

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES**

CENTRO DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA Y FARMACOLOGÍA

MAESTRÍA EN CIENCIAS
ÁREA TOXICOLOGÍA

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL FLUIDO
CELÓMICO DE LA LOMBRIZ DE TIERRA *EISENIA FOETIDA*”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS CON
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA

PRESENTA

Q.F.B. ARACELI MARÍA MALDONADO GODINA

TUTOR

DR. MARTÍN GERARDO RODRÍGUEZ

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORAL

DR. LUIS CASTILLO HERNÁNDEZ

DR. DANIEL GODÍNEZ HERNÁNDEZ

AGUASCALIENTES, AGS.

JUNIO 2011

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



Centro de Ciencias Básicas

**Q.F.B. ARACELI MARÍA MALDONADO GODINA
ALUMNO (A) DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS EN EL
ÁREA DE TOXICOLOGÍA
P R E S E N T E .**

Estimado (a) alumno (a) Maldonado:

Por medio de este conducto me permito comunicar a Usted que habiendo recibido los votos aprobatorios de los revisores de su trabajo de tesis y/o caso práctico titulado: **"Caracterización de los efectos cardiovasculares del fluido celómico de la lombriz de tierra *Elisenia foetida*"**, hago de su conocimiento que puede imprimir dicho documento y continuar con los trámites para la presentación de su examen de grado.

Sin otro particular me permito saludarle muy afectuosamente.

A T E N T A M E N T E
Aguascalientes, Ags., 26 de mayo de 2011
"SE LUMEN PROFERRE"
LA DECANO


M. en C. MARTHA CRISTINA GONZÁLEZ DÍAZ



c.c.p.- Archivo
MCGD,mjda



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

M. en C. Martha Cristina González Díaz
Decana del Centro de Ciencias Básicas
Presente

Por este medio le comunico que he revisado la versión final del escrito de tesis "Caracterización de los efectos cardiovasculares del fluido celómico de la lombriz de tierra *Eisonia foetida*", presentada por la alumna Q.F.B. Araceli María Maldonado Godina como requisito para obtener el grado de Maestra en Ciencias en el Área de Toxicología. A mi juicio, este documento contiene ya todas las correcciones solicitadas por un servidor al hacer la revisión del mismo. Por lo anterior, considero que se puede proceder ya a su impresión definitiva y a la programación del examen de grado.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"
Aguascalientes, Ags., 13 de Mayo del 2011

Dr. Martin Gerardo Rodríguez
Tutor del Trabajo de Tesis
Sinodal Designado para el Examen de Grado





M. en C. Martha Cristina González Díaz
Decano del Centro de Ciencias Básicas
Presente.

Por este medio le comunico que he revisado la versión final del escrito de tesis "**Caracterización de los efectos cardiovasculares del fluido celómico de la lombriz de tierra *Eisenia foetida***", presentada por la alumna **Q.F.B. Araceli María Maldonado Godina** como requisito para obtener el grado de Maestra en Ciencias en el Área de Toxicología. A mi juicio, este documento contiene ya todas las correcciones solicitadas por un servidor al hacer la revisión del mismo. Por lo anterior, considero que se puede proceder ya a su impresión definitiva y a la programación del examen de grado.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"
Aguascalientes, Ags., 13 de Mayo del 2011

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Luis Castillo Hernández', written over a faint circular stamp.

Dr. Luis Castillo Hernández
Miembro del Comité Tutorial
Sinodal Designado para el Examen de Grado






M. en C. Martha Cristina González Díaz
Decano del Centro de Ciencias Básicas
Presente.

Por este medio le comunico que he revisado la versión final del escrito de tesis "**Caracterización de los efectos cardiovasculares del fluido celómico de la lombriz de tierra *Eisenia foetida***", presentada por la alumna Q.F.B. **Araceli María Maldonado Godina** como requisito para obtener el grado de Maestra en Ciencias en el Área de Toxicología. A mi juicio, este documento contiene ya todas las correcciones solicitadas por un servidor al hacer la revisión del mismo. Por lo anterior, considero que se puede proceder ya a su impresión definitiva y a la programación del examen de grado.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"
Aguascalientes, Ags., 13 de Mayo del 2011



Dr. Daniel Godínez Hernández
Miembro del Comité Tutorial
Sinodal Designado para el Examen de Grado

AGRADECIMIENTOS

La presente Tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas a las cuales quiero expresar mi agradecimiento:

A mi tutor de Tesis, el **Dr. Martín Gerardo Rodríguez** por haber confiado en mí y brindarme la oportunidad de trabajar en su proyecto de investigación, aprendiendo día a día de su capacidad y experiencia científica. Gracias por su paciencia, compromiso, orientación, disponibilidad y ánimo fundamentales para concretar este trabajo.

Al **Dr. Luis Castillo Hernández**, por sus valiosas sugerencias y acertados aportes durante el desarrollo de este trabajo.

Al **Dr. Daniel Godínez Hernández** por su disponibilidad y paciencia para revisarme el trabajo.

A **Olivia Campos Richarte**, por su permanente ayuda en la manipulación de los animales, por sus consejos en las técnicas que se realizaron, por la calidez que me mostró desde la llegada al laboratorio, por su generosidad, por su paciencia y finalmente por su amistad durante estos casi tres años.

Gracias también a mis queridos **compañeros de la maestría**, que me apoyaron y me permitieron entrar en su vida durante estos años conviviendo dentro y fuera de las clases.

A la **Universidad Autónoma de Aguascalientes** por haberme permitido enriquecer mis conocimientos y crecer académicamente.

A **CONACyT** por haberme otorgado la beca, con la cual se hizo posible financiar los estudios de maestría.

DEDICATORIA

A mis **padres**, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presenta sin dudar ni un solo momento en mi capacidad.
Los amo y los llevo en mi corazón.

A **Diana, Chio, Toño**, por estar conmigo y apoyarme siempre en cada etapa, los quiero.

A **Iván**, por tu paciencia en los momentos difíciles, por estar a mi lado y animarme a seguir adelante en mis proyectos.

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL FLUIDO
CELÓMICO DE LA LOMBRIZ DE TIERRA *EISENIA FOETIDA*”**

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial y el infarto al miocardio, afectan tanto a hombres como mujeres, constituyendo una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. A pesar de que en la actualidad se cuenta con una gran cantidad de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, éstas siguen siendo un problema de salud pública importante por lo que resulta valioso descubrir nuevos principios activos naturales que contribuyan a reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares. Varias culturas incluidas la china e hindú, han empleado a la lombriz de tierra con fines terapéuticos sobre todo como antihipertensivo, antipirético, antiasmático, antitumoral, antibiótico, etc. Aunque se han aislado moléculas con actividad biológica procedentes de la lombriz de tierra, no se ha encontrado cuáles tienen relación con el efecto antihipertensivo. Al existir poca información que valide el efecto antihipertensivo de la lombriz de tierra, el propósito de este trabajo es el de investigar el efecto que tiene el fluido celómico sobre el sistema cardiovascular de las ratas íntegras. La metodología a seguir fue la utilización de 3 lombrices de tierra las cuales fueron estimuladas para la obtención del líquido celómico, los tratamientos consistieron en aplicar la secreción en fresco y el liofilizado de fluido celómico a series experimentales de 6 ratas Wistar macho a las dosis de 0.2, 0.8, 9 y 20 mg/Kg, evaluando los efectos sobre la presión arterial de las ratas íntegras anestesiadas, la tensión en anillos de aorta y finalmente, valorando las alteraciones en los registros electrocardiográficos.

Los resultados obtenidos al aplicar el tratamiento con fluido celómico fresco y liofilizado en los registros de presión arterial a las cuatro dosis administradas mostraron en el curso temporal un incremento, seguido de una disminución significativa, y una recuperación de presión arterial comparados con los registros basales. Finalmente, se presentó un declive de la presión arterial significativa sin recuperación posible. El efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre anillos de aorta tuvo un efecto vasoconstrictor, siendo estadísticamente significativo a concentraciones de 5 y 12 µg/ml en el tratamiento fresco. Por último, los cambios registrados en los electrocardiogramas de las ratas con la secreción fresca y

liofilizada de la lombriz de tierra *Eisenia foetida*, fue un aumento en la duración del ciclo cardíaco (intervalo R-R) siendo estadísticamente significativo a las cuatro dosis aplicadas. La amplitud de R con el tratamiento en fresco a dosis bajas no muestra alteraciones pero sí a las dosis de 9 y 20 mg/Kg (estadísticamente significativo), en cambio con el tratamiento liofilizado el aumento en la amplitud de R es estadísticamente significativo a las cuatro dosis. También, el fluido celómico fresco y liofilizado aumentó la anchura del complejo QRS, estadísticamente significativo a las cuatro dosis aplicadas. En último lugar, el efecto que induce la secreción de la lombriz de tierra sobre la frecuencia cardíaca para ambos tratamientos fue una disminución de la misma, estadísticamente significativa en todas las dosis aplicadas.

Se concluye, que el fluido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida* es capaz de disminuir la presión arterial independientemente de la dosis que administre, aumenta la tensión de los vasos sanguíneos de manera dependiente de la dosis, provoca alteraciones en la conducción eléctrica a nivel del haz de His y del sistema de Purkinje situado en los ventrículos; además, resulta ser tóxico produciendo una muerte rápida al administrarse vía intravenosa.

ÍNDICE DE CONTENIDO

TEMA	PÁGINA
Introducción.	1
I. Marco Teórico.	
1. Lombriz de tierra.	
1.1. Generalidades de la lombriz de tierra.	2
1.2. Anatomía y fisiología de la lombriz de tierra.	3
1.3. Efectos cardiovasculares del fluido celómico de la lombriz de tierra.	5
1.4. Toxicidad del fluido celómico de la lombriz de tierra.	5
2. Sistema cardiovascular.	6
2.1. Corazón.	
2.1.1. Anatomía del corazón.	9
2.1.2. Histología del corazón.	12
2.1.3. Fisiología del corazón.	
2.1.3.1. Mecanismo de la contracción del músculo cardíaco.	20
2.1.3.2. Actividad eléctrica de las células cardíacas.	22
2.1.3.3. Ciclo cardíaco.	26
2.1.3.3.1. Cambios de presión y volumen.	27
2.1.3.3.2. Ruidos cardíacos.	30
2.1.3.3.3. Electrocardiograma.	31
2.1.3.3.3.1. Factores que alteran los componentes del electrocardiograma.	36
2.2. Vasos sanguíneos.	
2.2.1. Estructura de los vasos sanguíneos.	43

2.2.2. Músculo liso.	46
2.2.2.1. Contracción del músculo liso.	47
2.2.2.2. Potenciales de membrana en la células del músculo liso.	52
2.2.3. Control del tono vascular.	54
2.2.3.1. Influencias locales.	55
2.2.3.2. Influencias neurales.	57
2.2.3.3. Influencias hormonales.	58
2.3. Presión arterial.	59
2.3.1. Regulación de la presión arterial.	61
2.3.1.1. Regulación a corto plazo de la presión arterial.	61
2.3.1.2. Otros reflejos y respuestas cardiovasculares.	65
2.3.1.3. Regulación a largo plazo de la presión arterial.	67
II. JUSTIFICACIÓN.	69
III. HIPÓTESIS.	69
IV. OBJETIVOS.	70
V. MATERIALES Y MÉTODO.	
5.1. Obtención y preparación del fluido celómico.	71
5.2. Evaluación del efecto del fluido celómico:	
5.2.1. Presión arterial.	72
5.2.2. Anillos de aorta.	73
5.2.3. Electrocardiograma del corazón.	74
5.2.4. Análisis estadístico.	75
VI. RESULTADOS.	
6.1. Efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre los cambios producidos en la PA en el animal completo.	76

6.2. Efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre los anillos de aorta de ratas .	82
6.3. Efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre el electrocardiograma de ratas íntegras.	84
VII. DISCUSIÓN.	100
VIII. CONCLUSIONES.	107
IX. PERSPECTIVAS.	108
ABREVIATURAS.	109
GLOSARIO.	111
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la lombriz de tierra.	4
Figura 2. Sistema circulatorio: compuesto por corazón, arterias y venas.	7
Figura 3. Compartimientos en que se distribuyen los líquidos corporales con los volúmenes promedios para un ser humano de 70 Kg.	8
Figura 4. Estructura anatómica del corazón.	12
Figura 5. El sistema de conducción del corazón coordina el ciclo cardíaco generando impulsos rítmicos que permiten la contracción ordenada de las aurículas y los ventrículos.	16
Figura 6. Tejido muscular cardíaco.	17
Figura 7. Organización de la fibra muscular del corazón.	18
Figura 8. Representación esquemática de los componentes básicos de los filamentos gruesos de miosina y los filamentos finos de actina.	19
Figura 9. Componentes del filamento de actina y el complejo troponina (Tn).	20
Figura 10. Acoplamiento excitación-contracción y acortamiento del sarcómero.	21

Figura 11. Cambios en el potencial transmembrana registrados en una fibra cardíaca de respuesta rápida (izquierda) y de respuesta lenta (derecha) en tejido cardíaco aislado sumergido en una solución de electrolitos. Los números indican las diversas fases de potenciales de acción. PRE, periodo refractario efectivo; PRR, periodo refractario relativo.	24
Figura 12. Ciclo cardíaco: consta de un período de relajación, denominado diástole, durante el cual el corazón se llena de sangre, seguido de un período de contracción, llamado sístole.	29
Figura 13. Componentes del electrocardiograma.	33
Figura 14. Derivaciones electrocardiográficas.	36
Figura 15. Arritmias supraventriculares.	38
Figura 16. Arritmias ventriculares.	40
Figura 17. Estructura de los vasos sanguíneos.	45
Figura 18. Estructura del músculo esquelético, liso y cardíaco.	49
Figura 19. Acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso. MLCK: cinasa de la cadena ligera de miosina.	50
Figura 20. Mecanismos generales de activación del músculo liso vascular. VOC: canal de calcio operado por voltaje, ROC: canal de calcio operado por receptor, R: receptor específico agonista, G: proteína de unión GTP, PIP ₂ : fosfatidil inositol bifosfato, IP ₃ : trifosfato de inositol, DAG:diacilglicerol.	51
Figura 21. Control barorreceptor de la presión arterial, ejemplo de un incremento de la presión arterial.	63

Figura 22. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.	68
Figura 23. Obtención de la secreción de la lombriz de tierra, en el panel (a) lombrices lavadas, han vaciado el tubo digestivo, en el panel (b) lombriz de tierra estimulada con impulsos eléctricos para la obtención del líquido celómico (coloración amarilla).	72
Figura 24. Medición de la presión arterial de la rata la cual se realiza a través del catéter que va de la arteria carótida al transductor de presión.	73
Figura 25. Cámara para órgano aislado, el cual contiene un fragmento de aorta aislada (2-3 mm) que ha sido aislada, sujeta a un gancho en el fondo de la cámara y en la parte superior a un transductor de tensión.	74
Figura 26. Se muestran fotografías de rata Wistar macho (a) con los cátodos en la mano derecha y mano izquierda, al igual que la pata derecha, (b) cátodos unidos al transductor de señales y éste a su vez, a una computadora para hacer el registro del electrocardiograma.	75
Figura 27. Trazos representativos del registro temporal de la presión arterial de las ratas a diferentes dosis de FCF.	78
Figura 28. Efecto del FCF de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> sobre la presión arterial de ratas a diferentes dosis (ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$).	79
Figura 29. Trazos representativos del registro temporal de la presión arterial de las ratas a diferentes dosis del FCL.	80

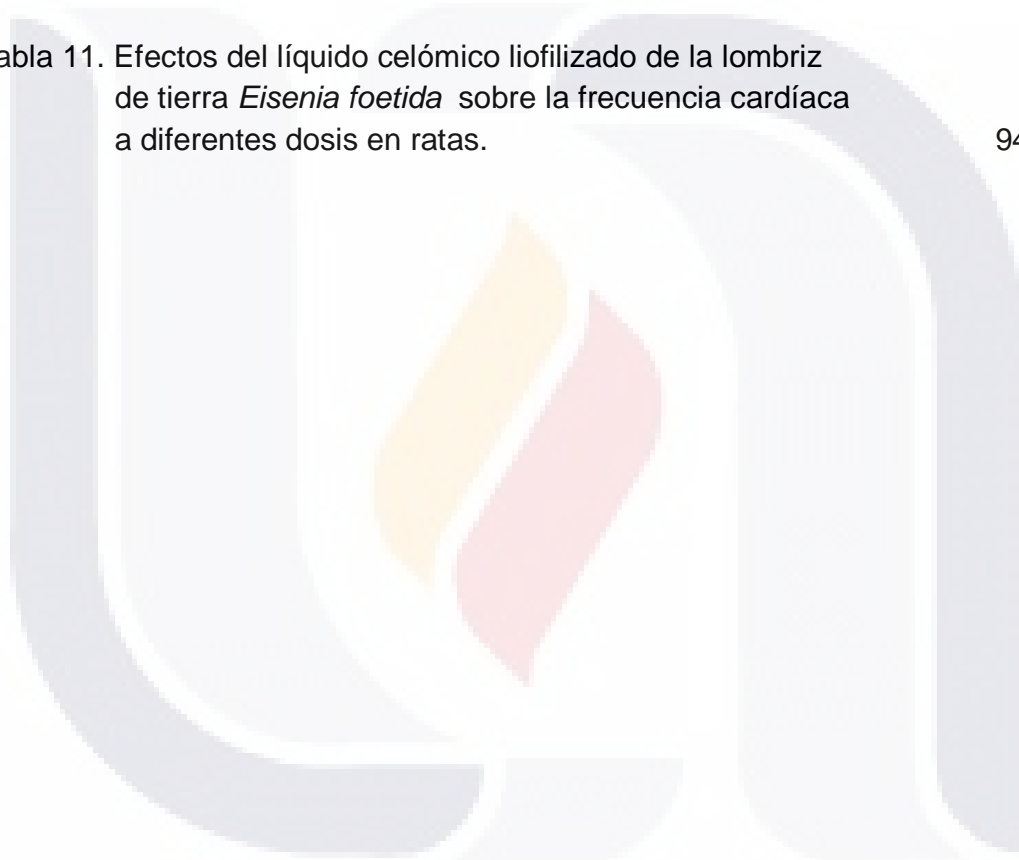
Figura 30. Efecto del FCL de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> sobre la presión arterial de ratas Wistar macho a diferentes dosis (ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05).	81
Figura 31. Registro representativo del efecto del FCF y FCL de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> sobre anillos de aorta de ratas varias concentraciones (ANOVA prueba de Dunnett, p<0.05).	83
Figura 32. Efecto del FCF y FCL de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> sobre anillos de aorta de ratas a diferentes concentraciones (ANOVA prueba de Dunnett, P<0.05).	83
Figura 33. Electrocardiogramas representativos del efecto del FCF de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a diferentes dosis en ratas.	88
Figura 34. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a diferentes dosis sobre el tiempo que transcurre de una onda R a otra onda R (intervalo R-R) en el electrocardiograma, ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05.	89
Figura 35. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a diferentes dosis sobre la amplitud de la onda R en el electrocardiograma (ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05).	90
Figura 36. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a diferentes dosis sobre la duración del complejo QRS en el electrocardiograma (ancho del complejo QRS), ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05.	91
Figura 37. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a varias dosis sobre la frecuencia cardíaca (ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05).	92

Figura 38. Electrocardiogramas representativos del efecto del FCL de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a diferentes dosis en ratas.	95
Figura 39. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a diferentes dosis sobre el tiempo que transcurre de una onda R a otra onda R (intervalo R-R) en el electrocardiograma, ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$.	96
Figura 40. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a diferentes dosis sobre la amplitud de la onda R en el electrocardiograma (ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$).	97
Figura 41. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a una distintas dosis sobre la duración del complejo QRS en el electrocardiograma (ancho del complejo QRS), ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$.	98
Figura 42. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>E. foetida</i> a varias dosis sobre la frecuencia cardíaca (ANOVA prueba de Dunnett, $P < 0.05$).	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efectos en la presión arterial producidos por el líquido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas.	77
Tabla 2. Efectos en la presión arterial producidos por el líquido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas.	77
Tabla 3. Efectos del líquido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> sobre la tensión de los anillos de aorta de las ratas a diferentes concentraciones.	82
Tabla 4. Cambios en el intervalo R-R en el electrocardiograma por el fluido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas.	85
Tabla 5. Cambios en la amplitud de la onda R en el electrocardiograma por el fluido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas	86
Tabla 6. Cambios en la duración del complejo QRS en el electrocardiograma por el fluido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas.	86
Tabla 7. Efectos del líquido celómico fresco de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> sobre la frecuencia cardíaca a diferentes dosis en ratas.	87
Tabla 8. Cambios en el intervalo R-R en el electrocardiograma por el fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas.	93

<p>Tabla 9. Cambios en la amplitud de la onda R en el electrocardiograma por el fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas.</p>	<p>93</p>
<p>Tabla 10. Cambios en la duración del complejo QRS en el electrocardiograma por el fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> a diferentes dosis en ratas.</p>	<p>94</p>
<p>Tabla 11. Efectos del líquido celómico liofilizado de la lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i> sobre la frecuencia cardíaca a diferentes dosis en ratas.</p>	<p>94</p>



INTRODUCCIÓN

Las lombrices son animales invertebrados del tipo anélidos (gusanos segmentados). Hay cerca de 3000 especies diferentes de lombrices distribuidas en el mundo, siendo la más conocida la *Lumbricus terrestris* (lombriz de tierra); ésta vive exclusivamente en la tierra y se alimenta de la materia orgánica descompuesta presente en los suelos. Sin embargo, existe una especie llamada *Eisenia foetida*, conocida como lombriz roja californiana, es la que mejor se adapta al cautiverio y se utiliza en la crianza (*Sharma et al., 2005*).

