad cardiovascular humana, y ofrecer información útil que permita conocer y comprender su causa y la progresión.

Hay diversos modelos de hipertensión arterial, tanto genéticos como no genéticos. Dentro de los genéticos se encuentran: las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y, las ratas sensibles a la sal (Dahl). Dentro de los modelos no genéticos se encuentra el de CA. El modelo de CA data de 1934 cuando Goldblatt y colaboradores, indujeron una elevación de la presión arterial por constricción de la arteria renal de un perro. A partir de esto se han establecido con éxito modelos de hipertensión inducida por la coartación de las arterias renales. Esta técnica consiste en coartar una o ambas arterias renales mediante el uso de una pinza ajustable, y en general, hay variantes de este modelo, por ejemplo: inducción de hipertensión con un solo clip, o sea, un riñón recibe la coartación y el otro no. Otro modelo, es un clip en un riñón y el otro se extirpa, por último, existe el modelo de hipertensión de dos clips, o sea, coartación en ambos riñones o también, la CA cuando se contrae la aorta se produce una isquemia renal grave causada por una constricción de la arteria renal, ocasionado la activación del sistema renina- angiotensina, y elevación de la vasopresina sérica, lo que conlleva a un aumento de la presión arterial. Sin embargo, no hay modelo que imite exactamente los síntomas de la enfermedad humana, pero la respuesta cardiovascular se puede obtener más rápido en animales que humanos (Dornas y Silva, 2011). El modelo de este estudio se realizó en la aorta, descrito anteriormente en la parte de métodos. Este procedimiento causó un aumento significativo en la PAS y la PAD con respecto a los grupos en los que no se generó la CA.

## **10. Hipertrofia cardiaca**

Se conoce como HC al mecanismo adaptativo que permite normalizar el estrés parietal sistólico. Esto sucede cuando el corazón tiene que contraerse contra una presión mayor de la normal (sobrecarga sistólica) o por estrés diastólico, es decir, cuando el volumen diastólico es mayor que lo normal (sobrecarga diastólica). El aumento de la PAS eleva la poscarga al aumentar el estrés sistólico medio lo que ocurre en pacientes hipertensos, además, la elevación del sistema renina- angiotensina promueve desarrollo de HC (Guadalajara, 2004). Por otro lado, el primer registro de HC en pacientes obesos data del año 1957. Estudios posteriores, en los que se excluyó a los pacientes con hipertensión, apoyaron la existencia de una miocardiopatía de la obesidad caracterizada por un aumento en la masa del ventrículo izquierdo (Alpert y cols., 2018).

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas respecto al grupo con obesidad comparado con los grupos control y control coartada, sin embargo, el grupo con obesidad e hipertensión tuvo una diferencia significativa con respecto a los otros 3 grupos, esto sugiere que la obesidad con hipertensión exacerba la HC.

## **11. Electrocardiografía**

A pesar de las diferencias electrocardiográficas como la falta de la onda Q en ratas hay similitudes con los humanos.

Konopelski y Ufnal (2016), revisaron y compararon los parámetros electrocardiográficos de humanos y ratas, a pesar de las diferencias, el uso de ECG en rata es ampliamente utilizado para la investigación cardiovascular. No obstante, los reportes de estudios en ratas se encuentran en un debate con la clínica y la investigación básica.

### **11.1. Frecuencia cardiaca e Intervalo R-R**

La frecuencia cardiaca (FC) en humanos se puede medir a partir de los intervalos R-R, o también el tiempo entre las ondas Q consecutivas, pero en ratas la FC es calculada únicamente utilizando los intervalos R-R. Esto es debido a la ausencia de la onda Q en la mayoría de las derivaciones

de un ECG de rata. Por otro lado, tanto en ratas y humanos la FC cambia conforme la edad, ya que se ha encontrado que la FC aumenta durante las primeras 4 semanas después del nacimiento. En este mismo estudio, Konopelski y Ufnal, (2016), reportaron algunos valores de otros estudios detallando que la FC en ratas recién nacidas inmovilizadas es de 298- 306 latidos por minuto (lpm), y posteriormente antes de la pubertad registraron valores de 429 – 473 lpm. Por lo que, a diferencia de los humanos, no parece haber correlación negativa entre la FC y en el envejecimiento antes de la pubertad en las ratas.

En nuestro estudio, la FC fue obtenida mediante plestismografía. Y nuestros datos muestran que ésta fue mayor en el grupo obeso. Sin embargo, en un modelo similar de Soares y cols., (2010), ellos observaron que la obesidad no generó cambios significativos en la FC. En otro estudio, Kyende y cols., (2014), encontraron un aumento en la FC en el grupo obeso. Lo que demuestra que los resultados dependerán mucho del modelo de obesidad. En nuestro estudio el intervalo R-R en ratas anestesiadas no se vio afectado de manera significativa por ningún estímulo ya sea solución salina o isoproterenol.