Aunque el uso más conocido de la lombriz de tierra es la producción de abono orgánico (*Karsten y Drake, 1997*), también se ha empleado con fines terapéuticos desde la antigüedad, sobre todo por la cultura china e hindú (*Paoletti et al., 2003*). Estos conocimientos a base de utilizar animales, partes de ellos o sus productos, constituye hoy en día lo que se conoce como zooterapia (*Mahawar y Jaroli, 2008*) y de acuerdo a la medicina tradicional china, la lombriz de tierra tiene efectos antipiréticos, antihipertensivos, antiasmáticos, destoxicantes, etc. (*Balamurugan et al., 2008*).

Las enfermedades cardiovasculares, como el infarto al miocardio y la hipertensión arterial, afectan tanto a hombres como mujeres, por lo que constituyen una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. No hay muchos estudios acerca de los efectos cardiovasculares que causa el líquido celómico de la lombriz de tierra, pero sí es muy utilizado en la medicina tradicional, como ya se mencionó en el párrafo anterior. Sin embargo, hay un estudio que ha demostrado que la administración del polvo de la lombriz de tierra causa efectos hipotensores (*Ishi y Hisashi, 1992*), por lo que es necesario elucidar cuáles son los factores cardiovasculares que causan este efecto.

I. MARCO TEÓRICO

1. LOMBRIZ DE TIERRA

1.1. GENERALIDADES DE LA LOMBRIZ DE TIERRA

Desde la antigüedad, las plantas y los animales al igual que sus partes y productos, han constituido parte del registro de sustancias utilizadas como medicamentos para curar y prevenir enfermedades en diversas culturas, este fenómeno es marcado por una amplia distribución geográfica y orígenes históricos muy profundos. Por ejemplo, fuentes históricas del antiguo Egipto, de civilizaciones como la asiria y la babilónica, la antigua China e India, mencionan el uso de sustancias derivadas de animales como: la leche del ganado, la miel y cera de abejas, la concha de tortuga, la sangre de lagartija, los órganos de buey, el hígado de la golondrina, las extremidades de murciélago, la piel de cabra, los excrementos de las aves, el aceite de pescado y las glándulas del ciervo almizclero como curativas (*Lev, 2006*).

La Organización Mundial de la Salud estima que más del 80 % de las personas en el mundo confían en la medicina basada en plantas y animales. En las sociedades modernas, la zooterapia constituye una importante alternativa que se practica en el mundo, esto se observa en la medicina tradicional China que ha registrado más de 1500 especies de origen animal para uso médico y de los 252 químicos esenciales que han sido seleccionados por la OMS, el 11.1% proviene de plantas y el 8.7% de animales. Además, de los 150 medicamentos prescritos actualmente en Estados Unidos, 27 tienen origen animal; en la India, aproximadamente del 15-20 % de la medicina ayurvédica está basada en sustancias derivadas de animales. Asimismo, en la ciudad de Bahía, situada en el norte de Brasil, se han reconocido 180 medicinas de origen animal, mientras que en Pakistán, 31 sustancias son derivadas de partes y productos de animales. Todo este tipo de conocimiento regresa nuevamente a nuestros días, quizás porque hay desilusión con la medicina alopática, ya que los medicamentos provocan muchos efectos secundarios y no hay cura para todas las enfermedades. Sin embargo, los estudios sobre los efectos terapéuticos al usar a los animales y sus partes se han dejado de lado, cuando se comparan con los de las plantas. Así pues, hay una necesidad urgente de hacer estos estudios en el ámbito de la etnozooloía (*Mahawar y Jaroli, 2008*).

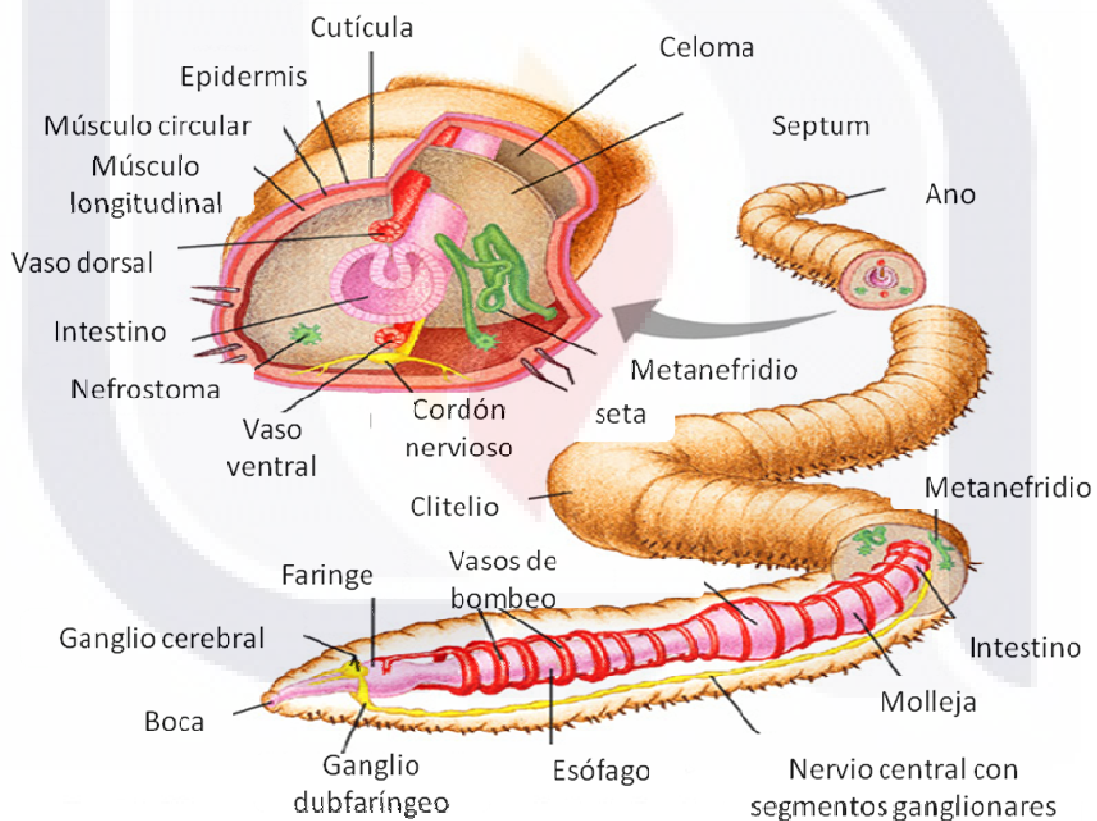
Uno de los animales que se han utilizado en la medicina tradicional en muchos pueblos indígenas, particularmente en la India, China, Corea y Vietnam, es la lombriz de tierra. Estudios previos han demostrado que las lombrices de tierra tienen un denso contenido nutricional (Paoletti et al., 2003) y tienen propiedades antipiréticas, antiespasmódicas, destoxicantes, diuréticas, antihipertensivas, antialérgicas, antiasmáticas, antioxidantes, antimicrobianas, anticancerígenas, anti-inflamatorias y contra las úlceras (Balamurugan et al., 2008). De acuerdo a la literatura, se sabe que los anélidos contienen muchos péptidos bioactivos que se encuentran principalmente en el tejido nervioso de los mamíferos, como la β -endorfina, la sustancia P, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la colecistocinina, la neurotensina, vasopresina, oxitocina, FMRF amida y la endotelina-1 (Sekizawa et al., 1997; Takei et al., 2004; Rosa et al., 2006). Sin embargo, de otros péptidos no se sabe cuál es la función que desempeñan dentro de la lombriz. Por estudios publicados, se sabe que el fluido celómico de la lombriz de tierra contiene actividad citolítica, antibacterial, hemolítica, fibrinolítica, aglutinante, entre otras (Mira y Terezija, 2007; Koenig et al., 2003; Yanqin et al., 2007; Bruhn et al., 2006; Wang et al., 2007; Weidon Pan et al., 2003; Kobayashi et al., 2006; Zhao et al., 2003; Yang y Ru, 1997).

1.2. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA LOMBRIZ DE TIERRA

La lombriz está clasificada en el reino animal como anélido terrestre de la clase *oligoquetos*, vive en ambientes húmedos, se nutre de restos orgánicos vegetales y animales en descomposición, siendo un excelente recuperador. Hoy se conocen aproximadamente 8,000 especies de lombrices, pero solo 3,500 de ellas se han estudiado y clasificado, por lo que no todas las especies son aptas para la cría, ya que la mayoría requiere condiciones muy precisas y difíciles de lograr; sin embargo, existe una especie llamada *Eisenia foetida*, conocida como lombriz roja californiana, que es la mejor que se adapta al cautiverio (Reines et al., 1998).

A pesar de su sencillez, estos invertebrados tienen un buen desarrollo de su sistema nervioso, aparato circulatorio, digestivo, excretor, muscular y reproductor. El cuerpo de los anélidos se destaca por presentar una segmentación externa e interna, entonces la pared del cuerpo está constituida de afuera hacia dentro por una cutícula (lámina muy delgada, generalmente incolora), una epidermis (epitelio simple con células glandulares que producen una secreción mucosa o serosa), las

capas musculares, (una circular externa y una longitudinal interna), el peritoneo (es una capa más interna y limita exteriormente con el celoma de la lombriz) y el celoma (es una cavidad que contiene líquido celómico, se extiende a lo largo del animal y envuelve el canal alimenticio). De tal manera, que el líquido celómico o fluido celómico actúa como un sistema de transporte entre la pared del cuerpo y la del tubo digestivo, facilitando la distribución de los nutrientes, metabolitos y gases respiratorios, pudiendo almacenar temporalmente los productos de desecho para ser excretados posteriormente (Berman, 1986), ver **figura 1**. De acuerdo con experimentos realizados, se ha reportado que el líquido celómico o fluido celómico de la lombriz de tierra presenta varias actividades biológicas, tales como proteolíticas, hemolíticas, antibacteriales, de hemaglutinación y citotóxicas (Mohring et al., 1996; Hrzenjak et al., 1998; Hrzenjak et al., 1993).



Fuente electrónica: http://www.happydranch.com/articles/Red_Worms.htm

Figura 1. Estructura de la lombriz de tierra.

1.3. EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL FLUIDO CELÓMICO DE LA LOMBRIZ DE TIERRA

Son escasos los trabajos que reportan efectos cardiovasculares del fluido celómico de la lombriz de tierra, uno de ellos es el realizado por *Ishi y Hisashi* en 1992, en donde ellos refieren que existe un efecto hipotensivo de un polvo que prepararon de la lombriz de tierra (que fue patentado) y que fue aplicado a ratas hipertensas, así como a 4 personas que padecían de presión elevada. *Li y colaboradores*, en 1997, también encuentran efectos hipotensivos, antiasmáticos, antipiréticos y diuréticos significativas del extracto acuoso de *Pheretima*. Respecto a los posibles efectos del fluido celómico de la lombriz de tierra sobre los anillos de aorta, *Sekizawa* en 1996, encontró que el fluido celómico de *E. foetida* provoca contracción en los anillos aórticos, sin embargo, todavía no se han descrito los efectos que provoca el líquido celómico en el corazón hasta el momento en la literatura.

1.4. TOXICIDAD DEL FLUIDO CELÓMICO DE LA LOMBRIZ DE TIERRA

No solo es importante definir los efectos biológicos del fluido celómico extraído de la lombriz de tierra, sino también sus efectos toxicológicos. Se ha reportado que dentro del líquido celómico de la lombriz de tierra *E. foetida* existe una proteína biológicamente activa llamada lisenina que causa contracción en el músculo liso de los vasos, induce hemólisis y es citotóxico en células de mamíferos cultivadas, al igual que en el esperma de vertebrados. El fluido celómico contiene proteínas citotóxicas, pero la lisenina es la única que reconoce específicamente a la esfingomielina en la membrana plasmática de diversas células y provoca la lisis o muerte de las mismas (*Kiyokawa et al., 2004; Kobayashi et al., 2006*).

Kobayashi y colaboradores, en el 2001, diseñaron un estudio, en el cual evaluaron la toxicidad del fluido celómico y de la lisenina en una amplia variedad de animales invertebrados y vertebrados. La lisenina es una proteína aislada del fluido celómico de *Eisenia foetida* y que es capaz de unirse específicamente a esfingomielina en las membranas celulares. Los resultados que se alcanzaron en este experimento, fue que tanto la lisenina purificada como el extracto de fluido celómico crudo es más tóxico para los vertebrados que para los invertebrados. La razón probablemente se deba, a que los invertebrados tienen un bajo nivel o

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

ausencia de esfingomielina en sus tejidos corporales y en el caso de los vertebrados, la presencia de la esfingomielina al unirse a la lisenina causa una lisis de las células, provocando toxicidad en los tejidos.

2. SISTEMA CARDIOVASCULAR

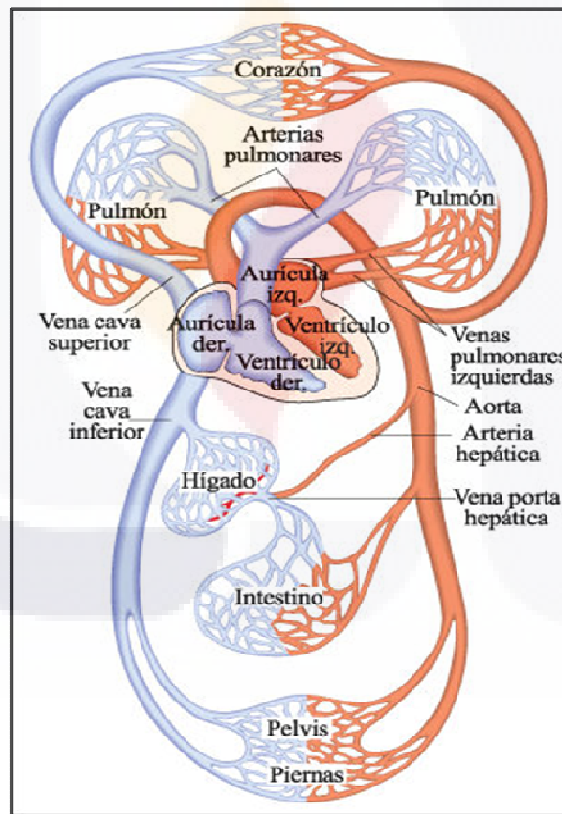
El sistema cardiovascular está constituido por el corazón, encargado de crear el impulso necesario para que la sangre se distribuya a través de los tejidos, por un sistema de conducción de la sangre formado por las arterias, venas y capilares (*Tortora y Derrickson, 2007*), ver la **figura 2**. Un fisiólogo francés del siglo XIX, Claude Bernard (1813-1878), reconoció por primera vez que todos los organismos más elevados desarrolla mecanismos para impedir que el ambiente externo trastorne las condiciones necesarias de vida dentro del organismo. Por tanto, la temperatura, la concentración de oxígeno, el pH, la composición iónica, la osmolaridad y muchas otras variables importantes de nuestro ambiente interno se mantienen bajo control. Este proceso de mantenimiento “constante” se conoce como homeostasis (*Mohman y Heller, 2007*).

Existen tres compartimentos de fluidos acuosos, que se conocen en conjunto como agua corporal total, responsables de cerca del 60% del peso corporal, ver **figura 3**. Esta agua se distribuye entre los compartimentos intracelular, intersticial e intravascular. Debe tenerse en cuenta, que las células contienen alrededor de dos tercios del agua corporal y se comunican con el líquido intersticial a través de su membrana plasmática. Sólo una pequeña cantidad del líquido exterior de las células, el volumen plasmático, circula dentro del sistema cardiovascular. La sangre está compuesta de plasma y un volumen aproximadamente igual constituido por elementos celulares. El líquido plasmático circulante se comunica con el líquido intersticial a través de las paredes de los pequeños vasos capilares dentro de los órganos (*Mohman y Heller, 2007*).

Mientras la sangre pasa a través de los vasos capilares, los solutos se intercambian entre el plasma y el líquido intersticial por medio del proceso de difusión. El resultado neto de la difusión transcapilar es que el líquido tiende a aceptar la composición de la sangre que entra. Por ejemplo, la concentración del ion potasio en el intersticio de un músculo esquelético es más elevada que la del plasma que entra al músculo. De esta manera se elimina el potasio del líquido

intersticial, la concentración del ion potasio intersticial disminuye hasta que ya no haya movimiento neto del potasio dentro de los vasos capilares (Mohman y Heller, 2007).

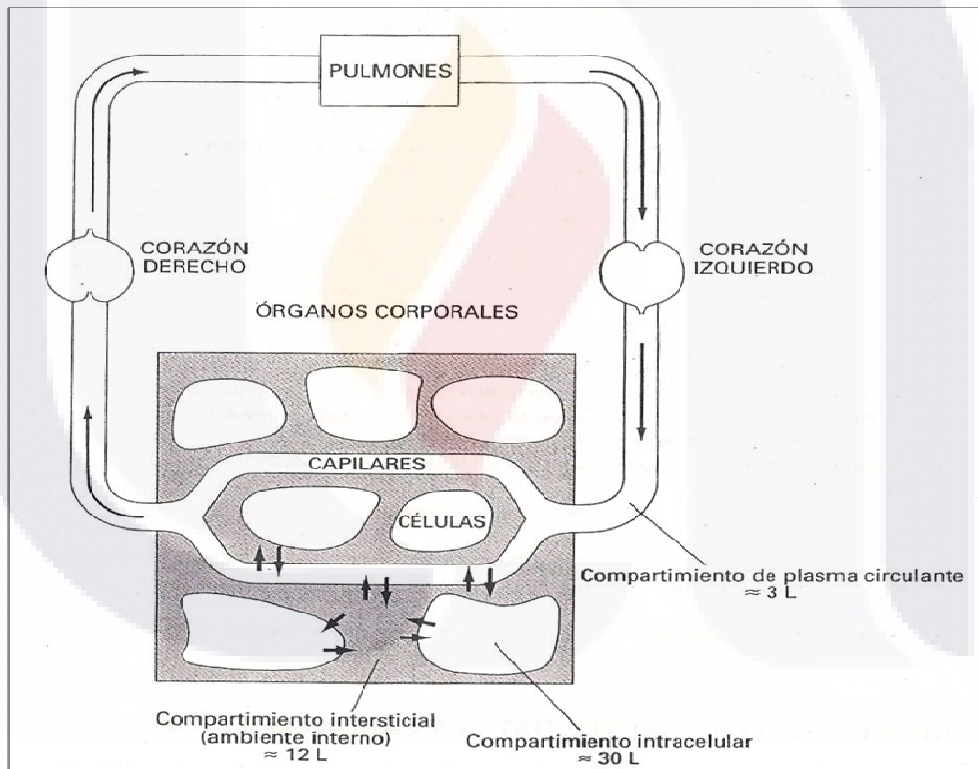
Para mantener la homeostasis intersticial se requiere que una cantidad adecuada de sangre fluya de manera continua a través de los millones de vasos capilares del cuerpo. En un individuo en reposo, esto constituye el gasto cardíaco, el cual es de alrededor de 5 L/min, definido éste como el volumen de sangre que bombea el corazón por minuto. Mientras la gente continúa con su vida diaria, los índices metabólicos, y por tanto, los requerimientos de flujo sanguíneo en los diferentes órganos y regiones del cuerpo, cambian de un momento a otro. De este modo, en el sistema cardiovascular se ajusta de manera continua la magnitud del gasto cardíaco y la distribución del gasto a las diferentes partes del cuerpo (Mohman y Heller, 2007).



Fuente electrónica: <http://ecociencia.fateback.com/articulos/circulacion.htm>

Figura 2. Sistema circulatorio: compuesto por corazón, arterias y venas.

Una de las claves más importantes para comprender la operación del sistema cardiovascular, es comprender la relación entre los factores físicos que determinan el índice de flujo de líquido a través de un conducto. Por lo que, el flujo sólo ocurre cuando existe una diferencia de presión, entonces, la presión arterial es una variable cardiovascular importante y que debe regularse con mucha precisión. Hay que considerar, que para determinar una diferencia de presión, el radio del conducto tiene una influencia muy grande en el paso del flujo. Por tanto, es lógico que los flujos sanguíneos de cualquier órgano se regulen primero a través de cambios en el radio de los vasos dentro de los órganos. Se considera que la longitud de los vasos y la viscosidad de la sangre, son factores que influyen en la resistencia vascular, pero no son variables que sea posible manipular con facilidad para controlar cada momento del flujo sanguíneo.



Fuente: Mohman y Heller, 2007.

Figura 3. Compartimientos en que se distribuyen los líquidos corporales con los volúmenes promedios para un ser humano de 70 Kg.

Puede concluirse, que la sangre fluye a través de los vasos de un órgano, porque existe una diferencia de presión entre la sangre en las arterias que abastecen al órgano y las venas que la drenan. La tarea principal de la bomba cardiaca es conservar la presión dentro de las arterias más elevada que dentro de las venas. Por lo común, la presión promedio en las arterias sistémicas está cerca de 100 mmHg y en las venas sistémicas muy próxima a 0 mmHg. La diferencia de presión es idéntica a través de todos los órganos sistémicos, el gasto cardiaco se distribuye entre los diferentes sistemas orgánicos con base en sus resistencias individuales al flujo sanguíneo. Debido a que la sangre fluye a lo largo de la vía de menor resistencia, los órganos con relativa poca resistencia reciben mayor flujo (*Mohman y Heller, 2007*).

2.1. CORAZÓN

2.1.1. ANATOMÍA DEL CORAZÓN

Ubicación: El corazón es un órgano muscular hueco situado en el mediastino anterior. Su situación en el tórax es oblicua hacia abajo, hacia adelante y hacia la izquierda; está en íntima relación, por su cara posterior, con el esófago, el cual se adosa a la cara posterior de la aurícula izquierda y con el bronquio izquierdo. Su cara inferior descansa sobre el músculo diafragma, por debajo del cual se encuentra la cámara gástrica. Las caras laterales se encuentran en íntima relación con la pleura pulmonar. Hacia adelante, sólo una pequeña porción del corazón se pone en relación con la cara anterior del tórax; corresponde al ventrículo izquierdo y al sitio de la punta del corazón o ápex (*Espino, 1972*).

Estructura: El corazón se divide en cuatro cavidades, dos superiores conocidas como aurículas y dos inferiores llamadas ventrículos. Las estructuras que separan a las cavidades del corazón se denominan tabiques, estos tabiques son el interauricular (separa aurícula derecha de la aurícula izquierda), tabique interventricular (separa ventrículo derecho del ventrículo izquierdo) y las aurículas se encuentran separadas de los ventrículos por las válvulas aurículo-ventriculares. Estas estructuras están situadas en torno a los orificios auriculoventriculares, entre orificios del ventrículo y las arterias pulmonar y aórtica, llamadas válvulas cardíacas, cuya función es la de permitir el flujo sanguíneo y evitar que exista un reflujo del mismo (*Lockhart et al., 1997*). Las válvulas cardíacas son:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- válvula tricúspide, que separa la aurícula derecha del ventrículo derecho.
 - válvula pulmonar, que separa el ventrículo derecho de la arteria pulmonar.
 - válvula mitral o bicúspide, que separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo.
 - válvula aórtica, que separa el ventrículo izquierdo de la arteria aorta.

La aurícula y ventrículo derecho forman lo que se denomina el **corazón derecho**, que recibe la sangre que proviene de todo el cuerpo, a través de las venas cavas superior e inferior y que será enviada a la circulación pulmonar por la arteria pulmonar. Dado que la resistencia de la circulación pulmonar es menor que la sistémica, la fuerza que el ventrículo derecho debe realizar es menor, razón por la cual el grosor de su pared es considerablemente menor que la del ventrículo izquierdo. La aurícula y el ventrículo izquierdo forman el llamado **corazón izquierdo**, toman la sangre de la circulación pulmonar, que desemboca a través de las cuatro venas pulmonares a la porción superior de la aurícula izquierda, ver **figura 4**. Esta sangre está oxigenada y proviene de los pulmones, el ventrículo izquierdo la envía por la arteria aorta para distribuirla por todo el organismo (Lockhart et al., 1997).

Grandes vasos: Los grandes vasos como la aorta y arteria pulmonar tienen características propias. La arteria pulmonar posee un tamaño aproximado de 50 mm. Casi inmediatamente que se origina, se divide en dos grandes troncos: el derecho y el izquierdo, este último constituye la prolongación de esta arteria. La aorta es la arteria más grande del organismo. Primero se dirige hacia arriba, aorta ascendente; después hacia atrás cabalgando sobre el bronquio izquierdo, cayado de la aorta; y por último, hacia abajo a lo largo de la columna vertebral, aorta descendente, a la que se denomina aorta torácica, por encima del diafragma, y aorta abdominal, por debajo de éste. Las arterias coronarias son ramas de la aorta ascendente, cuyos orificios se encuentran por encima de las dos sigmoideas anteriores del orificio aórtico. El cayado de la aorta da origen también a una serie de ramas: el tronco braquiocefálico (que a corta distancia se divide en las arterias subclavia derecha y carótida derecha), la subclavia izquierda y la carótida izquierda. Por encima de las válvulas aórticas existe una dilatación: el bulbo aórtico, que contiene tres senos de Valsalva o senos aórticos, también denominados los dos anteriores senos coronarios, derechos e izquierdos. Entre el cayado y la aorta descendente existe un estrechamiento que se denomina istmo

aórtico, seguido por una especie de zona tubular de tejido fibroso (anillo fibroso), que une el ventrículo izquierdo con la aorta ascendente (*Espino, 1972*).

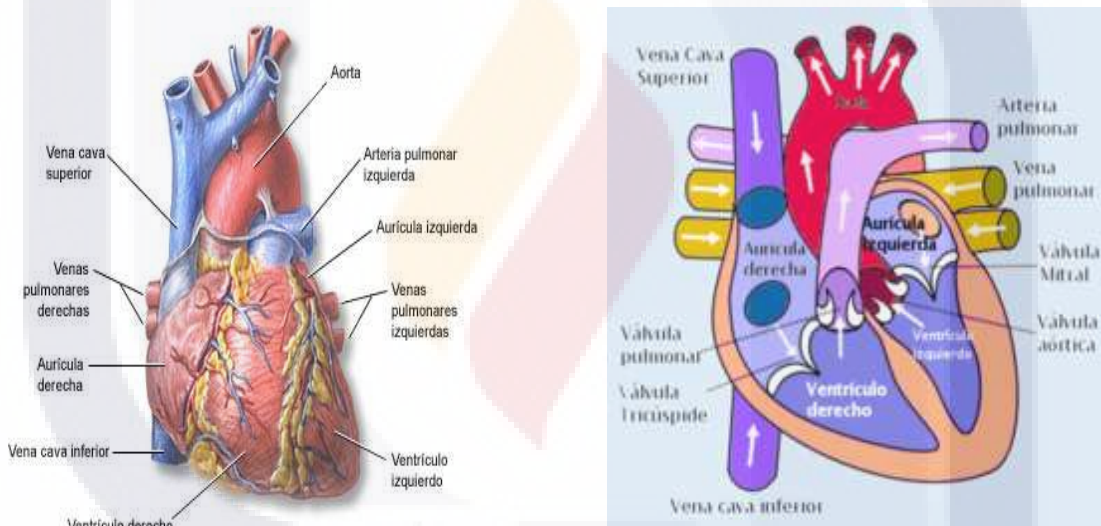
Irrigación: Existen dos arterias coronarias: la izquierda y la derecha. La izquierda irriga el ventrículo izquierdo y la mitad anterior del septum interventricular, nace del seno de Valsalva izquierdo, se dirige hacia adelante, por el lado izquierdo de la arteria pulmonar, y se divide en descendente anterior y circunfleja. La primera llega al ápex siguiendo el surco interventricular anterior y en su curso va dando numerosas ramificaciones que penetran al tabique interventricular y otras que irrigan las partes adyacentes del miocardio ventricular. La circunfleja va por el surco auriculoventricular izquierdo; da una rama que corre a lo largo del borde izquierdo del corazón y varias ramas que irrigan la pared aórtica y la aurícula izquierda, así como el resto del ventrículo izquierdo. Al rodear la cara posterior del corazón, se anastomosa con pequeñas arterias provenientes de la arteria coronaria derecha. La arteria coronaria derecha irriga el ventrículo derecho y la porción posterior del tabique interventricular. Nace del seno de Valsalva derecho y se aloja en el surco auriculoventricular derecho; da un rama preentricular, marginal derecha y una rama muy pequeña llamada arteria del seno de Keith y Flack o marcapaso (que contribuye a irrigar la cara diafragmática del ventrículo izquierdo). En el espesor del miocardio, las ramas de las arterias coronarias terminan en una red capilar, cuyos vasos se orientan en el mismo sentido de las fibras miocárdicas. Cada fascículo muscular posee una vascularización individual.

Todo el sistema venoso del corazón, que sigue aproximadamente el trayecto de las arterias coronarias, se colecta en el seno venoso coronario que desemboca en la aurícula derecha. Existen tres grupos de linfáticos: subepicárdicos, intramiocárdicos y subendocárdicos (*Espino, 1972*).

Inervación: El corazón recibe nervios simpáticos y parasimpáticos, los primeros están representados por neuronas que provienen de los cuatro o cinco primeros segmentos dorsales de la médula; los segundos, están representados por fibras del vago que se encuentran en el núcleo eferente de la médula oblongada. Los impulsos que transmiten estos nervios permiten que se pueda modificar el bombeo cardiaco por necesidades homeostáticas del cuerpo. Las porciones del corazón que están inervadas por fibras simpáticas, cuando están activos liberan norepinefrina (noradrenalina) en las células cardiacas. La norepinefrina interactúa con los receptores adrenérgicos β_1 en las células musculares cardiacas, para

umentar la frecuencia cardiaca, elevar la velocidad de conducción del potencial de acción e incrementar la fuerza de contracción. En conjunto, la activación simpática actúa para incrementar el bombeo cardíaco (Mc Clintic, 1989).

Las fibras nerviosas parasimpáticas colinérgicas inervan el nodo sinoauricular (SNA), el nodo auriculoventricular (NAV) y el músculo auricular. Cuando los nervios parasimpáticos están activos, liberan acetilcolina. La acetilcolina interactúa con los receptores muscarínicos en las células del sistema de conducción cardíaco, para reducir la frecuencia cardiaca (NSA) y disminuir la velocidad de conducción del potencial de acción del NAV. Es probable, que los nervios parasimpáticos actúen también para restar fuerza de contracción a las células musculares auriculares (no ventriculares). En conjunto, la activación parasimpática disminuye el bombeo cardíaco (Mc Clintid, 1989).



Fuente electrónica: http://www.umm.edu/esp_imagepages/1097.htm

Figura 4. Estructura anatómica del corazón.

1.1.1. HISTOLOGÍA DEL CORAZÓN

Al corazón se le consideran tres capas: el endocardio, membrana que recubre toda la superficie interna del órgano; el pericardio, especie de saco que contiene al corazón y entre estas dos capas está la tercera capa denominada miocardio.

Endocardio: El endocardio es una membrana blanquecina, translúcida, que cubre toda la superficie interna del corazón; está constituido por tres túnicas diferentes, la más interna es un verdadero endotelio. El endocardio, por su origen, corresponde a la pared vascular y sus tres túnicas se relacionan con las tres túnicas vasculares: la externa, con la adventicia; la media, con la media y la interna con la íntima. Las válvulas también tienen un endotelio que se sostiene por tejido conectivo. Las túnicas de las válvulas cardíacas normalmente no poseen vasos sanguíneos (*Llanio y Perdomo, 2003*).

Pericardio: El pericardio visceral es una delgada lámina de células adheridas al corazón, la cual se denomina epicardio. El pericardio parietal, por el contrario, dispone de una túnica serosa sostenida por un tejido fibroso fuerte que forma una especie de saco. La pleura mediastinal recubre en gran parte el saco pericárdico. Una discreta cantidad de líquido se encuentra presente normalmente en la cavidad pericárdica. Ello facilita los movimientos del corazón. La base del saco pericárdico se adhiere íntimamente al diafragma formando un área triangular que incluye un centro fibroso y parte del músculo diafragmático. Un hiato fino (el espacio de Larray) permite al pericardio estar en contacto con el peritoneo. El pericardio dispone de algunos engrosamientos a los que se denominan ligamentos y que conectan el saco con las estructuras vecinas. La parte superior del saco pericárdico se mantiene en íntimo contacto con los grandes vasos, principalmente con la vena cava superior, la aorta y la arteria pulmonar; a ese nivel el tejido fibroso del pericardio se funde gradualmente con la túnica externa de los vasos. Por el contrario, la túnica serosa del saco se continúa con el epicardio. La línea de inserción es ligeramente irregular y tiene aproximadamente 50 mm de circunferencia, comenzando en el nacimiento de la arteria pulmonar y descendiendo a unos 68 mm de la aorta. La vena cava superior tiene una sección extrapericárdica y otra intrapericárdica, la vena cava inferior solamente tiene un corto curso intratorácico de 10-15mm (*Llanio y Perdomo, 2003*).

Miocardio: El tejido muscular del corazón, miocardio, a pesar de tener un aspecto estriado, se diferencia de los músculos esqueléticos por estar compuesto no de fascículos aislados, sino de una red de fibras musculares unidas entre sí y por su núcleo central. La fibra miocárdica es particularmente rica en mitocondrias, lo cual manifiesta el alto nivel metabólico oxidativo de estas fibras (*Llanio y Perdomo, 2003*).

En las aurículas se distinguen dos capas musculares: una superficial y otra profunda. La superficial está constituida por fibras dispuestas circularmente o en sentido transversal, y la profunda, por fibras longitudinales que, iniciándose por sus extremos en los anillos fibrosos que rodean los orificios auriculoventriculares, abarcan en forma de asa a cada aurícula. Las fibras de la capa superficial abarcan a las dos aurículas; las de la capa profunda pertenecen por separado a una u otra aurícula. Alrededor de los grandes vasos venosos que desembocan en las aurículas se encuentran fuertes fibras circulares. Se ha señalado que el miocardio auricular tiene un mayor contenido acuoso y de fibras colágenas que el ventricular (*Llanio y Perdomo, 2003*).

Los ventrículos constituyen dos sacos musculares envueltos dentro de un tercero. Estudios más recientes demuestran que el miocardio está formado por numerosos músculos que pueden disociarse y que poseen irrigación sanguínea independiente. En los ventrículos pueden distinguirse tres capas musculares: una superficial delgada (capa externa), formada por fibras longitudinales que se inician en la lámina fibrosa del surco auriculoventricular derecho y se dirigen oblicuamente hacia abajo, extendiéndose también al ventrículo izquierdo y después de rodear la punta del corazón, se arrollan a manera de asa hacia el interior constituyendo la capa longitudinal interna, cuyas fibras se insertan por sus extremos superiores en los anillos fibrosos. La capa media, situada entre las capas longitudinales, externa e interna, cuyas fibras siguen una dirección más o menos circular, con la particularidad de que a diferencia de las fibras de la capa superficial no pasan de un ventrículo al otro, sino que son independientes para cada uno de ellos (*Llanio y Perdomo, 2003*).

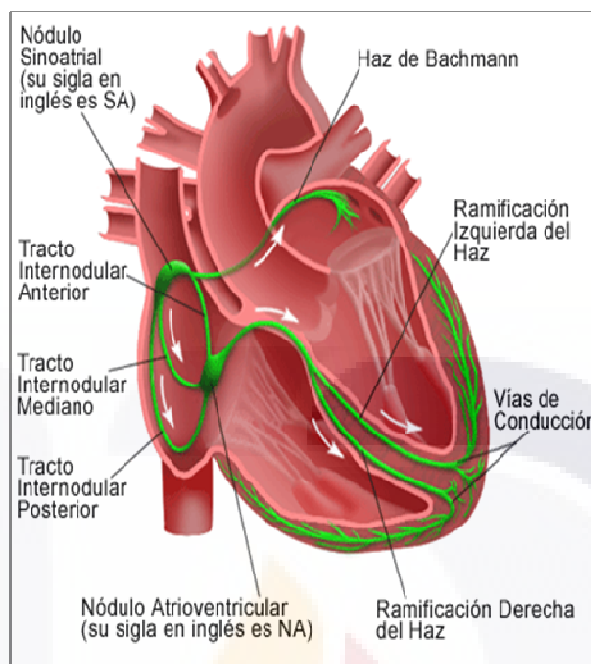
Numerosas formaciones de tejido más específico se encuentran a nivel del miocardio, las cuales poseen habilidad desarrollada en alto grado para producir estímulos periódicos y para la coordinación de la actividad de la musculatura de las distintas cámaras; esta propiedad se denomina automatismo. El sistema automático, también conocido con el nombre de sistema excitoconductor del corazón, puede dividirse en dos partes: el sistema sinoauricular y el sistema auriculoventricular (*Llanio y Perdomo, 2003*), ver **figura 5**. Los componentes más importantes de esta excitación y sistema de conducción especializado incluyen:

- el **nodo sinoauricular (NSA)**, este es un pequeño nódulo (también llamado marcapasos), situado en la pared superior de la aurícula derecha, bajo la

desembocadura de la vena cava, desde el cual se originan los impulsos rítmicos normales (inversión de la polaridad eléctrica de la membrana debido al paso de iones a través de ella),

- las **vías internodales**, conducen el impulso generado desde las aurículas (nodo sinusal) hacia el nodo auriculoventricular,
- el **nodo auriculoventricular (NAV)**, situado en la unión entre los dos ventrículos, aquí el impulso de las aurículas es retrasado antes de pasar a los ventrículos,
- el **haz auriculoventricular o fascículo de His**, que conduce el impulso de las aurículas hacia los ventrículos,
- el **sistema de Purkinje**, que propaga el impulso cardíaco a toda la masa ventricular (Fox, 2008).

Las células musculares cardíacas constituyen el 75% del volumen total del corazón, los miocitos cardíacos poseen un núcleo grande y oval situado en la parte central y se caracterizan por la presencia de uniones en los extremos altamente especializadas, que se denominan discos intercalares cuya función es permitir que el corazón actúe en forma sincronizada como un sincitio, ver **figura 6**. Los discos intercalares tienen porciones transversales, en las que abundan fascias adherentes, desmosomas, así como uniones comunicantes o “gap junctions”. Estas últimas permiten el acople eléctrico así como el paso de pequeñas moléculas (<1 kDa) e iones. La membrana de los miocitos se denomina sarcolemma y el citoplasma se llama sarcoplasma. El sarcolemma presenta invaginaciones hacia el sarcoplasma, que reciben el nombre de túbulos T o túbulos transversos. Los miocitos contienen los organelos típicos, destacándose la presencia de un sistema de retículo endoplasmático liso muy desarrollado que recibe el nombre de retículo sarcoplasmático (RS) y en su interior se acumula gran cantidad de calcio unido a proteínas llamadas calsecuestrina y calreticulina. Las estructuras formadas por el túbulo T y la cisterna que está a su lado se llaman díadas.

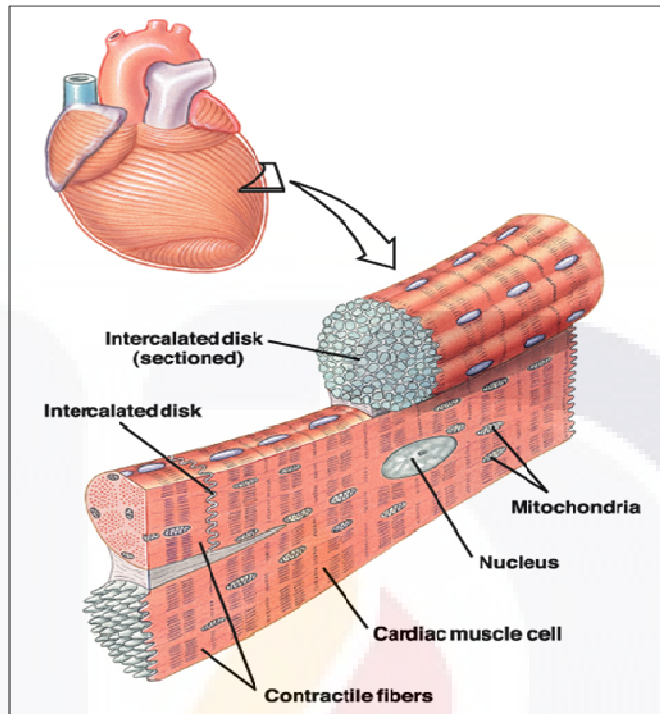


Fuente electrónica:

http://www.tanner.org/Main/HealthLibrary/Anatoma_y_Funcin_del_Sistema_Elctrico_del_Corazn_19978.aspx

Figura 5. El sistema de conducción del corazón coordina el ciclo cardíaco generando impulsos rítmicos que permiten la contracción ordenada de las aurículas y los ventrículos.

La maquinaria contráctil está representada por las *miofibrillas*, compuestas por unidades contráctiles denominadas *sarcómeras* de 2,2 μm de longitud y un ancho equivalente a la miofibrilla. Con el microscopio electrónico se puede ver una estructura electro densa denominada disco Z que separa una sarcómera de otra. Este disco se encuentra ubicado en una región poco densa llamada la *banda I* (por isotrópica) en donde solamente hay filamentos finos. Estas bandas alternan con otras denominadas *bandas A* (por anisotrópica) donde se hallan filamentos gruesos y finos, en la parte media de las bandas A, se encuentra la *banda H* de menor densidad (donde solo hay filamentos gruesos), ver **figura 7**. Estas distintas bandas sufren variaciones periódicas que se deben a la superposición de las proteínas citoesqueléticas (Mohman y Heller, 2007).