### **11.1.2. Onda P**

Como se ha escrito previamente, la onda P, representa la despolarización de las aurículas; la comparación de la onda P entre humanos y ratas es muy limitada. En humanos, la falta de onda P o su alteración se relacionan con arritmias cardiacas, siendo la más común la fibrilación auricular. De manera similar, la fibrilación auricular en ratas provoca la ausencia de la onda P. El conocimiento acumulado en el análisis de la longitud, amplitud de la onda P en humanos, aporta conocimientos clínicamente importantes, y cabe aclarar que, en ratas no hay suficientes datos experimentales para concluir alteraciones en la duración amplitud de la onda P (Konopelski y Ufnal, 2016).

### **11.1.3. Intervalo P-R**



Retomando que el intervalo P-R refleja la propagación de la despolarización desde las aurículas hasta los ventrículos. El tiempo del intervalo P-R se determina midiendo el tiempo desde el comienzo de la onda P hasta el comienzo del complejo QRS o RS. Su análisis es de suma importancia en el diagnóstico de bloqueos auriculoventriculares. El intervalo P-R en ratas se ve alterado por el tipo de anestesia utilizada (Konopelski y Ufnal, 2016). Con base a lo anterior, el intervalo P-R fue medido en nuestro estudio, los datos nos arrojan que no hay diferencias significativas entre grupos con estimulación salina ni con estimulación con isoproterenol. Sin embargo, se observan tendencias de intervalos cortos y largos, por lo que se sugiere evaluar un ECG con un mayor tiempo, además, de tener otros datos de diferentes derivadas. Estos datos, de intervalo P-R coinciden con los resultados de Kyende y cols., (2014), en los que su modelo después de 7 semanas no encuentra diferencias, aunque no fue el mismo tiempo de ingesta calórica, ocuparon el mismo modelo de inducción de obesidad (sacarosa al 30 %).

#### **11.1.4. Complejo QRS**

La despolarización de los ventrículos se ve reflejada en el complejo QRS. Su análisis, arroja datos importantes sobre la actividad eléctrica del corazón. El estrechamiento del QRS se observa en arritmias ventriculares, mientras tanto, la mayor anchura del QRS refleja los ritmos ventriculares, así como las alteraciones de la conducción ventricular, donde puede observarse bloqueos de rama derecha e izquierda, insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica. Debido a que normalmente la onda Q no está presente en un ECG de ratas, son los complejos RS los que se evalúan. Estos valores se ven alterados por la anestesia seleccionada (Konopelski y Ufnal, 2016).

#### **11.2.5. Segmento ST**

El segmento ST se mide desde el final del complejo QRS al comienzo de la onda T. En humanos los valores normales son de 80 a 120 ms, además de ser isoelectrico. Su evaluación sirve para el diagnóstico de isquemia e infarto de miocardio. Por lo que, en los humanos se han descrito minuciosamente los criterios de cambios significativos, como, una depresión o elevación del

segmento ST. Las alteraciones también pueden ocurrir en el Síndrome de Brugada, bloqueos de conducción intraventricular, alteraciones de equilibrio hidroelectrico, etc. En ratas, se ha reportado cambios significativos del segmento ST en un infarto en el miocardio y en isquemia del miocardio. No obstante, no hay criterios claros sobre los cambios significativos en el segmento ST. Cabe destacar, que el análisis de la longitud es limitado, y esto se debe a que es difícil su detección y a menudo la onda T se eleva a continuidad con la onda S (Konopelski y Ufnal, 2016).

#### **11.2.6. Onda T**

La despolarización de los ventrículos se refleja en la onda T de un ECG. La onda T es positiva en la mayoría de las derivaciones incluyendo la derivación estándar II. En humanos, la onda T, se puede encontrar con alto voltaje /pico, en una hiperpotasemia, en las primeras fases de un infarto agudo al miocardio y en pacientes con síndrome de QT largo. Por otro lado, en un ECG de rata se observa la onda T vertical en derivación II. La inversión de la onda T se reportó después de una infusión de isoproterenol e infarto de miocardio. También, se encontró que la hipopotasemia en ratas produce una prolongación y disminución del voltaje de la onda T (Konopelski y Ufnal, 2016).

#### **11.2.7. Intervalo QT**

El intervalo QT, se mide desde la onda Q hasta al final de la onda T. En ratas, este parámetro normalmente se mide desde el inicio del complejo RS hasta el final de la onda T, debido a la ausencia de la onda Q. Este intervalo representa el tiempo de despolarización y repolarización de los miocitos ventriculares. El intervalo patológico, indica alteraciones en la actividad eléctrica del corazón, y ésta esta se observa como un intervalo largo en hipopotasemia, isquemia, infarto de miocardio, canalopatías, incluyendo el síndrome del QT largo. El valor del intervalo QT, también se ve afectado por la aplicación de anestesia (Konopelski y Ufnal, 2016).