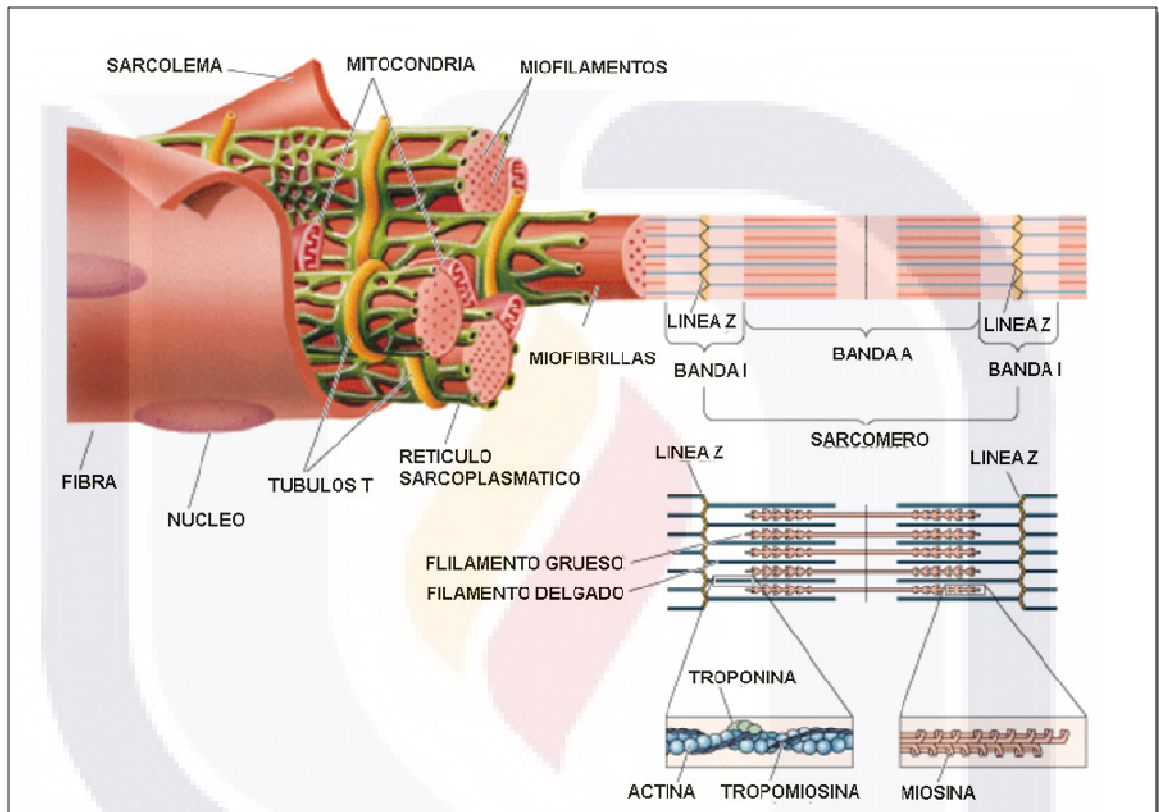
Fuente electrónica: <http://elmercaderdelasalud.blogspot.com/2010/12/tejido-muscular.html>

Figura 6. Tejido muscular cardíaco.

Un sarcómero está compuesto por diferentes tipos de filamentos:

Filamentos gruesos: la miosina constituye la principal proteína del filamento grueso. La molécula de miosina está formada por 2 cadenas polipeptídicas de 220 KD cada una (cadenas pesadas) y por 4 polipéptidos de 20 KD cada uno (cadenas livianas). Está organizada en tres dominios estructuralmente y funcionalmente distintos: cabeza, cuello y cola. En el extremo amino terminal las dos cadenas pesadas presentan una estructura globular, llamada cabeza, la que se continúa en una zona con forma de bastón, de unos 150 nm de largo, cuya porción inicial corresponde al cuello de la molécula y el resto a la cola (Ulate et al., 2006), ver **figura 8**. En el músculo estriado, cada filamento grueso es una estructura bipolar formada por la asociación antiparalela de alrededor de 300 a 400 moléculas de miosina. La región central del filamento está compuesta de un conjunto de colas dispuestas en forma traslapada y antiparalela. Los filamentos gruesos son simétricos a nivel de la región central y su polaridad se revierte a ambos lados de

esta zona. Las cabezas protuyen del filamento en un ordenamiento helicoidal a intervalos de 14 nm. En la molécula de miosina existen dos sitios que pueden experimentar cambios conformacionales: uno a nivel de la unión de la cabeza con la cola y otro a nivel del sitio en que el inicio de la cola se une al cuello de otras moléculas de miosina. Estas modificaciones se relacionan con las interacciones que establece la miosina con ATP y G-actina.



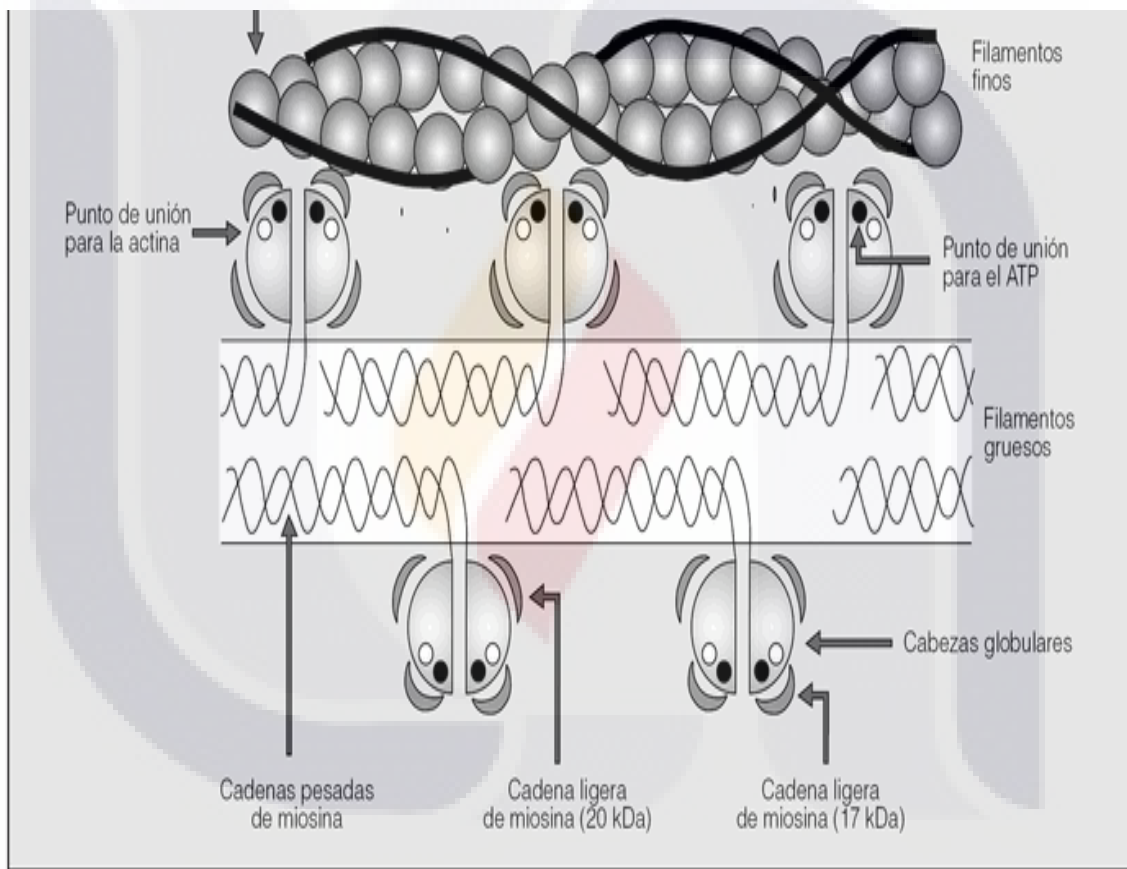
Fuente electrónica: <http://wonalixia-bittersweet.blogspot.com/2010/09/carnes-composicion-quimica-fibras.html>

Figura 7. Organización de la fibra muscular del corazón.

Filamentos delgados: están compuestos por 3 tipos de proteínas: la actina F, que forma una doble hélice a partir de la actina G; la tropomiosina que también tiene forma de hebra y se asocia a cada uno de los monómeros de la actina y la troponina, que está constituida por tres subunidades distintas: la troponina T (TnT) que se une a la molécula de tropomiosina; la troponina I (TnI) que está unida a la actina, en una posición que bloquea los centros de unión que existen en la actina

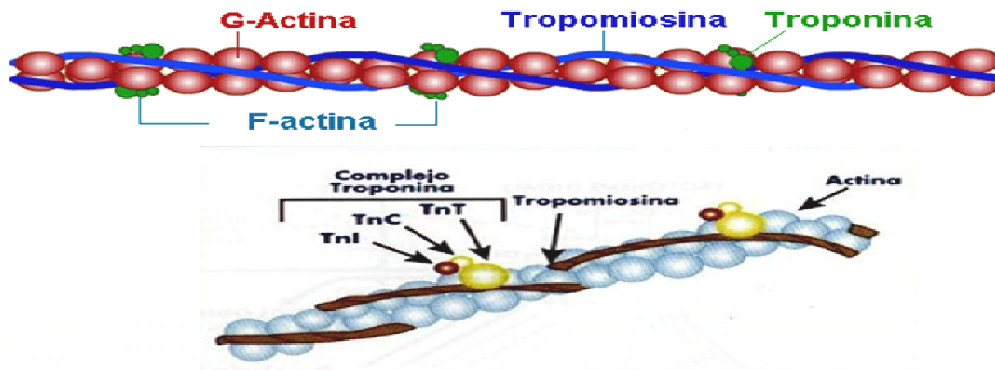
para la miosina y la troponina C (TnC), la cual tiene dos dominios: uno de ellos, sería el correspondiente a la terminal amino y el otro a la terminal carboxilo; en cada uno de los dominios existen dos centros de unión al Ca^{2+} (Ulate et al., 2006), ver **figura 9**.

Filamentos intermedios como la titina, la desmina y la vimentina. La titina es una proteína fibrosa, una de las más largas que se conoce. Actúa como un muelle manteniendo a la miosina en su posición y debido a que tiene una parte elástica, actúa como resorte recuperando la longitud de la miofibrilla después de la contracción muscular (Ulate et al., 2006).



Fuente: Perpiñá y Lloris, 2004.

Figura 8. Representación esquemática de los componentes básicos de los filamentos gruesos de miosina y los filamentos finos de actina.



Fuente electrónica: <http://tecefi2010unab.blogspot.com>

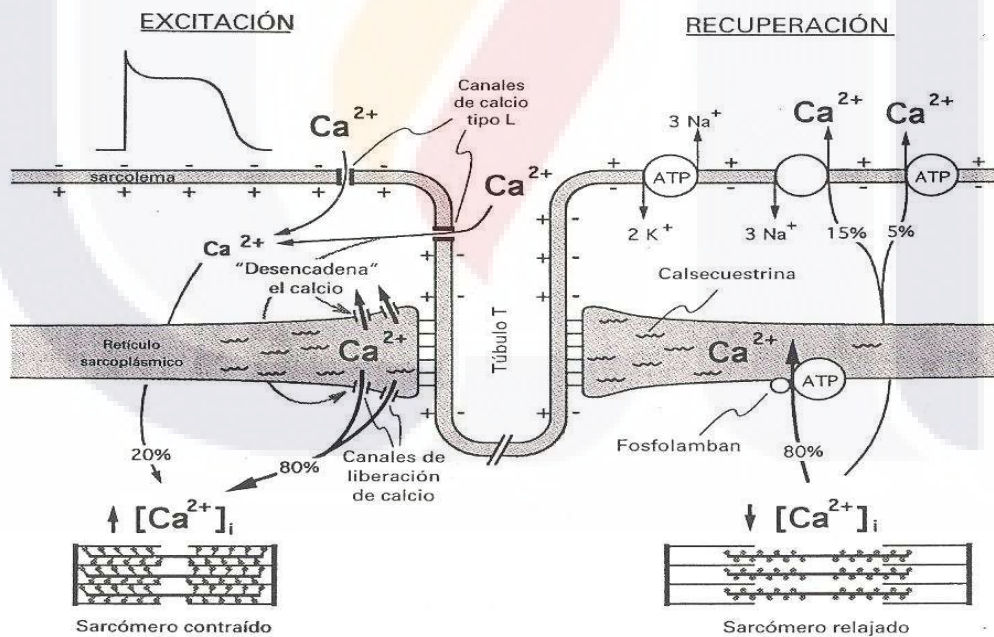
Figura 9. Componentes del filamento de actina y el complejo troponina (Tn).

1.1.2. FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN

1.1.2.1. MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN MÚSCULO CARDÍACO

La secuencia de eventos que se produce durante una contracción del músculo cardíaco (ver **figura 10**) es la siguiente: inicialmente, un potencial de acción se desplaza por el sarcolema, incluidos los túbulos T. Durante la fase de la meseta del potencial, se produce el ingreso de Ca^{2+} en los miocitos a través de los canales tipo L. Este Ca^{2+} que ingresa funciona como mensajero para producir la liberación de calcio del RS. El fenómeno se conoce como “liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} ” y ocurre a través de canales que están presentes en la membrana del RS y que se conocen con el nombre de receptores de rianodina tipo 2 (RyR2). Los RyR2 se localizan próximos a los canales de Ca^{2+} tipo L, formando unidades funcionales llamadas “couplon”, las cuales constan de aproximadamente 100 RyR2 junto con 25 canales tipo L. El Ca^{2+} que ingresa desde el exterior celular interactúa con los RyR2 y produce su apertura. Al abrirse los RyR2, el calcio que se encuentra almacenado dentro del RS sale, con lo que aumenta la concentración de Ca^{2+} en el citosol. El Ca^{2+} liberado se une a la TnC. El complejo Ca^{2+} -troponina produce el desplazamiento de la tropomiosina del surco de la actina en que estaba ubicada. Ese desplazamiento deja descubiertos los sitios de la actina a los cuales se unen las cabezas de la miosina (puentes cruzados).

La interacción entre la actina y las cabezas de miosina permite que ocurra el ciclo de los puentes cruzados y de esa manera se produzca el acortamiento, es decir, la contracción. Para que se dé este ciclo, es necesario que se hidrolice el ATP y que las cabezas de la miosina interaccionen con los sitios descubiertos de la actina. La frecuencia de los ciclos de los puentes cruzados determina la velocidad de acortamiento del músculo. Cuando cesan los potenciales de acción que recorren el sarcolema, la concentración de Ca^{2+} citosólico comienza a disminuir, provocando que la tropomiosina cubra nuevamente los sitios de la actina que interaccionan con los puentes cruzados. Al cubrirse los sitios de interacción, cesa el deslizamiento y el sarcómero recupera la longitud que tenía antes de la contracción, es decir, ocurre la relajación muscular. La concentración de Ca^{2+} citosólico disminuye por la recaptación de calcio en el RS debida a la Ca^{2+} -ATPasa presente en la membrana del RS de los miocitos, o por la salida de este catión de la célula, gracias a la Ca^{2+} -ATPasa del sarcolema y al antiportador $3Na^+/1Ca^{2+}$ también presente en el sarcolema. La actividad de la Ca^{2+} -ATPasa es regulada por una proteína llamada fosfolamban: cuando el fosfolamban está defosforilado, inhibe a esta bomba (Ulate et al., 2006).



Fuente: Mohman y Heller, 2007.

Figura 10. Acoplamiento excitación-contracción y acortamiento del sarcómero.

1.1.2.2. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS CARDÍACAS

Las células tienen una composición iónica intracelular que difiere de la extracelular. La concentración de iones potasio K^+ en el interior de la célula es unas 30 veces mayor que la concentración extracelular, mientras que el sodio Na^+ es unas 30 veces menor intracelularmente que extracelular. La membrana de las células es más permeable al potasio que al sodio, en condiciones de reposo los iones de potasio pueden salir de la célula con más facilidad que entrar los iones de sodio, en consecuencia existe una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula. Se dice que la membrana de la célula está polarizada, siendo la diferencia de potencial de -90 mV, esto quiere decir que hay más cargas negativas en el interior que el exterior (*Mohman y Heller, 2007*). La membrana celular posee diferentes canales iónicos que son selectivos para aniones y cationes, por lo que pueden ser de dos tipos:

- dependientes de voltaje, que se abren o cierran en respuesta a cambios en el potencial de membrana
- canales operados por ligando, que se abren o cierran en respuesta señales químicas que se detectan por receptores en la membrana celular

Cuando un estímulo llega a una célula, se alteran las propiedades fisicoquímicas de la membrana, aumentando la permeabilidad al sodio. Como el sodio está más concentrado en el exterior de la célula (se dice que existe un gradiente de concentración), al aumentar la permeabilidad de la membrana, el sodio entra de forma masiva en el interior de la célula. Esta afluencia de cargas positivas invierte el potencial de membrana a un voltaje de $+20$ mV (fase de excitación). Después del período de excitación, se produce un nuevo cambio en la permeabilidad de la membrana (salida del potasio), restaurándose el potencial a los niveles anteriores a la llegada del estímulo. Sigue un período estable de reposo, hasta la llegada de un nuevo estímulo, los cambios registrados en el osciloscopio desde la llegada del estímulo hasta la vuelta al estado de reposo en la célula, reciben el nombre de potencial de acción (pa) (*Mohman y Heller, 2007*).

Existen diferencias basadas en las variaciones en la conductancia iónica de cada tipo celular, que son las responsables de los cambios en el potencial de membrana. Comparando el músculo esquelético y el cardíaco, una diferencia importante es la manera en la que ambos aumentan la concentración mioplásmica de Ca^{2+} para inducir la contracción:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- cuando el músculo esquelético es estimulado por axones motores somáticos, un flujo de Na^+ hacia el interior de la célula rápidamente despolariza el miocito esquelético y desencadena la liberación de calcio desde el RS.
 - en miocitos cardíacos, sin embargo, la liberación de Ca^{2+} desde el RS, es inducido por el flujo de Ca^{2+} hacia el interior celular a través de canales de calcio voltaje-dependientes en el sarcolema. Este fenómeno se denomina liberación de calcio inducida por calcio e incrementa la concentración mioplásmica de Ca^{2+} libre, lo que produce la contracción muscular.

Al evaluar las características del potencial de acción, podemos encontrar que hay algunas variaciones en sus características físicas desde que inicia su ejecución en el NSA, hasta que llega a los ventrículos. En el corazón se han identificado dos tipo de potenciales de acción uno de ellos llamado de **respuesta rápida** debido a la activación de los canales rápidos de sodio y otro llamado de **respuesta lenta**, puesto que su activación se da por la activación de los canales lentos para el calcio. Los potenciales de acción de respuesta rápida se encuentran en las células del miocardio auricular, ventrículos, haz de His y fibras de Purkinje, los de respuesta lenta en los NSA y NAV (*Levy et al., 2006*).

Nodo sinusal: El registro osciloscópico de los potenciales de las células de este nódulo muestras dos importantes características:

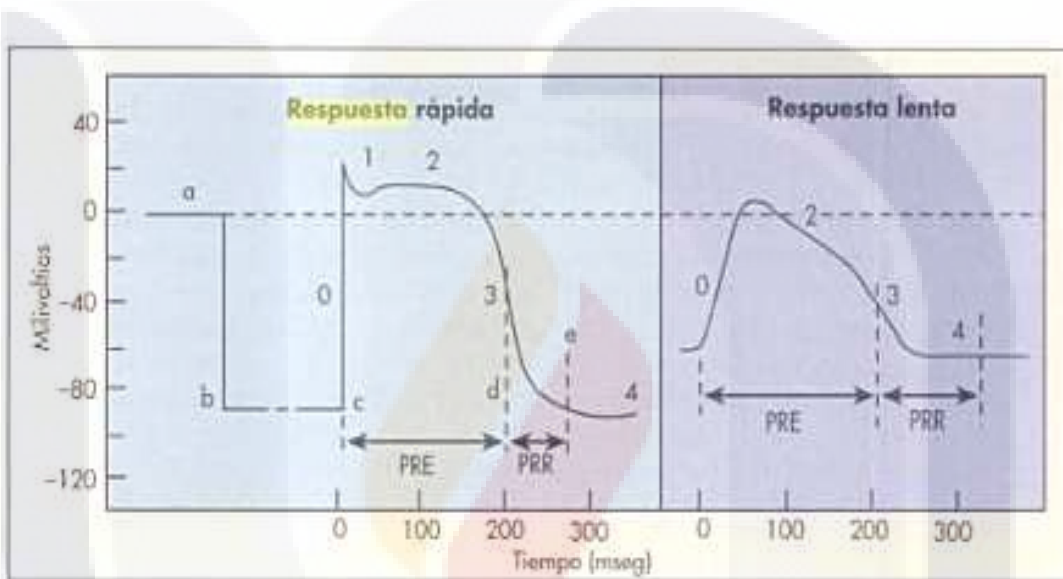
- ausencia de fase de reposo: después de la repolarización, en la fase 4, el potencial de membrana no se mantiene estable, sino que asciende lentamente, hasta que al llegar a los - 60 mV, comienza espontáneamente una nueva fase de excitación
- baja velocidad en la fase de excitación: la entrada masiva de sodio en el interior de la célula no es tan rápida como en las demás células cardiacas, sino que la fase de despolarización se instaura lentamente (el cambio de potencial tiene una velocidad de 1-2 V/seg frente a los 100-200 V/seg en otras células).

Este comportamiento explica el automatismo de las células del marcapasos. No es necesaria la llegada de un estímulo para provocar el cambio de la permeabilidad de la membrana a los iones, sino que dicha permeabilidad es primero al Na^+ y después al K^+ , mecanismo que se instaura espontánea y cíclicamente a un ritmo de 60 a 100 veces por minuto (*Mohman y Heller, 2007*).

Nodo auriculo-ventricular: Los potenciales de acción registrados en las fibras del nodo A-V son muy parecidas a las que se presentan en el nodo sinusal.

Sistema de His-Purkinje: Los potenciales de acción de las fibras de esta parte del sistema de conducción tienen tres propiedades importantes:

- la velocidad de despolarización es muy grande (entre 500 y 1000 V/seg) y por tanto la conducción es muy rápida,
- la duración del potencial de acción es muy grande.



Fuente: Levy et al., 2006.

Figura 11. Cambios en el potencial transmembrana registrados en una fibra cardíaca de respuesta rápida (izquierda) y de respuesta lenta (derecha) en tejido cardíaco aislado sumergido en una solución de electrolitos. Los números indican las diversas fases de potenciales de acción. PRE, periodo refractario efectivo; PRR, periodo refractario relativo.

Potencial de acción de respuesta rápida

En las células que presentan este potencial de acción (ver **figura 11**) se identifican cinco fases:

- Fase cero: fase de despolarización rápida, se debe a la apertura de los canales rápidos de Na^+ , lo que genera un rápido incremento de la conductancia de la membrana para el Na^+ y por ello una rápida entrada de

iones Na^+ (hacia el interior celular. Al mismo tiempo, la salida de los iones K^+ disminuye. Estos dos cambios en la conductancia modifican el potencial de membrana, alejándose del potencial de equilibrio del potasio (-96 mV, como vimos antes) y acercándose al potencial de equilibrio del sodio (+52 mV).

- Fase uno: repolarización temprana tiene lugar por la inactivación de los canales rápidos de sodio y a la activación de los canales transitorios de potasio hacia fuera y cloro hacia adentro.
- Fase dos: fase de meseta, el evento iónico principal es la corriente lenta de ingreso de calcio, que activa la liberación de calcio por el RS, evento fundamental para el acoplamiento electromecánico. Los canales de calcio se abren cuando el potencial de membrana alcanza -40mV, además hay movimiento hacia el exterior del K^+ a través de los canales lentos de potasio. La corriente debida al intercambiador sodio-calcio y la corriente generada por la bomba Na-K también juegan papeles menores durante esta etapa.
- Fase tres: fase de repolarización rápida, los canales voltaje-dependientes para el calcio se cierran, mientras que los canales de potasio permanecen abiertos, permitiendo corriente hacia fuera. Esta corriente neta positiva hacia fuera (igual a la pérdida de cargas positivas por la célula) causa la repolarización celular. Los canales de K^+ se cierran cuando el potencial de membrana recupera un valor de -80 a -85 mV.
- Fase cuatro. reposo eléctrico, extrusión activa de sodio y recuperación del potasio que salió de la célula gracias a la bomba sodio potasio (Levy *et al.*, 2006).

Durante las fases 0, 1, 2 y parte de la 3, la célula es refractaria a la iniciación de un nuevo PA, es incapaz de despolarizarse; este es el denominado **período refractario efectivo (PRE)**. Durante este período, la célula no puede iniciar un nuevo PA porque los canales están inactivos. Este es un mecanismo de protección, que limita la frecuencia de los potenciales de acción que puede generar el corazón. Esto permite al corazón tener el tiempo necesario para llenarse y expulsar la sangre; además, el largo periodo refractario también evita que el corazón realice contracciones sostenidas, de tipo tetánico, como ocurre en el músculo esquelético. Al final del período refractario efectivo, hay un **período refractario relativo (PRR)**, en el cual es necesaria una despolarización por encima del umbral para desencadenar un pa. En este caso, como no todos los

canales para el sodio están en conformación de reposo, los pa generados durante el período refractario relativo tienen una pendiente menor y una amplitud menor. Cuando todos los canales para el sodio están en conformación de reposo, la célula deviene completamente activable y puede generar un pa normal (Levy *et al.*, 2006).

Potenciales de acción de respuesta lenta

Las células del NSA se encuentran en actividad eléctrica continua por lo que el término potencial de reposo es muy relativo. En el potencial de respuesta lenta (ver **figura 11**), la fase cero posee ascenso lento (ingreso de calcio), estos canales de calcio dependientes de voltaje se abren cuando el pa alcanza -40 mV. Esta despolarización es mucho más lenta que la que tiene lugar en los miocitos cardíacos, porque la corriente de calcio es mucho más lenta que la corriente de sodio. No hay fase uno y la dos es la final de la fase cero. La fase tres es repolarización rápida (salida de potasio), simultáneamente, los canales para el calcio se cierran progresivamente y esta etapa finaliza cuando la célula alcanza -65 mV, ya que cuando la célula se repolariza, los canales de potasio comienzan a cerrarse. Durante la fase cuatro periodo de despolarización espontánea (automatismo) que conduce a la generación de un nuevo pa. En esta fase, se produce en forma secuencial: descenso de la corriente de K⁺, debido al cierre de los canales de potasio; apertura de los canales marcapasos; pequeño aumento del Ca²⁺ debido a la apertura de los canales para el calcio (que se abren brevemente a -50 mV) que va aumentando progresivamente, hasta que se alcanza un umbral y se inicia la fase 0 (Levy *et al.*, 2006).

1.1.2.3. CICLO CARDÍACO

El ciclo cardíaco se caracteriza por una serie completa de eventos durante la actividad cardíaca:

- la generación de variaciones eléctricas registrables a medida que la onda de despolarización se propaga a través del corazón (ver electrocardiograma),
- los cambios de presión y volumen dentro del corazón y
- el origen de ruidos por la acción valvular.

Debido a que la actividad eléctrica precede a todos los demás eventos en el ciclo, generalmente el comienzo de un ciclo se considera como la iniciación de una onda de despolarización por parte del NSA (*Mc Clintid, 1989*).

1.1.2.3.1. CAMBIOS DE PRESIÓN Y DE VOLUMEN

Ocurren cambios de presión dentro de las aurículas, los ventrículos y las arterias que salen de los ventrículos (aorta y arteria pulmonar), pero son de mayor importancia los que ocurren en los ventrículos (lado izquierdo) al contraerse y al relajarse, en la **figura 12** se muestran dichos cambios correlacionándolos con el ECG y con los ruidos cardíacos.

La contracción auricular comienza inmediatamente después de la onda P del ECG, la presión auricular derecha se eleva 3 mmHg de presión diastólica a una presión sistólica de 7 mmHg; mientras que la presión auricular izquierda se eleva de una presión diastólica de 3 mmHg a una sistólica de aproximadamente 10 mmHg. La fuerza impartida a la sangre por la contracción auricular es de importancia mínima para el llenado ventricular, ya que la mayor parte del llenado de los ventrículos ocurre cuando éstos se relajan y crean una disminución de la presión que “atrae” sangre hacia la cámara en expansión; el llenado continúa durante la diástasis y termina con la contracción auricular. Las aurículas se convierten entonces en cámaras de recepción y almacenamiento de la sangre, que retorna de los pulmones y de todo el cuerpo. Durante la contracción auricular, las válvulas tricúspide y mitral están abiertas porque la presión ventricular es más baja que la de las aurículas; la sangre fluye de la aurícula al ventrículo (*Mc Clintid, 1989*).

A la excitación auricular le siguen el segmento QRS del ECG y la excitación ventricular, los ventrículos se contraen. La presión ventricular comienza a elevarse con la llegada de los iones calcio a las proteínas contráctiles y el comienzo de la interacción entre la actina y la miosina, hasta alcanzar una presión superior a la de las aurículas; en este punto, las válvulas tricúspide y mitral se cierran firmemente (primer ruido cardíaco, S₁). No hay salida de sangre de los ventrículos, ya que éstos no han generado suficiente presión para abrir las válvulas arteriales, cerradas desde el ciclo precedente. Los ventrículos entran así a un **período de contracción isométrica** (*Zipes et al., 2006*). El ventrículo derecho tiene que

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

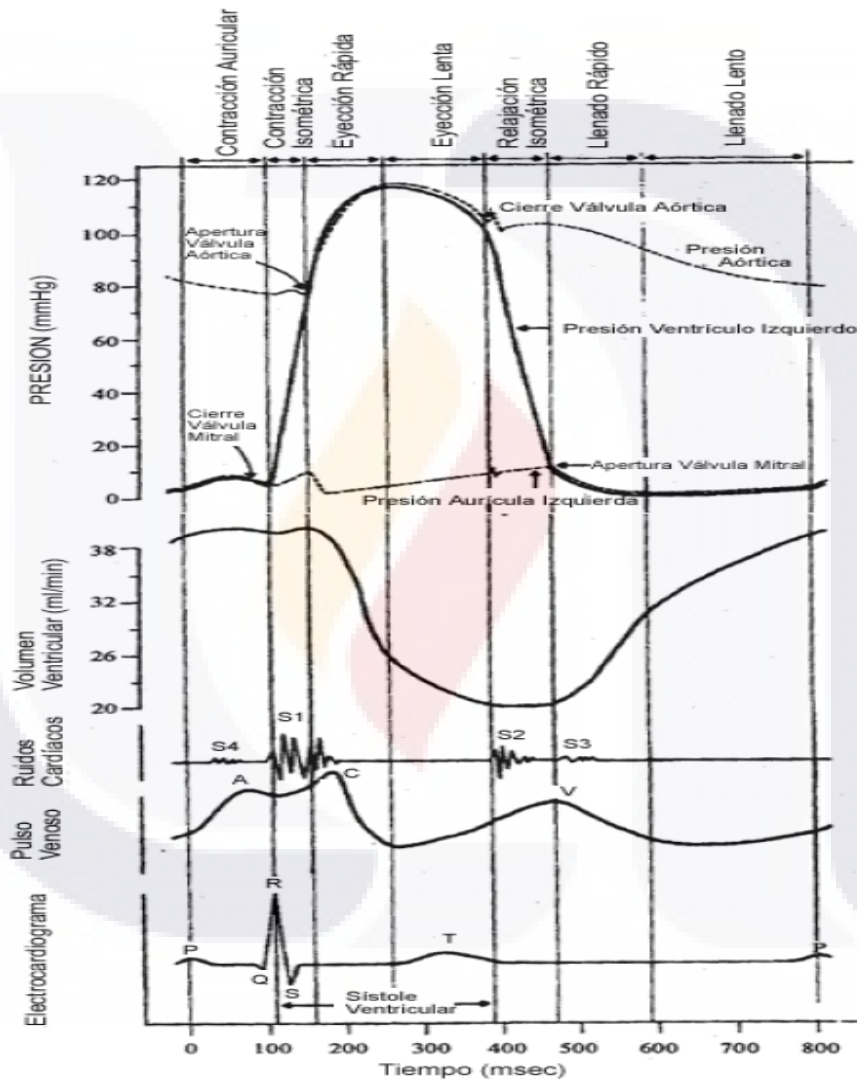
alcanzar una presión de aproximadamente 18 mmHg, para abrir la válvula pulmonar; el ventrículo izquierdo tiene que crear una presión aproximada de 80 mmHg para abrir la válvula aórtica (Mc Clintid, 1989).

La pared de mayor espesor del ventrículo izquierdo le confiere al ventrículo la capacidad de generar una presión mayor. En el momento que la presión ventricular excede a la presión arterial, las válvulas de las arterias se abren y la sangre es expulsada rápidamente de los ventrículos. El ventrículo derecho y el izquierdo crean las presiones sistólicas máximas de 30 y 130 mmHg, respectivamente (Mc Clintid, 1989). Se le imparte un impulso a la sangre que origina una expulsión continua, pero a una velocidad más baja, aún cuando los ventrículos están comenzando a relajarse y la presión en su interior está cayendo. Lo que ocurre es que, a medida que la concentración citosólica de iones de calcio empieza a descender por la captación de calcio en el RS bajo la influencia de fosfolamban activado, un número creciente de fibras musculares pasa a un estado de relajación y desciende la velocidad de expulsión de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Durante esta fase disminuye enseguida el flujo sanguíneo por el retroceso aórtico, la presión intra-aórtica excede la presión decreciente del ventrículo izquierdo (segundo ruido cardíaco, S₂) (Zipes et al., 2006).

En la curva de la presión arterial se ve una incisura (muesca) cuando la sangre rebota en la válvula cerrada y establece una onda secundaria de choque en la arteria, con lo que la presión se eleva. Los ventrículos se convierten nuevamente en cámaras cerradas, sin movimiento de sangre hacia ellos; se entra en un **período de relajación isométrica**. La presión intraventricular sigue cayendo hasta que cae por debajo de la presión auricular, en ese momento, las válvulas tricúspide y mitral abren y comienza el llenado ventricular (Zipes et al., 2006).

A medida que la presión ventricular izquierda disminuye por debajo de la de la aurícula ipsilateral, justo después de que se abra la válvula mitral, tiene lugar la fase de llenado rápido o precoz que explica la mayor parte del llenado ventricular. La relajación diastólica activa del ventrículo puede contribuir, asimismo, al llenado precoz. Este llenado rápido podría motivar el tercer tono cardíaco o fisiológico (S₃), sobre todo en los estados circulatorios hiperkinéticos. Conforme se igualan las presiones en la aurícula y el ventrículo, el llenado del ventrículo izquierdo se detiene virtualmente (diástasis), ver **figura 12**. Para que se llene de nuevo es

necesario que aumente el gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo, lo que se logra con la sístole auricular (o impulso de la aurícula izquierda) que cobra especial importancia cuando se exige un gasto cardíaco alto, por ejemplo durante el ejercicio, o cuando el ventrículo izquierdo no se relaja normalmente, por ejemplo en la hipertrofia de esta cavidad (Mc Clintid, 1989).



Fuente: Guyton y Hall, 1997.

Figura 12. Ciclo cardíaco: consta de un período de relajación, denominado diástole, durante el cual el corazón se llena de sangre, seguido de un período de contracción, llamado sístole.

Observe que el movimiento de la sangre y la acción valvular son secundarios a los cambios de presión. Normalmente, el volumen de los ventrículos durante la diástasis es de 100 a 150 ml por cámara. En condiciones de reposo, la contracción ventricular expulsa aproximadamente dos tercios de la sangre contenida. Esto deja una reserva de sangre en el ventrículo que puede expulsarse con una contracción más enérgica. Esta capacidad para aumentar la cantidad de sangre por latido es un factor importante para cambiar el gasto cardiaco y hacer frente a las demandas variantes del organismo (*Mc Clintid, 1989*).

1.1.2.3.2. RUIDOS CARDIACOS

Cuando el corazón está funcionando normalmente, se pueden oír con el estetoscopio dos ruidos distintos. El primer ruido cardiaco ocurre al comienzo de la contracción ventricular, es más bien apagado y de baja frecuencia (30 a 45 Hz).

Tres factores contribuyen a su producción:

- la vibración de las válvulas aurículo-ventriculares durante y después del cierre,
- la turbulencia en la corriente de sangre al ser expulsada a través de los orificios arteriales,
- las vibraciones en el músculo de los ventrículos al contraerse.

El segundo ruido cardíaco ocurre cuando la presión ventricular comienza a caer desde los valores máximos. Es de duración más corta que el primer ruido y tiene un tono más alto (50 a 70 Hz), el cierre de las válvulas arteriales produce este ruido, con amplificación se pueden detectar un tercer y cuarto ruidos cardíacos. El tercer ruido cardíaco ocurre durante la contracción auricular o después de ella, y se le atribuye a la tensión de las paredes ventriculares debido al paso de sangre de la aurícula al ventrículo. El cuarto ruido cardiaco puede escucharse durante la contracción auricular, y se le atribuye a la contracción muscular de estas cámaras.

La intensidad de los ruidos depende de la fuerza con la que late el corazón, aumentando con la actividad más intensa. Puede ocurrir una separación de los ruidos, particularmente del segundo, debido a que las válvulas no cierran

sincrónicamente. Los soplos aparecen cuando las válvulas no cierran por completo y hay regurgitación de la sangre. Los soplos funcionales no representan una amenaza para el organismo porque ocurre sólo durante el ejercicio severo y desaparecen con el tiempo. Los soplos en reposo son causa de preocupación ya que generalmente reflejan la presencia o el resultado de un proceso anormal en el organismo. La estenosis (estrechamiento) de un orificio o arteria puede producir también modificaciones de los ruidos. Por esta razón, los ruidos cardíacos tienen valor diagnóstico para el médico (*Mc Clintid, 1989*).

1.1.2.3.3. ELECTROCARDIOGRAMA

El estudio del electrocardiograma (ECG) ha incrementado extraordinariamente los conocimientos de los procesos de excitación del corazón. Un par de electrodos de superficie colocados directamente sobre el corazón, registrarán un patrón repetido de variaciones de potencial. Al propagarse los potenciales de acción de las aurículas a los ventrículos, el voltaje que se mide entre estos dos electrodos variará de forma tal, que proporciona una imagen de la actividad eléctrica del corazón. Cada ciclo cardíaco produce tres ondas del ECG, la onda P, un complejo QRS y una onda T. Estas ondas representan variaciones del potencial entre dos regiones de la superficie del corazón, producidas por los efectos compuestos de los potenciales de acción de numerosas células miocárdicas (*Fox, 2008*).

Cuando está despolarizada la mitad de la masa de las aurículas, esta deflexión hacia arriba alcanza un valor máximo, porque la diferencia de potencial entre la porción despolarizada y las regiones no estimuladas de las aurículas se encuentran en un máximo. Cuando está despolarizada la totalidad de la masa de las aurículas, el registro del ECG regresa a la línea basal porque todas las regiones de las aurículas tienen la misma polaridad, la propagación de la despolarización auricular crea la onda P. La propagación de la despolarización a los ventrículos, está representada por el complejo QRS y finalmente, la repolarización de los ventrículos produce la onda T. Así, el electrocardiograma está formado por ondas de despolarización y repolarización (*Fox, 2008*), ver **figura 13**.

Onda P

La onda P es consecuencia de los gradientes de voltaje creados por la despolarización secuencial de las células auriculares. La secuencia de despolarización auricular y el tiempo necesario para despolarizar todas las células de ambas aurículas quedan reflejados en la forma y duración de la onda P. Los impulsos que se originan en el NSA despolarizan la aurícula derecha antes que la izquierda, por este motivo, la dirección vectorial de despolarización auricular es de derecha a izquierda, de arriba abajo y de delante atrás. Esto da lugar a una onda P característica vertical o positiva en las derivaciones I, II, V₅ y V₆ invertida en la derivación VR (Runge y Ohma, 2006).

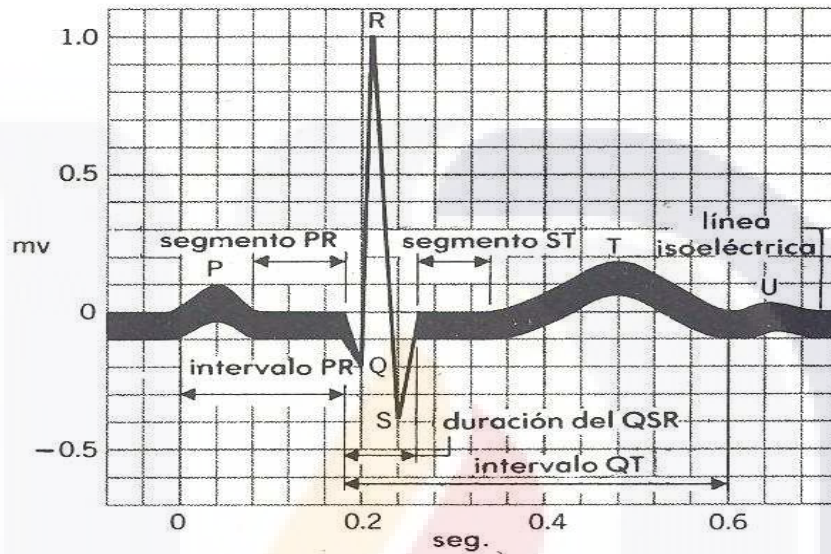
Complejo QRS

El complejo QRS refleja la despolarización ventricular, normalmente, la despolarización de ambos ventrículos tiene lugar de modo simultáneo, del endocardio al epicardio y de la punta a la base. Puesto que el ventrículo izquierdo es tres veces mayor que el derecho, su despolarización eclipsa y en buena medida oculta la despolarización ventricular derecha. Habitualmente, el complejo QRS es positivo en las derivaciones I, V₅ y V₆ y es negativo o está invertido en las derivaciones aVR y V₁ (Runge y Ohma, 2006).