## 12. Diagnóstico de HC por ECG

En humanos, la manera clásica de diagnosticar HVI con mayor validez, es el método Ecocardiografía-Doppler, pero presenta limitaciones tanto técnicas como de validez. Actualmente la ecocardiografía ha sido desplazada por la resonancia magnética nuclear (RMN), sin embargo, ambos métodos no pueden aplicarse de manera rutinaria para el diagnóstico de H y también son de fácil acceso para la atención primaria. Mientras tanto, el ECG, es una técnica sencilla, económica y disponible en la atención primaria. La principal desventaja del ECG es su baja sensibilidad, tanto si se utilizan los criterios de voltaje como los criterios mixtos.

Los criterios de diagnóstico en HVI por medio del ECG se fundamenta, en que, el aumento de la masa ventricular izquierda prolonga la despolarización, lo que conlleva a un predominio de las fuerzas vectoriales del VI dirigidas hacia la izquierda y hacia atrás. Del mismo modo se altera la repolarización, de modo que invierte su curso normal de epicardio a endocardio. La repolarización inicia en el endocardio aún sin finalizar la despolarización. Por lo que, la onda T se opone al complejo QRS. En consecuencia, las alteraciones que se pueden encontrar en un ECG son:

- Complejo QRS: El aumento de la masa ventricular izquierda, ocasiona un desplazamiento de las fuerzas vectoriales hacia la izquierda y atrás, por lo que, se presenta como un aumento de la negatividad de la onda S en V1-V2 y un aumento positivo de R en V5 y V6. Del mismo modo, al tener mayor masa muscular, se produce un alargamiento de la despolarización del VI, por lo tanto, hay una prolongación del complejo QRS (100- 120 ms)
- Segmento ST y onda T: En estados iniciales, no aparecen alteraciones o pueden ser muy leves en una onda T de menor voltaje y simétrica. Al tiempo que evolucione la HVI, aparece un segmento infra desnivelado convexo ST, respecto a la línea isoeletrica y un aplanamiento y posterior inversión de la onda T. Cabe destacar, que en la sobrecarga sistólica se encuentra un incremento de voltaje y aplanamiento o inversión de T en precordiales izquierdas, mientras que en la sobrecarga diastólica aparecerán alteraciones

en voltaje y una onda T alta y picuda en la cara lateral del VI (Vivencio y Calderón, 2004).

### **12.1. Factores que afectan la sensibilidad del ECG**

Según Vivencio y Calderón, 2004. Los factores que afectan la sensibilidad del ECG para diagnosticar HVI son: 1.- Edad, 2.- Sexo, 3.- Obesidad, 4.- Tabaco, 5.- Grado de HVI, 6.- Raza, 7.- Alteraciones del parénquima pulmonar, 8.- Masa muscular torácica, 9.- Volumen cardiaco y grasa pericárdica. Dentro de estos factores detallaremos el de la obesidad. La sensibilidad se ve afectada porque se ha visto que la grasa de la pared torácica atenúa el voltaje de QRS. El grado de HVI aumenta la sensibilidad a medida que que aumenta la masa muscular del VI (Vivencio y Calderón, 2004).

### **13. Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)**

La VFC se conoce como la variación en el tiempo que transcurre entre los intervalos R-R de un ECG, esto refleja la actividad del sistema nervioso autónomo sobre la función cardiaca, el aumento o la baja de ésta, están relacionados con la respuesta del sistema simpático y parasimpático. La FC y VFC son inversamente proporcionales, en estos análisis pueden influir varios factores como: edad, género, temperatura, etc. Su medición en humanos consiste en realizar un ECG de 24 horas, y eso se hace mediante un equipo que trae consigo el individuo para así evaluar su VFC durante sus actividades cotidianas. La VFC tiene diferentes usos, entre ellos, está evaluar la función autonómica cardiaca. También se ha relacionado como una herramienta de pronóstico temprano del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, requiere mayor reproducibilidad en el área clínica y así establecer y predecir alteraciones de manera oportuna (Veloza y cols., 2019). Por otro lado, Albarado y cols., (2013), en su modelo de síndrome metabólico cuantificaron la VFC con el grafico de Poincaré, En este trabajo se destaca que hubo un aumento 3 veces mayor de la VFC, pero, los cocientes SD1/SD2 no fueron diferentes ya que aumentaron proporcionalmente, comparado con nuestro estudio se puede observar cierta variabilidad, sin embargo, no se cuantificó. No obstante, se observa en el estudio de VFC sin estimulación adrenérgica y bajo anestesia, que el grupo CT/CA presenta una

mayor variabilidad en lo largo del diagrama comparado con los otros grupos, del mismo modo, el grupo OB/SH, muestra una dispersión de datos en lo ancho del gráfico. Por otro lado, los grupos al someterlos una estimulación adrenérgica, se nota una variabilidad mayor en el grupo OB/CA comparándolo con los otros grupos, lo que clínicamente se conocen como arritmias.