Onda T

La onda T aparece como consecuencia de la repolarización secuencial de las células ventriculares. No obstante, por lo general la onda T es positiva en las derivaciones con un complejo QRS positivo (DI, V₅ y V₆) y está invertida (es negativa) en las derivaciones con un complejo QRS invertido (aVR y V₁). Las direcciones vectoriales del complejo QRS y la onda T son parecidas porque la secuencia de repolarización está invertida en relación con la secuencia de despolarización. Esto sucede porque la duración de los potenciales de acción epicárdicos es menor que la de los potenciales de acción del miocardio medio y del subendocardio. Por tanto, las células del epicardio son las primeras en repolarizarse, aunque son las últimas en despolarizarse. La menor duración del potencial de acción epicárdico se atribuye a dos factores principales: las corrientes

iónicas repolarizantes son ligeramente diferentes en el epicardio y las células de los sistemas de conducción especializados tienen unos potenciales de acción más prolongados que las fibras ventriculares y suelen prolongar los potenciales de acción de las células endocárdicas (*Runge y Ohma, 2006*).



FASES DEL ELECTROCARDIOGRAMA

DENOMINACION	TIEMPO APROXIMADO (SEG)	CAUSAS O EVENTOS QUE OCURREN
Onda P	0.1	Excitación de las aurículas
Intervalo PQRS	0.12-0.2	La onda viaja por el nodo A-V, el fascículo y las fibras de Purkinje
Complejo QRS	0.08	Excitación de los ventrículos
Onda T	0.1	Repolarización de los ventrículos
Intervalo QT	0.35	Tiempo requerido para la excitación completa y la recuperación de los ventrículos
Segmento S-T	0.1	Representa el tiempo que toma la excitación completa de los ventrículos
Onda U	0.1	Se cree que se debe a la lenta repolarización de los músculos papilares. Aparece en la hipocalcemia. No se encuentra en todos los ECGs

Fuente: Mc Clintid, 1989.

Figura 13. Componentes del electrocardiograma.

La frecuencia del latido es fácil determinar mediante el electrocardiograma, porque es inversamente proporcional al intervalo que existe entre dos latidos seguidos. En el humano, el intervalo normal que separa dos complejos QRS sucesivos es de unos 0.83 seg, en tal caso, la frecuencia cardíaca es de $60/0.83$ veces por minuto, o sea, 72 latidos por minuto (*Guyton y Hall, 1997*). Para el caso de la rata, la frecuencia cardíaca es de 300 latidos por minuto.

En 1902, el fisiólogo holandés Wilhelm Einthoven registró las primeras señales electrocardiográficas en seres humanos. La electrocardiografía registra en la superficie corporal los gradientes de voltaje creados a medida que los miocitos cardíacos se despolarizan y se repolarizan secuencialmente. Es la técnica más utilizada para detectar y diagnosticar la cardiopatía y para supervisar los tratamientos que influyen en el comportamiento eléctrico del corazón. Desde su introducción, se ha elaborado una amplia base de datos que correlaciona la forma de onda electrocardiográfica registrada en la superficie corporal con la presentación clínica del enfermo, lo que permite comprender el comportamiento eléctrico subyacente del corazón y su modificación por acontecimientos fisiológicos, farmacológicos y patológicos (*Runge y Ohma, 2006*).

Las disposiciones específicas de los electrodos, se conocen como derivaciones y en la práctica clínica se utilizan un número de doce (ver **figura 14**), clasificadas de la siguiente forma:

Derivaciones del plano frontal

- **Derivaciones Bipolares Estándar**

Estas derivaciones (DI, DII, DIII) son las que originalmente eligió Einthoven para registrar los potenciales eléctricos en el plano frontal. Los electrodos son aplicados en los brazos derecho e izquierdo y en la pierna izquierda. Además, se coloca un electrodo en la pierna derecha que sirve como polo a tierra (*Runge y Ohma, 2006*). Las derivaciones bipolares, registran las diferencias de potencial eléctrico entre los dos electrodos seleccionados:

DI: Brazo izquierdo (+) y Brazo derecho (-)

DII: Pierna izquierda (+) y Brazo derecho (-)

DIII: Pierna izquierda (+) y Brazo izquierdo (-)

• Derivaciones Amplificadas del Plano Frontal

Existen otras tres derivaciones del plano frontal, que en los inicios de la electrografía eran monopares (VR, VL y VF), pero que fueron modificadas para amplificarlas en el registro, convirtiéndose en bipares amplificadas (aVR, aVL y aVF). En estas derivaciones no se coloca el positivo en un miembro y el negativo en otro como en el caso anterior, sino que se coloca el electrodo positivo en uno de los miembros y se compara contra la sumatoria de los otros miembros conectados al polo negativo (*Runge y Ohma, 2006*). Para registrar estas derivaciones, los electrodos se colocan de la siguiente forma:

aVR: Brazo derecho (+) y Brazo izquierdo + Pierna Izquierda (-)

aVL: Brazo izquierdo (+) y Brazo derecho + Pierna Izquierda (-)

aVF: Pierna izquierda (+) y Brazo derecho + Brazo izquierdo (-)

La letra «a» indica que la amplitud ha sido aumentada $\pm 50\%$ para facilitar su lectura. Esta clasificación puede prestarse para confusiones, pues las tres últimas derivaciones (aVR, aVL y aVF) se siguen denominando monopares de los miembros, para diferenciarlas de las bipares estándar (I, II, III) siendo realmente bipares.

Derivaciones del plano horizontal

Son derivaciones verdaderamente mono o unipares, pues comparan la actividad del punto en que se coloca el electrodo a nivel precordial (Electrodo explorador) contra la suma de los tres miembros activos o Central Terminal (PI + BI + BD, que da como resultado 0). La localización precordial de los electrodos es la siguiente (*Runge y Ohma, 2006*):

V₁: 4º espacio intercostal con línea paraesternal derecha.

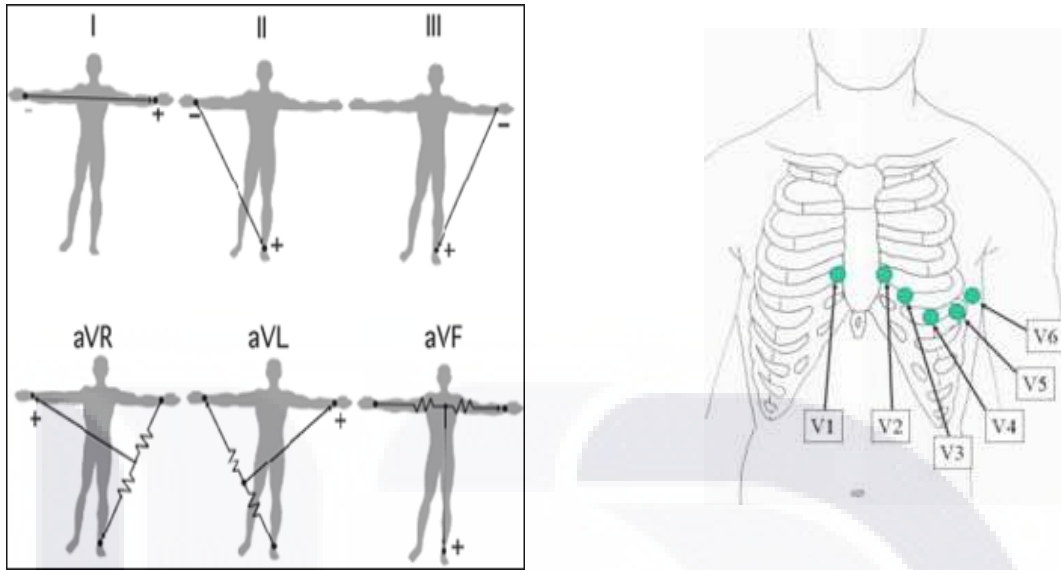
V₂: 4º espacio intercostal con línea paraesternal izquierda.

V₃: Equidistante entre V₂ y V₄.

V₄: 5º espacio intercostal con línea medioclavicular izquierda.

V₅: 5º espacio intercostal con línea axilar anterior izquierda.

V₆: 5º espacio intercostal con línea axilar media izquierda.



Fuente: Runge y Ohma, 2006.

Figura 14. Derivaciones electrocardiográficas.

1.1.2.3.3.1. FACTORES QUE ALTERAN LOS COMPONENTES DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Los factores que alteran la secuencia de despolarización y/o afectan al trazo ascendente del potencial de acción influyen y provocan alteraciones en la forma, la duración y la dirección vectorial de la onda P o del complejo QRS, mientras que los factores que alteran la secuencia de repolarización y/o la fase de repolarización rápida influyen en la forma, la duración y la dirección de la onda T.

Los factores que introducen gradientes de voltaje durante estas secciones del potencial de acción elevan o reducen los segmentos ST, TP y PR. El intervalo que va desde la aparición del complejo QRS hasta el final de la onda T (el intervalo QT) se ve afectado por los factores que alteran el tiempo necesario para que tenga lugar la repolarización, ya sea acortando o prolongando la fase de meseta del potencial de acción, con lo que influyen en la duración del segmento ST o acelerando o retardando la fase de repolarización rápida, de modo que influyen en la duración de la onda T. La vía y la velocidad de conducción de las aurículas a los ventrículos, que suele tener lugar a través del nódulo AV y del sistema de conducción especializado, influyen en el intervalo PR. El retardo en la conducción

de los impulsos en cualquier lugar de esta vía, pero especialmente en el NAV, prolonga el intervalo PR. Si hay cortocircuitos que sortean la vía de conducción del NAV, la conducción a los ventrículos lleva menos tiempo y el intervalo PR se acorta (*Runge y Ohma, 2006*).

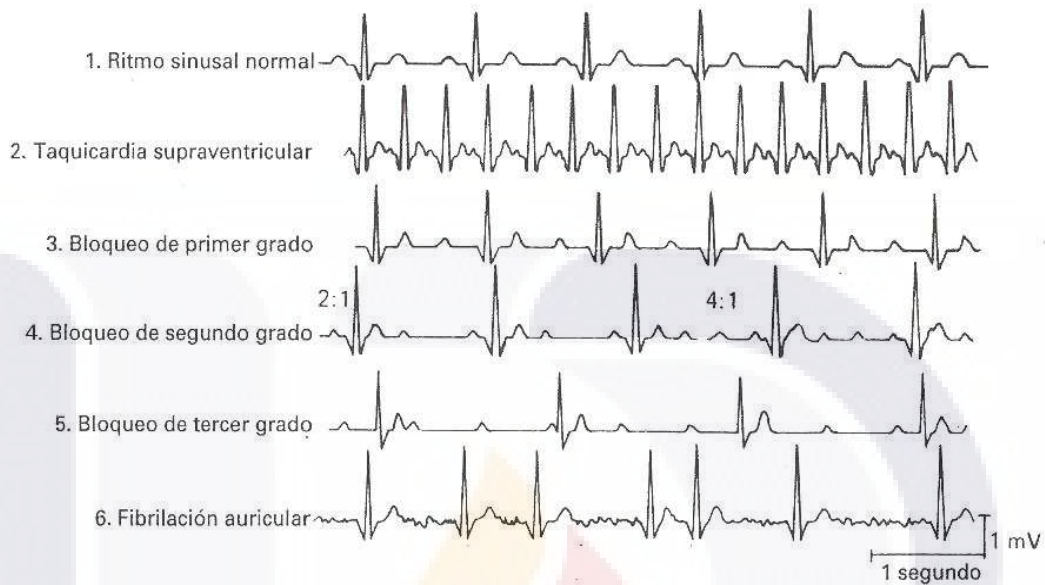
Onda P

Los factores que prolongan la propagación de los impulsos en las aurículas, como la fibrosis o la hipertrofia, prolongan la onda P. La hipertrofia auricular, la posición del corazón en el tórax y el punto de origen de los impulsos que inician la activación auricular modifican la forma de la onda P, por ejemplo, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el diafragma está descendido y el corazón adquiere una posición más vertical, en esta situación, la onda P se verá alterada. Cuando la aurícula izquierda está hipertrofiada o cuando la conducción intra-auricular es lenta, el componente terminal de la onda P, que representa la despolarización auricular izquierda, se verá afectado y la onda P variará. Mientras que los impulsos que se originan en un foco ectópico situado en las aurículas están asociados a ondas P cuya forma depende de la ubicación del foco y de la secuencia de despolarización auricular. Si el foco ectópico está cerca del NSA, la onda P se parecerá a una onda P sinusal normal y cuanto más lejos esté el foco ectópico del NSA, más anómala será la configuración de la onda P (*Runge y Ohma, 2006*).

Intervalo PR

Los factores que retardan la conducción del NAV, entre ellos el aumento del tono vagal (porque el NAV está abastecido por abundantes fibras vagales) y los fármacos que aumentan el tono vagal o reducen el tono simpático, como los digitálicos y los antiadrenérgicos β , prolongan el intervalo PR. Los fármacos que inhiben o bloquean la corriente de entrada de calcio (los antagonistas del calcio) también provocan una prolongación del intervalo PR, porque son los iones de calcio (más que los iones de sodio) los responsables del trazo ascendente del potencial de acción en las células que componen la parte superior del NAV. Las enfermedades que afectan al NAV son otra causa de prolongación del intervalo PR. Este intervalo se acorta cuando los impulsos llegan a los ventrículos a través

de un cortocircuito para provocar la pre-excitación ventricular (Runge y Ohma, 2006).



Fuente: Mohman y Heller, 2007.

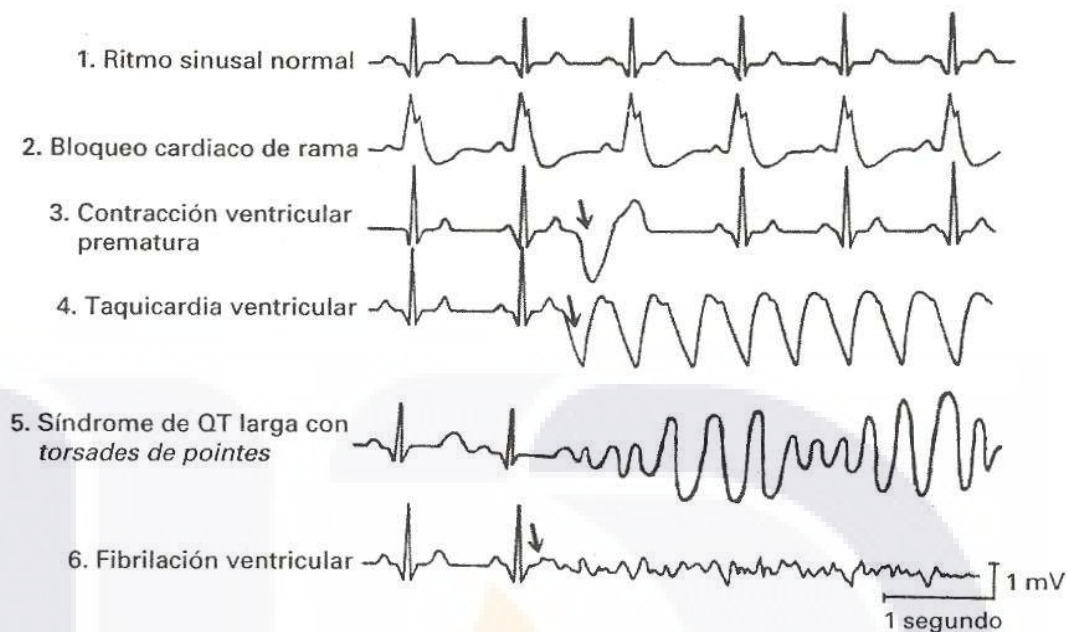
Figura 15. Arritmias supraventriculares.

En el bloqueo cardíaco de primer grado, la única anomalía eléctrica es una conducción inusual lenta a través del NAV, esta condición se detecta por un intervalo PR anormal largo (>0.2 seg). Se dice que existe un bloqueo cardíaco de segundo grado cuando los impulsos se bloquean en el NAV, si las células de la región permanecen aún en el periodo refractario de una excitación previa, la situación se agrava por las elevadas frecuencias auriculares y la conducción más lenta de lo normal a través de la región NAV. En el bloqueo cardíaco de tercer grado, no se transmiten impulsos a través del NAV, en este episodio, algún área en los ventrículos – a menudo en los fascículos comunes o los fascículos de ramas cerca de la salida de NAV- adquiere el papel de marcapasos para el tejido ventricular. La frecuencia auricular y ventricular son independientes y las ondas P y los complejos QRS están separados en el electrocardiograma. Es probable que la frecuencia ventricular sea más lenta (bradicardia) y algunas veces es lo suficiente lenta como para disminuir el gasto cardíaco (Mohman y Heller, 2007).

La fibrilación auricular se caracteriza por una pérdida completa de la sincronía normal. Las células en las diferentes áreas de las aurículas se despolarizan, repolarizan y se excitan una y otra vez de manera aleatoria. En consecuencia, no aparecen ondas P, aunque pueden aparecer rápidas ondas pequeñas irregulares aparentes a lo largo de la diástole. La frecuencia ventricular es muy irregular en la fibrilación auricular por los impulsos que entran al NAV desde las aurículas en tiempos no predecibles. La fibrilación auricular es un proceso autosostenible, la toleran bien la mayoría de los pacientes (*Mohman y Heller, 2007*), ver **figura 15**.

Complejo QRS

Las anomalías en la secuencia de activación ventricular, como el bloqueo de la rama derecha e izquierda del haz de His, alteran la forma y la duración del complejo QRS. La pre-excitación ventricular (tal como sucede en el síndrome de Wolff-Parkinson-White) también altera la secuencia de activación ventricular alterando la forma como la duración del complejo QRS, imitando un bloqueo de rama. La pérdida de músculo ventricular también lleva a una forma anómala del complejo QRS. Las alteraciones en el ECG que acompañan al infarto de miocardio son ejemplos de este fenómeno, el infarto da lugar a anomalías en la parte inicial del complejo QRS, con la creación de una onda Q anómala en las derivaciones situadas sobre la zona del infarto. De este modo, la anomalía en el ECG localiza el infarto y deja entrever cuál es el vaso responsable de aquél. Los fármacos que bloquean la corriente de entrada de sodio, como los antiarrítmicos de tipo I, aminoran el ritmo de despolarización de las células, esto retarda la propagación de los impulsos por todo el ventrículo y provoca una prolongación difusa del complejo QRS. No obstante, la secuencia de activación no se ve alterada, de manera que el complejo QRS mantiene su forma de onda normal. El aumento del potasio extracelular, que hace que el potencial de membrana en reposo del potencial de acción sea menos negativo, también retarda la conducción intraventricular y el ritmo de despolarización celular, lo que provoca una prolongación uniforme del complejo QRS y la aparición de ondas T puntiagudas características. Los ritmos ectópicos y las extrasístoles que se originan en un foco ectópico situado en el ventrículo también alteran el complejo QRS, la forma y la duración de estas extrasístoles reflejan el lugar de origen (contracciones ventriculares prematuras) (*Runge y Ohma, 2006*).



Fuente: Mohman y Heller, 2007.

Figura 16. Arritmias ventriculares.

La taquicardia ventricular ocurre cuando los ventrículos son forzados a moverse con frecuencias elevadas por los impulsos que se originan de un foco ectópico ventricular, es una enfermedad muy grave. Además la taquicardia ventricular precede a menudo a la fibrilación ventricular (Mohman y Heller, 2007). La amplitud del complejo QRS está sujeta a varios factores: el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho, la presencia de líquido pericárdico o pleural y la cantidad de tejido que hay entre el corazón y la pared torácica. La edad, el sexo y la raza también pueden afectar a la amplitud del complejo QRS, por ejemplo, los adultos jóvenes tienen unos voltajes del complejo QRS mayores que los ancianos, los hombres tienen un voltaje mayor que las mujeres y los negros suelen tener unos voltajes mayores que los blancos. En la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la magnitud de las fuerzas izquierdas y posteriores asociadas a la despolarización del ventrículo izquierdo aumenta, lo que provoca un incremento del voltaje del componente positivo del QRS, esto es, la onda R, en las derivaciones izquierdas, V_5 y V_6 , y un incremento del voltaje del componente negativo del QRS, esto es, la onda S en las derivaciones precordiales

derechas. La duración del complejo QRS puede prolongarse, lo que refleja el aumento del grosor del ventrículo izquierdo y puede haber alteraciones de la repolarización. El derrame pericárdico y pleural reduce el voltaje del complejo QRS en todas las derivaciones. Las enfermedades infiltrantes, como la amiloidosis, también pueden reducir el voltaje del complejo QRS (Runge y Ohma, 2006).

Los intervalos QT prolongados suceden por la repolarización retrasada del miocito ventricular, lo que es posible que ocurra por la apertura inapropiada de los canales de sodio o el cierre prolongado de los canales de potasio durante la fase de meseta del potencial de acción. La prolongación del periodo refractario del miocito, que acompaña al síndrome QT largo, extiende el periodo vulnerable durante el cual los estímulos extra es posible que evoquen taquicardia o fibrilación. La fibrilación ventricular ocurre cuando diferentes áreas del ventrículo excitadas se contraen de manera asincrónica, debido a que ocurre una excitación prematura al final de la onda T de la excitación previa (Mohman y Heller, 2007), ver **figura 16**.