## **IX. CONCLUSIONES**

- **La ingesta de agua con sacarosa al 30 % genera obesidad, aumentando los niveles de triglicéridos y el porcentaje de tejido adiposo acumulado.**
- **La coartación aortica abdominal aumenta la presión arterial.**
- **La obesidad con hipertensión arterial exacerban la HVI.**
- **La obesidad con coartación no genera cambios significativos en los parámetros electrocardiográficos.**
- **La obesidad con hipertensión generó una mayor variabilidad de la frecuencia cardiaca, por lo que, se concluye que la coexistencia de la obesidad con la hipertensión arterial exacerba la HVI acompañada con una mayor variabilidad de la frecuencia cardiaca.**

## **X. PERSPECTIVAS**

- **Realizar un estudio con mayor número de individuos, evaluando los parámetros electrocardiográficos en diferentes derivadas.**
- **Realizar un estudio modelo en la experimentación con diferente guía en la coartación aortica.**
- **Indagar sobre los mecanismos moleculares que exacerban la HVI en obesidad con hipertensión arterial.**

## XII. REFERENCIAS

1. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 88(2):389-419, 2008.
2. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 88(2):389-419, 2008.
3. Albarado Ibañez Alondra., Avelino Cruz José Everardo., [...], y Hiriart Marcia. Metabolomic Syndrome Remodels Electrical Activity of the Sinoatrial Node and Produces Arrhythmias in Rats. NCBI. PMC3826723
4. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghabban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis* 61(2):114-123, 2018.
5. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep* 5(4):424-434, 2016.
6. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep* 5(4):424-434, 2016.
7. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep* 5(4):424-434, 2016.
8. Alpert Martin A., Karthikeyan Kamalesh, Abdullah Obai, Ghabban Rugheed. 2018. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Progress in Cardiovascular Diseases* 61 (2018) 114–123
9. Aziz Qadeer, Li Yiwen, Tinker Andrew. 2018. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. Taylor & Francis Group.
10. Bers Donald M.. 2002. Cardiac excitation-contraction coupling. *NATURE* vol 415. January 2002.
11. Boyett M. R., H. Kodama Honjo, I.. 2000. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovascular Research* 47
12. Brisinda D., Meloni A. M., Fenici R. 2004. Magnetocardiographic study of ventricular repolarization in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Neurol Clin Neurophysiol.* 2004 Nov 30;2004:13.
13. Caracciolo Santiago F., Bertrán Guillermo C., Arini Pedro D. 2018. Electrocardiography in Wistar Rat Experimental Model: Analysis and Characterization. *REVISTA ARGENTINA DE BIOINGENIERÍA*, VOL 22 (1), 2018
14. Carreño Juan Eduardo, Apablaza Felipe, Ocaranza María Paz, Jalil Jorge E. 2006. Hipertrofia cardiaca: eventos moleculares y celulares. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(5):473-86
15. Carvajal K, Balderas-Villalobos J, Bello-Sanchez MD, et al. Ca<sup>2+</sup> mishandling and cardiac dysfunction in obesity and insulin resistance: role of oxidative stress. *Cell Calcium* 56(5):408-15, 2014.
16. Ceballos-Macías José Juan, Pérez Negrón-Juárez, Reynaldo, Flores-Real, Jorge Alberto, Vargas-Sánchez, Joel, Ortega-Gutiérrez, Guillermo, Madriz-Prado, Ramón, & Hernández-Moreno, Alfredo. (2018). *Obesidad. Pandemia del siglo XXI. Revista de sanidad*

- militar*, 72(5-6), 332-338. Epub 23 de agosto de 2019. Recuperado en 07 de abril de 2020, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-696X2018000400332&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000400332&lng=es&tlng=es).
17. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 10(6):364-76, 2014.
  18. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de México (UNAM). Sin fecha. Excitabilidad, origen y conducción de la actividad eléctrica del corazón: Potencial de acción cardiaco. Consultado el 28 de abril del 2020. Obtenido de: <http://fisiologia.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2019/10/Practica-potencial-de-acci%C3%B3n-cardiaco.pdf>
  19. Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y Obesidad Exógena. 2018. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de práctica clínica. GPC-IMSS-046-18. 2018. Instituto mexicano del seguro social Pp. 14-16IMSS.
  20. Durak Aysegül., Yusuf Olgar., Erkan Tuncay., Irem Karaomerlioglu., Gizem Kayki Mutlu., Ebru Arioglu Inan., Vecdi Melih Altan., Belma Turan. 2017. Onset of Depressed Heart Work is Correlated with the Increased Heart Rate and Shorten QT-Interval in High-Carbohydrate Fed Overweight Rats. *Can. K: Physiol. Pharmacol.*
  21. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018) Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) consultado: 10 marzo del 2020, URL: <https://www.inegi.org.mx/programas/ensanut/2018/>
  22. Ennis Irene L. y del Milagro Yeves Alejandra. s/f. Fisiopatología de la hipertensión cardíaca: Hipertrofia cardíaca fisiológica y patológica. <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.062.pdf>
  23. Ennis Irene L., Escudero Eduardo M. Sin fecha. Hipertrofia Cardíaca. Sección Hipertensión Arterial. Hipertrofia cardiaca. Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Plata-CONICET.
  24. Frigolet Maria E., Torres Nimbe, Tovar Armando R. 2013. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *Journal of Nutritional Biochemistry* 24 (2013) 2003–2015
  25. García-Casilimas Guihovany Alberto, Augusto-Martin Daniel, Martínez María Alejandra, Merchán Claudia Rocío, Mayorga Carol Anne, y Barragan Andrés Felipe. 2017. Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. Masson Doyma México S.A. Elsevier. *Arch Cardiol Mex.* 2017;87(4):336--344
  26. García-Lara José Luis. 2011. Electrocardiografía. En: *Cardiología*. Eugenio Alejandro Ruesga Zamora y Guillermo Saturno Chiu (eds.) Editorial. El Manual Moderno. Colombia. Capítulo 14
  27. González-Juanatey José R., Cea-Calvo Luis, Bertomeu Vicente y Aznar Joaquín. 2007. Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y perfil de riesgo cardiovascular en hipertensos. Estudio de VIIDA. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(2):148-56.
  28. Good D, Morse SA, Ventura HO, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *J Cardiometab Syndr* 3(3):168-72, 2008.
  29. Good D, Morse SA, Ventura HO, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *J Cardiometab Syndr* 3(3):168-72, 2008.
  30. Good D, Morse SA, Ventura HO, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *J Cardiometab Syndr* 3(3):168-72, 2008.

31. Gutiérrez-Rodelo Citlaly, Roura-Guiberna Adriana, Olivares-Reyes Jesus Alberto. 2017. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex.* 2017;153:214-28.
32. Guyton Arthur C. y Hall John E. (2006) tratado de fisiología médica, decimoprimer edición, capitulo 9 p. 103, capitulo 10 p. 116 y capitulo 11 p. 123. Editorial Elsevier, España.
33. Klabunde Richard E.. 2012. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams, a Wolters Kluwer Busines. Philadelphia.
34. Konopelski P. y Ufnal M.. 2016. *Electrocardiography in Rats: a Comparison to Human*. *Physiol. Res.* 65: 717-725, 2016
35. Kwagyan John y Randall Otelio S. 2018. *Cardiovascular Diseases, Obesity, and Lifestyle Changes*. Elsevier. *Lifestyle in Heart Health and Disease*.
36. Kyende Mutiso Steve<sup>+</sup>, Kipkemoi Rono Dennis<sup>+</sup>, Bukachi Frederick. 2014. Relationship between anthropometric measures and early electrocardiographic changes in obese rats. *BMC Research Notes*. 2014, 7:931.
37. Lavie CJ, Messerli FH. Cardiovascular adaptation to obesity and hypertension. *Chest* 90(2):275-279, 1986.
38. Lavie CJ, Messerli FH. Cardiovascular adaptation to obesity and hypertension. *Chest* 90(2):275-279, 1986.
39. Lozano José Antonio. 2001. *Arritmias cardíacas y su tratamiento*. OFFARM (FARMACOTERAPIA).
40. Maicas Bellido C., Lázaro Fernández E., Alcalá López J., Hernandez Simón P., y Rodríguez Padial L. 2003. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Monocardio* N.º 3 • 2003 • Vol. V • 141-160.
41. Martínez Rosas Martín. 2006. Remodelación cardíaca e inflamación. Vol. 76 Supl. 4/Octubre-Diciembre 2006:S4, 58-66.
42. Mattiazzi Alicia, Vila-Petroff Martin. Sin fecha. *Fisiología del miocito cardiac*. (Libro electrónico). Libro de Hipertensión de Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial SAHA. Consultado el día 24 de abril del 2020. Web: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.037.pdf>
43. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 22:1165-1168, 1982.
44. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 22:1165-1168, 1982.
45. Mirvis David M. y Goldberger Ary L.. 2009. *Electrocardiografía*. En: *Tratado de Cardiología*. Braunwald (ed.) Editorial. Elsevier. España. Capítulo 12.
46. *Obesidad en México, 2010*. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Secretaria de Salud. Número 43 volumen 27, semana 43 del 24 al 30 de octubre 2010. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13056/sem43.pdf>
47. Organización Mundial de la Salud, (OMS,2020) consultado: 10 marzo del 2020 URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
48. Peterson LR. Obesity and insulin resistance: effects on cardiac structure, function, and substrate metabolism. *Curr Hypertens Rep* 8(6):451-456, 2006.
49. *Prevención y Control de la Obesidad y Riesgo Cardiovascular*. 2018. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE).



50. Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de la obesidad. 2011. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/18699/ProtocoloClinico\\_diagnostico\\_tratamiento\\_obesidad.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/18699/ProtocoloClinico_diagnostico_tratamiento_obesidad.pdf)
51. Richig, J. W., & Sleeper, M. M. (2019). Fundamental Principles of Electrocardiography. *Electrocardiography of Laboratory Animals*, 11–20. Cap. 3
52. Richig, J. W., & Sleeper, M. M. (2019). Fundamental Principles of Electrocardiography. *Electrocardiography of Laboratory Animals*, 11–20. doi:10.1016/b978-0-12-809469-3.00002-5
53. Rodríguez Lidia Esther. 2004. La obesidad y sus consecuencias clinometabólicas. *Rev Cubana Endocrinol* v.15 n.3 Ciudad de la Habana Sep.-dic. 2004
54. Rodríguez Padial L. 2003. Criterios diagnósticos y utilidad del electrocardiograma en el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda. Una historia sobre árboles y estrellas. *Hipertensión* 2003;20(9):375-8
55. Rohini Agrawal, Neeraj Agrawal, Koyani Chintan N., Randhir Singh. 2010. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy. *Pharmacological Research* 61 (2010) 269–280
56. Rondanelli I Rafael y Rondanelli S Rafael. 2015. Hipertensión arterial secundaria en el adulto: evaluación diagnóstica y manejo. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26(2) 164-174].
57. Saladin Kenneth S. 2012. Anatomía Fisiología, La unidad entre forma y función. Editorial McGRAW-HILL, INTERAMERICA EDITORES. México D.F. Capítulo 19 pp 723, 721, 727
58. Sánchez-Hernández Josué Denichi. Sin fecha. Valores fisiológicos normales en ratón y rata. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” tríptico.
59. Sánchez-Quintana Damián y Yen Ho Siew. 2003. Anatomía de los nodos cardíacos y del Sistema de conducción específico auriculoventricular. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(11):1085-92
60. Sánchez-Quintana Damian y Yen Hob Siew. 2003. Anatomía de los nodos cardíacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular. *Rev Esp Cardiol*
61. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 122:1-7, 2017.
62. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 122:1-7, 2017.
63. Seravalle Gino y Grassi Guido. 2017. Obesity and hypertension. *Pharmacological Research* 122 (2017) 1–7
64. Silva-Falcon Martha Milagros. 2013. Remodelado cardíaco: de lo macroscópico a la estructura molecular. *Avances Cardiol* 2013;33(1):45-52.
65. Silveira C.F.S.M.P., Campos D.H.S., Freire P.P., Deus A.F., K. Okoshi, C.R. Padovani y A.C. Cicogona. 2017. Importance of SERCA2a on early isolated diastolic dysfunction induced by supravalvular aortic stenosis in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2017) 50(5): e5742,
66. Swynghedauw Bernard., Baillard Christophe., Milliez Paul. The long QT Interval is not inherited is also linked to cardiac hypertrophy. *J. Mol Med* (2003) 81:336 -345
67. Tortora Gerard J. y Reynolds Grabowsky Sandra. 2002. Principios de anatomía y fisiología. Editorial biological science textbook. México.