Segmento ST y onda T

El segmento ST y la onda T reflejan la meseta del potencial de acción (segmento ST) y la fase de repolarización rápida (onda T). Con frecuencia, estos dos componentes se ven afectados de manera simultánea por factores como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, los fármacos cardioactivos como los digitálicos y los antiarrítmicos tipo I y tipo III, y la reducción de la concentración sérica de potasio; en estas situaciones se producen alteraciones del segmento ST y de la onda T. No obstante, el segmento ST y la onda T también pueden verse afectados por separado, lo que lleva a alteraciones del segmento ST sin alteraciones de la onda T y viceversa. Los factores que provocan gradientes de voltaje durante la fase de meseta del potencial de acción alteran el segmento ST. La isquemia miocárdica aguda hace que el voltaje de la meseta se vuelva más negativo en las células situadas en la zona isquémica, lo que crea gradientes de voltaje durante la fase de meseta entre las regiones isquémicas y no isquémicas. Este fenómeno conduce a la aparición de corrientes de lesión al otro lado del margen isquémico, que pueden originar una elevación o un descenso del segmento ST, según si la isquemia aguda es transmural o no. La pericarditis aguda suele afectar a toda la superficie precordial, pero no afecta a las capas más

profundas, así pues, la corriente de lesión generada se encuentra entre el epicardio y las capas más profundas y, por lo general, lleva a una elevación difusa del segmento ST. También existen diferencias que se dan de manera normal en la parte inicial de la meseta del potencial de acción en las células de las capas epicárdica y más profundas, estas diferencias pueden originar gradientes de voltaje y llevar a una elevación del segmento ST. Este tipo de desviación del segmento ST, que aparece con mucha frecuencia en hombres jóvenes, es una variante normal y se denomina repolarización prematura. Las alteraciones de la frecuencia cardíaca y del calcio extracelular pueden modificar la duración del segmento ST y, de este modo, la duración del intervalo QT. La hipocalcemia y la bradicardia prolongan la meseta del potencial de acción y provocan la prolongación del segmento ST y del intervalo QT. La hipercalcemia y la taquicardia ejercen el efecto opuesto, acortan la duración de la meseta, del segmento ST y del intervalo QT.

La onda T puede verse influida de manera independiente del segmento ST por factores que alteran la secuencia de repolarización. Las alteraciones patológicas de la onda T son las que se observan en enfermedades como la miocarditis y algunas miocardiopatías. Las ondas T invertidas también pueden persistir después de un accidente isquémico o de un infarto de miocardio, las alteraciones en la secuencia de repolarización también son consecuencia de alteraciones en la secuencia de despolarización. Estas alteraciones obligatorias de la repolarización se traducen en alteraciones secundarias de la onda T y son responsables de las modificaciones del segmento ST y de la onda T que acompañan a los bloqueos de rama y a la pre-excitación ventricular (*Runge y Ohma, 2006*).

Onda U

La onda U sigue a la onda T y puede aparecer en la parte terminal de la onda T siendo difícil de distinguir de una onda T con muescas. Aunque la etiología precisa de la onda U no está clara, en diferentes afecciones clínicas se produce un aumento de su magnitud o una variación de su polaridad. Con frecuencia, el aumento de la amplitud de la onda U está asociado a hipopotasemia y a ciertos fármacos cardíacos de acción directa. La aparición de muescas en la onda T, que se parecen a un aumento de la amplitud de la onda U y a una prolongación del intervalo QT-U, también se da en personas que padecen el síndrome del intervalo

QT prolongado congénito, lo que refleja una anomalía genética de uno o más canales iónicos responsables de la repolarización (*Runge y Ohma, 2006*).

1.2. VASOS SANGUÍNEOS

1.2.1. ESTRUCTURA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

La sangre que se expulsa hacia la aorta, del corazón izquierdo, pasa de manera consecutiva a través de muchos tipos diferentes de vasos antes de retornar al corazón derecho, por lo tanto, los vasos se clasifican en arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. Estos segmentos vasculares consecutivos, se distinguen por las diferencias en sus dimensiones físicas, en las características morfológicas y su función (*Mohrman y Heller, 2007*). Todos los vasos tienen en común que poseen tres capas, ver **figura 17**, excepto los capilares:

- **Túnica íntima.** Es la capa más interna de la pared del vaso, consiste en tres componentes: una capa simple de células epiteliales planas y escamosas y del endotelio, la lámina basal de las células endoteliales, y la capa subendotelial compuesta por tejido conjuntivo laxo, en este tejido conjuntivo laxo a veces se encuentran células musculares lisas. La capa subendotelial de la íntima en las arterias y las arteriolas contienen una lámina de material elástico fenestrado que recibe el nombre de membrana elástica interna. Las fenestraciones permiten que las sustancias se difundan con facilidad a través de esta lámina y alcancen las células más profundas de la pared del vaso (*Ross y Pawlina, 2007*).
- **Túnica media.** Está ubicada entre las otras dos túnicas (la íntima y la adventicia), consiste principalmente en estratos de células musculares lisas. En las arterias es relativamente gruesa y se extiende desde la membrana elástica interna hasta la membrana elástica externa. La membrana elástica externa es una lámina de elastina que separa la túnica media de la túnica adventicia. Entre las células musculares lisas de la túnica media hay cantidades variables de elastina, fibras reticulares y proteoglucanos. Las láminas de elastina son fenestradas y están dispuestas en capas circulares concéntricas (*Ross y Pawlina, 2007*).

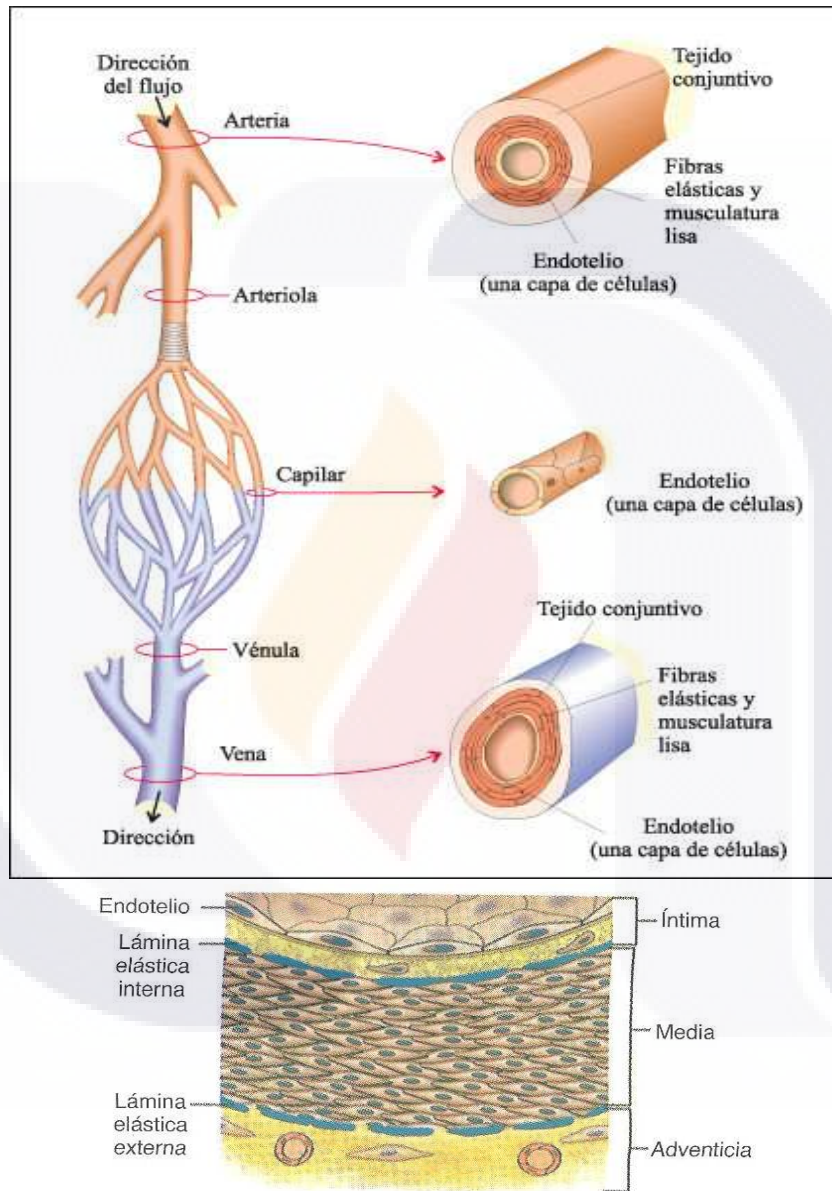
- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- **Túnica adventicia.** Es la capa de tejido conjuntivo más externa, compuesta principalmente por tejido, colágeno y unas pocas fibras elásticas. Estos elementos se mezclan gradualmente con el tejido conjuntivo laxo que rodea a los vasos. El espesor de la túnica adventicia es muy amplio, puede ser relativamente delgada en la mayor parte del sistema arterial hasta bastante gruesa en las venas. Además, la túnica adventicia contiene un sistema de vasos llamado vasa vasorum, que irrigan las paredes vasculares, lo mismo que una red de nervios autónomos, llamados nervi vasculares, que controlan la contracción del músculo liso en las paredes del vaso (Ross y Pawlina, 2007).

Las arterias son vasos de paredes gruesas que contienen, además de músculo liso, un gran componente de fibras de elastina y colágeno. Las fibras de elastina permiten a las arterias estirarse dos veces su longitud, expandirla para almacenar de manera temporal parte de la sangre que expulsa el corazón durante la sístole y entonces, por retroceso pasivo, suministrarla a los órganos que se encuentran corriente adelante durante la diástole (Mohrman y Heller, 2007). De esta manera, la presión arterial es definida como la cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas (Tortora y Derrickson, 2007).

La aorta es la arteria más grande, con un diámetro interno de cerca de 25 mm. El diámetro arterial disminuye con cada ramificación consecutiva, las arterias más pequeñas poseen diámetros que se aproximan a 0.1 mm. De este modo, mientras los vasos individuales se empequeñecen en forma progresiva, toda el área de corte seccional disponible para el flujo sanguíneo dentro del sistema arterial aumenta varias veces más que en la aorta. Con frecuencia se conoce a las arterias como vasos de conducción porque tienen una resistencia al flujo inmutable y relativamente baja (Dvorkin y Cardinali, 2003).

Las arteriolas son vasos más pequeñas y se estructuran de manera diferente que las arterias. En proporción con el tamaño de la luz vascular, las arteriolas cuentan con paredes más gruesas, más músculo liso y menos material elástico que las arterias. Las arteriolas son tan musculares que sus diámetros cambian activamente para regular el flujo sanguíneo a través de los órganos periféricos. A pesar de su tamaño diminuto, las arteriolas son tan numerosas que, en paralelo,

su área colectiva de corte seccional es mucho más grande que la superficie de cualquier nivel en las arterias. Las arteriolas se conocen con frecuencia como vasos de resistencia por su elevada y cambiante resistencia, que regula el flujo de sangre periférica a través de cada órgano (Dvorkin y Cardinali, 2003).



Fuente: Cotran et al., 2000.

Figura 17. Estructura de los vasos sanguíneos.

Los capilares son los vasos más pequeños en la vasculatura, tanto que los eritrocitos con diámetro de 7 μm se deforman para pasar a través de ellos. La pared capilar consiste en una capa de células endoteliales de 1 μm de grosor que separa la sangre del líquido intersticial. Los capilares no contienen músculo liso y por tanto carecen de capacidad de cambiar activamente sus diámetros. Son tan numerosos que el área colectiva de corte seccional de todos los capilares en los órganos sistémicos es más de mil veces mayor que el área de la raíz de la aorta. Dado que los capilares se acercan a 0.5 mm de longitud, puede calcularse el área total disponible para el intercambio de material entre la sangre y el líquido intersticial; excede los 100 m^2 . A los capilares se les conoce como vasos de intercambio del sistema cardiovascular. Además de la difusión transcapilar de solutos que ocurre a través de estas paredes vasculares algunas veces hay movimientos netos del líquido (volumen) dentro y fuera de los capilares. Por ejemplo, la hinchazón del tejido (edema) es resultado del movimiento neto del líquido del plasma al espacio intersticial (*Dvorkin y Cardinali, 2003*).

Después de que sale de los capilares, la sangre es recogida por las vénulas y venas, y la regresan al corazón. Los vasos venosos tienen paredes muy delgadas en proporción a sus diámetros. Las paredes delgadas contienen músculo liso y los diámetros de los vasos venosos cambian activamente porque son muy distensibles. Por tanto, sus diámetros cambian de forma pasiva en respuesta a pequeños cambios en la presión de distensión transmural (la diferencia entre las presiones internas y externas a través de la pared vascular). Los vasos venosos, en especial los más grandes, también poseen válvulas de un solo sentido que impiden el flujo contrario. Las vénulas y venas periféricas contienen más del 50% del total del volumen normal sanguíneo. Por tanto, con frecuencia se piensa en ellas como vasos de capacitancia. Y, más importante, los cambios en el volumen venoso influyen mucho en el llenado cardíaco, y por tanto, en el bombeo. Así, las venas periféricas asumen un papel muy trascendente en el control del gasto cardíaco (*Dvorkin y Cardinali, 2003*).

1.2.2. MÚSCULO LISO

El sistema cardiovascular debe hacer ajustes en forma constante en el diámetro de sus vasos sanguíneos, porque las necesidades metabólicas del cuerpo cambian de forma continua. Los propósitos de estos cambios vasculares son:

- controlar la velocidad del flujo sanguíneo a través de determinados tejidos,
- regular la distribución del volumen sanguíneo y del llenado cardíaco.

Estos ajustes del diámetro se hacen regulando la actividad contráctil de las células del músculo liso vascular, presentes en las paredes de todos los vasos, excepto en los capilares. La tarea del músculo liso vascular es única, porque para mantener cierto diámetro de los vasos frente a la presión de distensión continua de la sangre en su interior, el músculo liso vascular debe ser capaz de sostener la tensión activa durante períodos prolongados (*Mohrman y Heller, 2007*). De tal manera que, el músculo liso de todos los vasos manifiesta un grado de tensión en reposo conocida como tono, si existe un cambio en el tono vascular se altera el diámetro de los vasos sanguíneos y en consecuencia, la resistencia vascular, definida como la dificultad que encuentra la sangre al pasar a través de las arterias pequeñas del sistema vascular. Si aumenta el tono, es decir, si el músculo se contrae, se produce una vasoconstricción y aumenta la resistencia vascular; pero si disminuye el tono, se produce una vasodilatación y una disminución de la resistencia vascular (*Mc Clintid, 1989*).

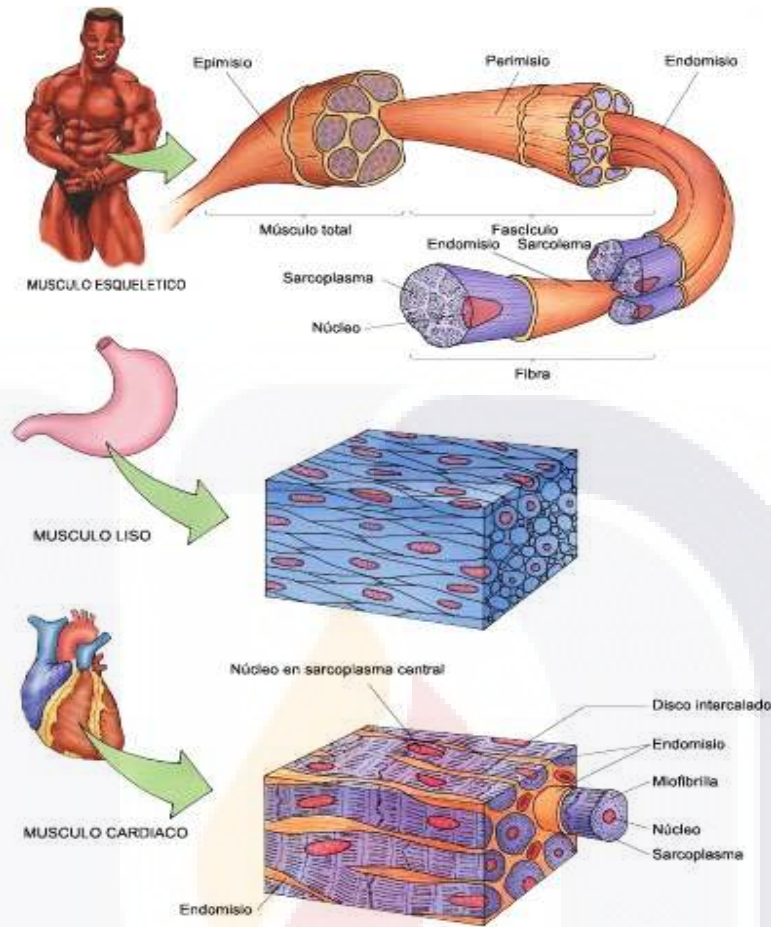
Hay muchas características funcionales que distinguen al músculo liso del músculo esquelético o del músculo cardíaco, las células musculares lisas se contraen y relajan con mayor lentitud, desarrollan tensión activa sobre una gama mayor de longitudes musculares, cambian su actividad contráctil como resultado de los potenciales de acción o de los cambios en el potencial de membrana en reposo, modifican su actividad contráctil en ausencia de cambios en el potencial de membrana, mantienen la tensión por períodos prolongados a un costo de energía bajo y se activan por expansión (*Mohrman y Heller, 2007*).

1.2.2.1. CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

Las células del músculo liso vascular son pequeñas (alrededor de 5 μm por 50 μm) con forma de huso, acomodadas, por lo general, de manera circunferencial o en pequeños ángulos helicoidales en las paredes de los vasos sanguíneos. En muchos, pero no en todos los vasos, las células del músculo liso adyacentes se conectan eléctricamente por las uniones intercelulares comunicantes, similares a las encontradas en el miocardio (*Mohrman y Heller, 2007*), ver **figura 18**.

Igual que en otro tipo de músculos, el desarrollo de la fuerza o acortamiento del músculo liso los producen la interacción de puentes cruzados entre los filamentos contráctiles gruesos y delgados compuestos de miosina y actina, respectivamente. Sin embargo, en el músculo liso no están acomodados en unidades regulares de sarcómero de repetición, ver figura 18. Como consecuencia, a las células del músculo liso les faltan las estrias visibles microscópicas características de las células musculares cardíacas y esqueléticas. Los filamentos de actina en el músculo liso son mucho más largos que los del músculo estriado. Muchos de estos filamentos de actina se adhieren a la superficie interna de la célula, en las estructuras llamadas cuerpos densos. En el interior de la célula, los filamentos de actina no se adhieren a las líneas Z, se anclan a las pequeñas estructuras transversas, cuerpos densos por sí mismos sujetos a la membrana por filamentos intermedios parecidos a un cable. Los filamentos de miosina se diseminan entre los filamentos de actina del músculo liso, pero de manera más desorganizada que la del patrón entretelado regular del músculo estriado. En el músculo estriado, los filamentos contráctiles están invariablemente alineados con los ejes largos de las células, mientras que el músculo liso muchos filamentos contráctiles viajan de manera oblicua, o incluso transversa, al eje largo de la célula. A pesar de la ausencia de sarcómeros organizados, los cambios en la longitud del músculo liso afectan su capacidad para desarrollar tensión de manera activa. Quizá debido a los filamentos de actina largos y a la falta del acomodo del sarcómero, el músculo liso desarrolla tensión sobre una gama mayor de cambios de longitud que el músculo esquelético o el cardíaco (*Mohrman y Heller, 2007*).

Al igual que en los músculos estriados, la contracción de los músculos lisos está desencadenada por el aumento de la concentración de calcio en el citoplasma de las células musculares. Sin embargo, el RS de las células musculares lisas está menos desarrollado que el de las células musculares esqueléticas y el calcio liberado por este orgánulo puede dar lugar únicamente a la fase inicial de la contracción del músculo liso. La difusión del calcio extracelular hacia la célula muscular lisa a través de la membrana plasmática es la responsable de las contracciones sostenidas, este calcio entra principalmente a través de canales para el calcio sensibles al voltaje y localizados en la membrana plasmática. La apertura de estos canales está graduada por la intensidad de la despolarización; cuanto mayor es la despolarización, más cantidad de calcio entrará en la célula y más intensa será la contracción del músculo liso (*Fox, 2008*).



Fuente electrónica: http://www.vi.cl/foro/topic/1071-apuntes-de-biologia-y-quimica/page__st__270

Figura 18. Estructura del músculo esquelético, liso y cardíaco.