68. Valero-Elizondo Guillermo, Guzmán-Cuervo Carlos y Soto-Márquez Patricia. 2011. Morfología del corazón. En: *Cardiología*. Eugenio Alejandro Ruesga Zamora y Guillermo Saturno Chiu (eds.) Editorial. El Manual Moderno. Colombia. Pp. 41-45
69. Vivencio Barrios Alonso., Calderón Montero Alberto. 2004. Diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiografía. Utilidad de los nuevos criterios. *Rev. Costarric. Cardiol* vol. 6 n.3 San José Sep. 2004
70. Wahler Gordon M.. 2012. Cardiac Action Potentials. En. *Cell Physiology Source Book* 4th Edition. Nicholas Sperelakis (editor). Editorial. Academic Press. Capítulo 43 p.p. 757,764.
71. Weidmann P, de Courten M, Boehlen L, Shaw S. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs* 2:197-208, 1993
72. Yeng Chang Lin., Jianying Huang., Hong Kan., Castronova Vincent., Jefferson C. Frisbee., Han Gang Yu. 2011. Defective calcium inactivation causes long QT in obese insulin-resistant rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Feb 15; 302(4): H1013- H1022.
73. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology?. *Diabetol Metab Syndr* 6:12, 2014.
74. Bacharova Ljuba., Jan Kyselovic., Jan Klimas. 2004. The Initial Stage of Left Ventricular Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats in Manifested by a Decrease in the QRS Amplitude/Left Ventricular Mass Ratio. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL HYPERTENSIO* Vol. 26, No. 6 pp. 557-567,2004
75. Dizikowicz BS Dillon J., Carey Mary G. 2019. Obesity and hypertension contribute to prolong QRS complex duration middle-aged adults. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24:e12665.
- La obesidad en México. 2018. Instituto Nacional de Salud Pública, consultado el 15 de enero 2021. URL: <https://www.insp.mx/avisos/4884-la-obesidad-mexico.html>
77. Organización Panamericana de la Salud (OPS México, 2019), consultado el 15 de enero 2021. URL: [https://www.paho.org/mex/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1454:etiquetado-frontal-un-tema-de-proteccion-a-la-salud-de-la-ninez&Itemid=499](https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=1454:etiquetado-frontal-un-tema-de-proteccion-a-la-salud-de-la-ninez&Itemid=499)
78. Kleinert Maximilian, Christoffer Clemmensen, Susana M. Hofman, Mary C. Moore, Simone Renner, Stephen C. Woods, Peter Huypens, Johannes Bekers, Martin Hrabe de Angelis, Annete Schürman, Mostafa Bakhti, Martin Klingenspor, Mark Heiman, Alan D. Cherrington, Michael Ristow, Heiko Lickert, Eckhard Wolf, Peter J. Havel, Timo D. Müller y Matthias H. Tschöp. Animals models of obesity and diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 14 (3). Volume 14.
79. Zúñiga Jesús Martín, Orellana-Muriana, J. M. y Tur-Marí, J. 2008. Ciencia y tecnología del animal de laboratorio. Universidad de Alcalá. España. Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL).
80. Rodríguez-Correa, Eduardo, Imelda González-Pérez, Pedro Isauro Clavel-Pérez, Yolanda Contreras-Vargas, y Karla Carvajal. 2020. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutrition and Diabetes*. 10:24

### **XIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS**

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>c</sub>. Concentración citoplasmática de calcio

AEC. Acoplamiento excitación contracción  
AV. Nodo auriculo-ventricular  
CA. *Coartación aortica*  
CT/CA. *Grupo control coartado*  
CT/SHAM. *Grupo control falsamente operado*  
DMT2. diabetes mellitus tipo 2  
DVI. *Disfunción ventricular izquierda*  
ECG. Electrocardiograma  
ECV. Enfermedades cardiovasculares  
ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición  
FC. *Frecuencia cardiaca*  
HA. *Hipertensión arterial*  
HVI. *Hipertrofia ventricular izquierda*  
HW/TL. *Peso del corazón/longitud de la tibia*  
IC. *Insuficiencia cardiaca*  
IMC. Índice de masa corporal  
Índice cintura-cadera, 25  
NCX. Intercambiador de sodio/calcio  
OB. Obesidad  
OB/CA. *Grupo obeso coartado*  
OB/SHAM. *Grupo obeso falsamente operado*  
OMS. Organización Mundial de la Salud  
PA. Presión arterial  
PAD. *Presión arterial diastólica*  
PAS. *Presión arterial sistólica*  
RAAS. *Sistema renina angiotensina aldosterona*  
RyR2. Receptores de rianodina  
SA. *Nodo Sinoauricular*  
SERCA2a. ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico  
SHR. *Ratas espontáneamente hipertensas*  
SM. *Síndrome metabólico*  
SNS. *Sistema nervioso simpático*  
SR. Retículo sarcoplásmico  
TnC. troponina C  
TnI. Troponina I  
TnT. *Troponina T*

#### **XIV. ANEXOS**

## XV. PUBLICACIONES

### 15.1. Capítulo de libro

Durante la estancia en la maestría se escribió un capítulo del libro el cual esta publicado

#### Chapter 9 Cellular and Molecular Mechanisms Contributing to Cardiac Hypertrophy in Obesity and Obesity-Related Hypertension



Norma L. Gómez-Viquez, Patrick Mailloux-Salinas,  
Tzindilú Molina-Muñoz, Rodrigo Guevara, Guadalupe Bravo,  
and Karla Carvajal

**Abstract** Obesity, defined as a harmful accumulation of body fat, increases the risk of cardiac hypertrophy, which leads to heart failure (HF). Obesity often coexists with hypertension, a condition that aggravates cardiac hypertrophy and accelerates the progression of HF. The cellular and molecular mechanisms involved in cardiac hypertrophy during obesity, and those that explain synergic effect of obesity and hypertension on cardiac hypertrophy are still an issue of investigation. So far, evidence suggests that obesity promotes cellular events related to insulin resistance, neurohormonal over-activation, oxidative stress, chronic inflammation and perturbation of cellular signaling, which are some of the processes involved in the onset of cardiac hypertrophy and hypertension, and indeed the exacerbation of these events appears to explain, in part, the worsening of cardiac hypertrophy when obesity is accompanied by hypertension. In this chapter, we analyze data that may help to clarify the participation of the complex interconnecting mechanisms that are evoked by obesity and hypertension, when allied together to induce cardiac hypertrophy. Better understanding of these mechanisms will allow us to have an improved management of obesity and obesity-related hypertension, as well as to achieve more effective prophylactic therapies and opportune diagnosis of these clinical conditions.

**Keywords** Cardiac hypertrophy · Hypertension · Obesity · Signaling pathways

N. L. Gómez-Viquez (✉) · P. Mailloux-Salinas · T. Molina-Muñoz · R. Guevara · G. Bravo  
Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto  
Politécnico Nacional, Mexico City, Mexico  
e-mail: letyviquez@hotmail.com

K. Carvajal  
Laboratorio de Nutrición Experimental, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexico

R. Guevara  
Maestría en Ciencias Biológicas, Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad  
Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico

© Springer Nature Switzerland AG 2020  
P. S. Tappia et al. (eds.), *Biochemistry of Cardiovascular Dysfunction in Obesity*,  
Advances in Biochemistry in Health and Disease 20,  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-47336-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-47336-5_9)

161

## 15.2. Constancias

Durante la maestría en el VI Encuentro Internacional sobre Biotecnología en la UATx, y este se obtuvo el primer lugar en la presentación modalidad cartel.



### VI Encuentro Internacional sobre Biotecnología en la UATx

1- 4 de Diciembre de 2019, Tlaxcala, México.

Otorga la presente

#### **CONSTANCIA**

A:

Guevara Ramírez, Rodrigo Emilio., Mayorga, M. Carvajal, K. Rodríguez, J. Gómez, N.L.

Por obtener el primer lugar en la modalidad cartel por la presentación del trabajo

EFFECTOS DE LA OBESIDAD Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SOBRE LAS MODIFICACIONES  
POSTRADUCCIONALES QUE REGULAN LA FUNCIÓN DE CaMKII EN CORAZÓN  
del VI Encuentro Internacional sobre Biotecnología en la UATx  
celebrado en la Universidad Autónoma de Tlaxcala, México los días 1-4 de diciembre de 2019.

Dr. Gerardo Díaz Godínez  
Líder de cuerpo académico  
de Biotecnología

Dra. Ma. del Carmen Sánchez Hernández  
Presidente del VI Encuentro Internacional  
sobre Biotecnología

Dr. Rubén Díaz Godínez  
Jefe del laboratorio  
de Biotecnología





## VI Encuentro Internacional sobre Biotecnología en la UAT

1-4 de Diciembre de 2019, Tlaxcala, México.

Otorga la presente

### CONSTANCIA

A:  
Guevara Ramírez, Rodrigo Emilio., Mayorga, M. Carvajal, K. Rodríguez, J.  
Gómez, N.L.

Por la presentación en cartel del trabajo

**EFFECTOS DE LA OBESIDAD Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SOBRE LAS MODIFICACIONES  
POSTRADUCCIONALES QUE REGULAN LA FUNCIÓN DE CaMKII EN CORAZÓN**

En el VI Encuentro Internacional sobre Biotecnología en la UATx  
celebrado en la Universidad Autónoma de Tlaxcala, México los días 1-4 de diciembre de 2019.

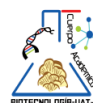
Dr. Gerardo Díaz Godínez  
Líder de cuerpo académico  
de Biotecnología



Dra. Ma. del Carmen Sánchez Hernández  
Presidente del VI Encuentro Internacional  
sobre Biotecnología



Dr. Rubén Díaz Godínez  
Jefe del laboratorio  
de Biotecnología



### **EFFECTOS DE LA OBESIDAD Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SOBRE LAS MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES QUE REGULAN LA FUNCIÓN DE CaMKII EN CORAZÓN**

Guevara Ramírez, Rodrigo Emilio<sup>1,2</sup>, Mayorga, M<sup>1</sup>, Carvajal, K<sup>3</sup>, Rodríguez, J<sup>1</sup>, Gómez, N.L.<sup>2</sup>.  
Maestría en Ciencias Biológicas-Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México<sup>1</sup>, Centro de Investigación y  
Estudios Avanzados Dpto. De farmacobiología sede sur, Ciudad de México, México<sup>2</sup>. Instituto Nacional de Pediatría  
Laboratorio Nutrición Experimental, Ciudad de México, México<sup>3</sup>

[letyviquez@hotmail.com](mailto:letyviquez@hotmail.com)

Palabras clave: CaMKII, Hipertrofia cardiaca,