Los acontecimientos que tienen lugar tras la entrada de calcio en el citoplasma son ligeramente diferentes en el músculo liso en comparación con el músculo estriado; en este último, el calcio se combina con la troponina. En el músculo liso, el calcio se combina con una proteína citoplasmática denominada calmodulina, que es similar a la troponina. Así el complejo calcio-calmodulina formado, se combina con la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK) y la activa; esta enzima cataliza la fosforilación (adición de grupos fosfato) de las cadenas ligeras de la miosina, que forman parte de los puentes cruzados de miosina. La fosforilación de los puentes cruzados de miosina, es el mecanismo regulador que

les permite unirse a la actina y producir de esta manera la contracción (Fox, 2008), ver **figura 19**.

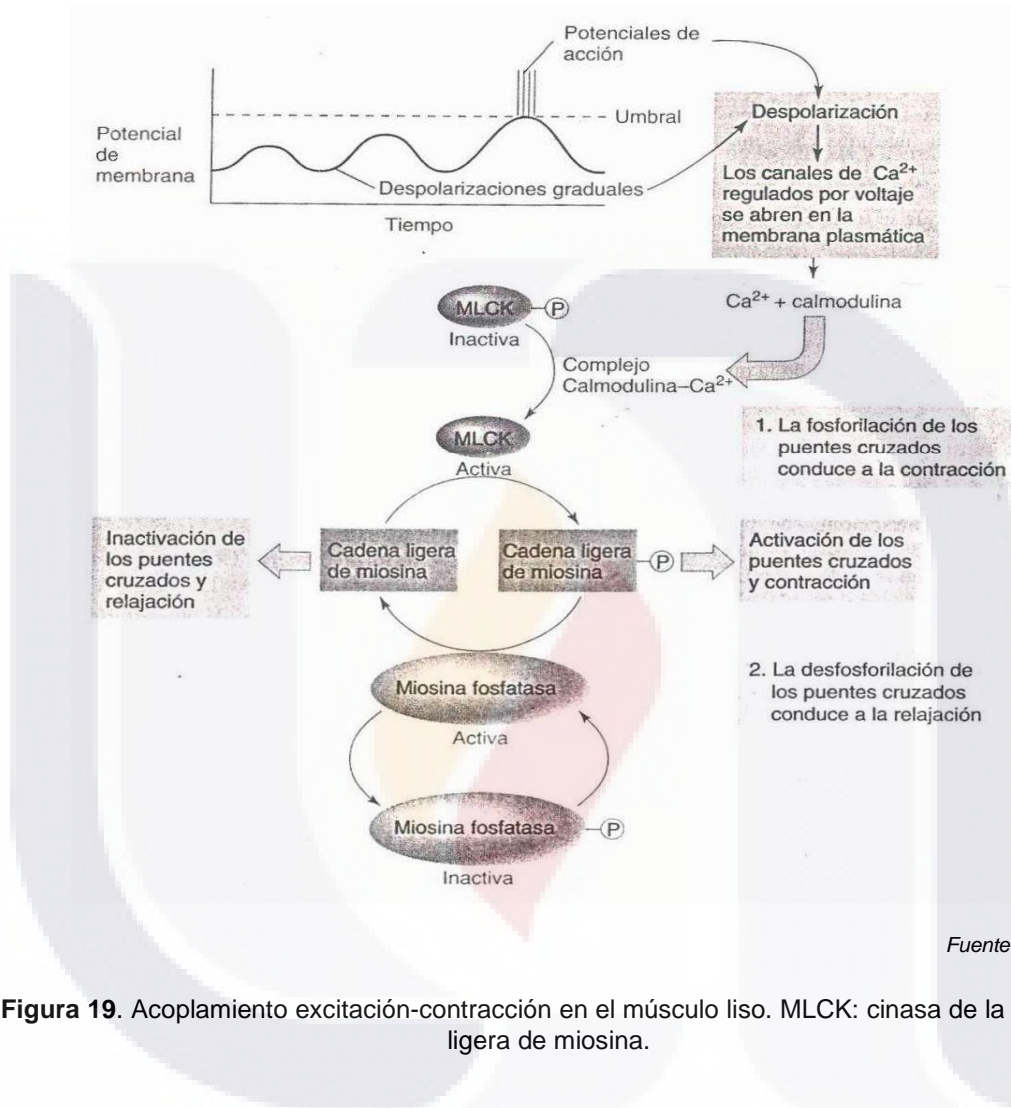
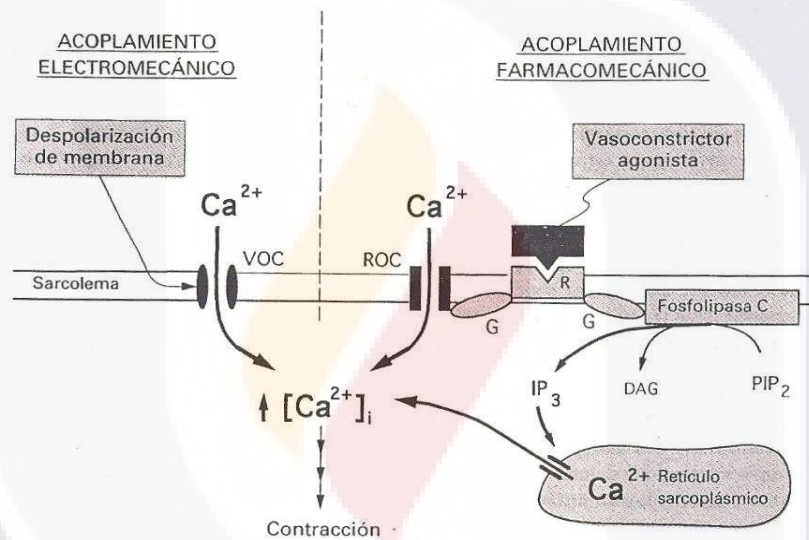


Figura 19. Acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso. MLCK: cinasa de la cadena ligera de miosina.

El músculo liso también es único, porque una vez que se desarrolla la tensión, se mantiene a un costo muy bajo de energía, por ejemplo, sin necesidad de dividir continuamente el ATP. Es aparente que la actividad contráctil del músculo liso vascular se regula no sólo por los cambios en las cifras de calcio libre intracelular, sino también por modificaciones en la sensibilidad de calcio de la maquinaria contráctil. Por tanto, el estado contráctil del músculo liso vascular puede cambiar

algunas veces en ausencia de modificaciones en las cifras de calcio libre intracelular (Mohrman y Heller, 2007).

La hiperpolarización de la membrana celular, es un mecanismo que existe para la relajación del músculo liso y la dilatación de los vasos. Sin embargo, hay por lo menos dos mecanismos generales por lo que algunos fármacos vasodilatadores pueden causar la relajación del músculo liso por medios farmacomecánicos, es decir, por receptores específicos. El receptor específico para un medicamento vasoconstrictor se muestra vinculado por una proteína G a la fosfolipasa C. De manera análoga, otros receptores específicos se vinculan con otras proteínas G específicas a otras enzimas que producen segundos mensajeros diferentes de IP_3 .



Fuente; Mohrman y Heller, 2007.

Figura 20. Mecanismos generales de activación del músculo liso vascular. VOC: canal de calcio operado por voltaje, ROC: canal de calcio operado por receptor, R: receptor específico agonista, G: proteína de unión GTP, PIP_2 : fosfatidil inositol bifosfato, IP_3 : trifosfato de inositol, DAG: diacilglicerol.

Un ejemplo es el receptor adrenérgico β_2 , presente en las arteriolas del músculo esquelético y el hígado. Los receptores β_2 no están inervados, pero algunas veces se activan por las cifras anormalmente elevadas de adrenalina circulante. El

receptor β_2 se vincula con una proteína G particular, la adenilato ciclasa, esto cataliza la conversión de ATP a adenosín monofosfato cíclico (cAMP). El aumento de cifras intercelulares de cAMP causa activación de la proteincinasa A, una enzima fosforilante que, a su vez causa fosforilación de las proteínas en diferentes sitios a nivel celular.

El resultado total es la estimulación de la salida de calcio, la hiperpolarización de la membrana y la disminución de la sensibilidad de la maquinaria contráctil a calcio (todo lo cual produce de manera sinérgica vasodilatación), ver **figura 20**. Además de la adrenalina, la histamina y el péptido intestinal vasoactivo son sustancias vasodilatadoras que actúan a través de la vía de cAMP (*Mohrman y Heller, 2007*).

Además de cAMP, el guanosín monofosfato cíclico (cGMP) representa un importante segundo mensajero intracelular que causa relajación del músculo liso vascular por mecanismos que aún no son claros. El óxido nítrico es una sustancia vasodilatadora importante que opera a través de la vía de cGMP. Pueden producirlo las células endoteliales y también se puede sintetizar a partir de los nitratos (una clase de fármacos vasodilatadores). El óxido nítrico es gaseoso y se difunde con facilidad en las células del músculo liso, donde se activa la enzima guanilciclase, que a su vez, causa la formación de cGMP desde GTP (*Mohrman y Heller, 2007*).

1.2.2.2. POTENCIALES DE MEMBRANA EN LA CÉLULAS DEL MÚSCULO LISO

Las células del músculo liso tienen potenciales de membrana en reposo con un intervalo desde -40 a -65 mV, por lo general, más bajos que las del músculo estriado. Como en todas las células, el potencial de membrana en reposo del músculo liso se determina en gran medida por la permeabilidad celular al potasio. Se han identificado muchos tipos de canales de potasio en el músculo liso. El que parece ser el responsable de la determinación del potencial de membrana en reposo, se llama canal tipo rectificador interior de potasio (rectificador interior significa que los iones de potasio se mueven hacia las células a través de este canal de manera ligera, más fácil de lo que se mueven hacia fuera a través de dicho canal). También hay canales de potasio dependientes de ATP que permanecen cerrados cuando las cifras de ATP celular son normales, pero se

abren si estas cifras bajan. Tales canales se han propuesto como importantes para hacer compatibles el flujo sanguíneo orgánico con el estado metabólico del tejido (*Mohrman y Heller, 2007*).

Las células del músculo liso por lo regular poseen potenciales de acción sólo en algunos vasos. Cuando ocurren, los potenciales de acción del músculo liso se inician con la entrada del calcio y se desarrollan muy despacio, como el “tipo lento” de los potenciales de acción cardíaca. Igual como sucede en el corazón, esta entrada de calcio (despolarizante) fluye a través de un canal de calcio operado por voltaje; este tipo de canal es uno de los diversos tipos de canales de calcio presentes en el músculo liso. La fase de repolarización del potencial de acción ocurre primero por un flujo hacia fuera de los iones de potasio a través de canales de potasio lentos y los canales de potasio activados por calcio (*Mohrman y Heller, 2007*).

Se han identificado en el músculo liso vascular muchos tipos de canales iónicos, además de los mencionados, pero en una gran parte de los casos su papel específico en la relación cardiovascular es una interrogante. Por ejemplo, canales de catión no selectivos, que es probable se impliquen en la respuesta del músculo liso a la distensión (*Mohrman y Heller, 2007*).

En el músculo liso, los cambios en las cifras de calcio libre intracelular ocurren con y sin cambios en el potencial de membrana. Los procesos implicados se llaman acoplamiento electromecánico y acoplamiento farmacomecánico (ver **figura 20**). El acoplamiento electromecánico, se produce debido a que la membrana en la superficie del músculo liso contiene canales que operan por voltaje para el calcio. La despolarización de la membrana aumenta la probabilidad de estado abierto de estos canales y, de este modo, surge la contracción del músculo liso y la constricción de los vasos. Por el contrario, la hiperpolarización de la membrana conduce a la relajación del músculo liso y a la dilatación de los vasos. Debido a que los canales de calcio operados por voltaje se activan de manera parcial por el bajo potencial de membrana en reposo del músculo liso vascular, los cambios en el potencial en reposo pueden alterar la velocidad de afluencia del calcio en reposo, por tanto, el estado contráctil basal (*Mohrman y Heller, 2007*).

Con el acoplamiento farmacomecánico, los ligandos (por ejemplo los neurotransmisores liberados) pueden inducir la contracción del músculo liso sin necesidad de un cambio en el potencial de membrana. La combinación de un agonista vasoconstrictor (como la noradrenalina) con un receptor confinado a la membrana (por ejemplo un receptor adrenérgico α_1) inicia eventos que causan que los niveles de calcio libre intracelular aumenten por dos razones:

- el receptor activado puede abrir los canales operados por un ligando en la membrana plasmática para calcio,
- el receptor activado puede incluir la formación de un segundo mensajero, trifosfato de inositol (IP_3), que abre los canales específicos que liberan calcio de los almacenes del retículo sarcoplásmico intracelular.

En ambos procesos, el receptor activado estimula primero las proteínas específicas de unión del trifosfato de guanosina (proteínas de unión GTP o “proteínas G”). Tales proteínas G están relacionadas con el receptor, parecen representar un primer paso general a avés del cual la mayor parte de los receptores de membrana operan para iniciar su cascada particular de eventos que al final ocasionan respuestas celulares específicas. De hecho, casi todos los fármacos vasoactivos causan cambios en el potencial de membrana porque sus receptores se pueden vincular, por las proteínas G o por otros medios, a los canales iónicos de muchas clases. Sin embargo, también existen los procesos que elimina calcio del citoplasma del músculo vascular. Las células del músculo liso bombean calcio activamente en el RS y hacia fuera a través del sarcolema. El calcio es contratransportado fuera de la célula en intercambio por sodio (Mohrman y Heller, 2007).

1.2.3. CONTROL DEL TONO VASCULAR

El flujo sanguíneo a través de cualquier órgano se determina en gran parte por la resistencia vascular, que depende sobre todo del diámetro de los vasos. En consecuencia, el flujo de un órgano lo controlan factores que influyen en el tono del músculo liso arterial y pueden clasificarse en tres categorías: locales, neurales y hormonales (Dvorkin y Cardinali, 2003).

1.2.3.1. INFLUENCIAS LOCALES

Influencias metabólicas locales: las arteriolas que controlan el flujo a través de determinado órgano se encuentran dentro del tejido del órgano mismo. Por tanto, las arteriolas y el músculo liso en sus paredes están expuestos a la composición química del líquido intersticial del órgano donde actúan. Las concentraciones intersticiales de muchas sustancias reflejan el balance entre la actividad metabólica del tejido y su provisión de sangre. Las cifras de oxígeno intersticial, por ejemplo, bajan cuando las células del tejido usan el oxígeno más rápido de lo que llega al tejido por el flujo sanguíneo. Por el contrario, las cifras de oxígeno intersticial se elevan siempre que se entrega un exceso de oxígeno a un tejido desde la sangre. En casi todos los lechos vasculares, la exposición a poco oxígeno reduce el tono arteriolar y causa vasodilatación, en tanto que los altos niveles de oxígeno causan vasoconstricción arteriolar. Por tanto, existe un mecanismo de retroalimentación local que opera de manera automática sobre las arteriolas para regular el flujo sanguíneo de un tejido, de acuerdo con sus necesidades metabólicas. Siempre que el flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno caen por debajo de las demandas de oxígeno de un tejido, los niveles de este último alrededor de las arteriolas bajan, las arteriolas se dilatan y el flujo sanguíneo a través del órgano aumenta de manera apropiada. Muchas sustancias además del oxígeno están presentes dentro de los tejidos como el CO₂, la liberación de adenosina por algunos tejidos, el aumento del potasio, etc.; por lo que todas estas situaciones causan dilatación arteriolar. Estos factores vasodilatadores se eliminan del tejido a una velocidad proporcional al flujo sanguíneo, de manera que, aumenta el flujo sanguíneo y se impide la acumulación de estos factores vasodilatadores. El mismo sistema también opera para reducir el flujo sanguíneo cuando se eleva más allá del que requiere la actividad metabólica del tejido, porque esta situación causa una disminución en las concentraciones intersticiales de los factores vasodilatadores metabólicos (Mohrman y Heller, 2007).

Influencias locales de las células endoteliales: las células endoteliales cubren toda la superficie interna del sistema cardiovascular, por ejemplo, la acetilcolina causa vasodilatación de los vasos intactos y vasoconstricción de los vasos despojados de endotelio. Este y otros resultados similares revelan que las células endoteliales responden a varios estímulos y producen un factor local que disminuye el tono del músculo liso. Originalmente, se descubrió al llamado factor

de relajante derivado del endotelio (EDRF) y esta sustancia se identificó ahora como óxido nítrico, que se produce dentro de las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina por la acción de una enzima, la sintetasa del óxido nítrico. Esta enzima es activada por una elevación en el nivel intracelular de calcio. El óxido nítrico es una pequeña molécula liposoluble que, una vez que se forma, difunde con facilidad en las células del músculo liso adyacente donde causa relajación, estimulando la producción de cGMP. La acetilcolina y varios agentes como la bradicinina, el péptido intestinal vasoactivo y la sustancia P, estimulan la producción de óxido nítrico de las células endoteliales, porque sus receptores en estas células se vinculan a los canales de calcio operados por un ligando. Es probable que, la fuerza de tensión excesiva relacionada con el flujo sobre las células endoteliales estimule la producción de óxido nítrico debido a que los canales de tensión excesiva para el calcio están activados. Los agentes que bloquean la producción de óxido nítrico por medio de la inhibición de la sintetasa del óxido nítrico, causan aumentos significativos en las resistencias vasculares de casi todos los órganos, en reposo. Por esta razón, se cree que las células endoteliales producen siempre, por lo general, algo de óxido nítrico que está implicado de manera importante, junto con otros factores, en la reducción del tono de las arteriolas en todo el cuerpo. Las células endoteliales también producen otros agentes vasoactivos que actúan de manera local, incluyendo los vasodilatadores como el factor hiperpolarizante derivado de endotelio (EDHF) y la prostaciclina (PGI₂) al igual que el vasoconstrictor endotelina (*Dvorkin y Cardinali, 2003*).

Otras influencias químicas locales: se han identificado muchas sustancias químicas que se producen localmente con acción limitada, que tienen efectos vasculares y que podrían ser importantes en la regulación vascular local, como por ejemplo, las prostaglandinas y el tromboxano. Éstas son un grupo de varios productos químicos que se relacionan con la ruta de la ciclooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico. Algunas prostaglandinas son potentes vasodilatadores (involucrados en la respuesta inflamatoria), mientras que otros son potentes vasoconstrictores. Las prostaglandinas producidas por las plaquetas y las células endoteliales, son importantes en las respuestas hemostáticas (detención del flujo, antisangrado), vasoconstrictoras y de agregación plaquetaria para la lesión tisular. Los metabolitos del ácido araquidónico producidos vía el sistema lipoxigenasa (leucotrienos), también tienen

propiedades vasoactivas y pueden influir en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad vascular durante el proceso inflamatorio.

La histamina se sintetiza y almacena en concentraciones elevadas en los gránulos secretorios de las células cebadas del tejido y los basófilos circulantes. Cuando es liberada, produce vasodilatación arteriolar (a través de la vía de cAMP) y aumenta la permeabilidad vascular, formando un edema y la hinchazón del tejido local. La histamina aumenta la permeabilidad vascular, lo que crea separaciones en las uniones entre células endoteliales que bordea el sistema vascular. Es muy clara su importancia en muchas situaciones patológicas, pero no parece probable que participe en la regulación cardiovascular normal. La bradisinina es un pequeño polipéptido que tiene cerca de 10 veces la potencia vasodilatadora de la histamina en una base molar. También actúa para incrementar la permeabilidad abriendo las uniones entre las células epiteliales, por lo cual está implicada en las respuestas vasculares relacionadas con la lesión del tejido (*Dvorkin y Cardinali, 2003*).

1.2.3.2. INFLUENCIAS NEURALES

Las fibras nerviosas inervan las arteriolas en todos los órganos sistémicos y abastecen, con abundancia, los medios de control reflejo más importantes de la vasculatura. Los nervios simpáticos vasoconstrictores son la columna vertebral del sistema para controlar la resistencia periférica local y, por tanto, participantes esenciales en las tareas cardiovasculares globales como la regulación de la presión arterial. Los nervios vasoconstrictores simpáticos liberan noradrenalina de sus estructuras terminales en cantidades proporcionales a su actividad eléctrica. La noradrenalina produce un aumento en el tono de las arteriolas después de combinarse con un receptor adrenérgico α_1 en las células del músculo liso. La noradrenalina parece aumentar el tono vascular principalmente por medios farmacomecánicos, el mecanismo implica la unión de la proteína G acoplada a los receptores adrenérgicos α_1 , a la fosfolipasa C y la subsecuente liberación de calcio de los almacenes intracelulares por la acción del segundo mensajero IP_3 . Cuando la velocidad de funcionamiento de los nervios simpáticos vasoconstrictores aumenta por encima de lo normal, las arteriolas se constriñen y causan que el flujo de sangre orgánico caiga por debajo de lo normal. Por el contrario, la vasodilatación y el aumento en el flujo sanguíneo es posible que lo

cause una actividad reducida de los nervios simpáticos vasoconstrictores (Mohrman y Heller, 2007).

1.2.3.3. INFLUENCIAS HORMONALES

Por lo general, bajo circunstancias normales se cree que las influencias hormonales en los vasos sanguíneos producen consecuencias menores en comparación con las influencias metabólicas locales y neurales.

Catecolaminas circulantes: durante la activación del sistema nervioso simpático, las glándulas suprarrenales liberan catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en el torrente sanguíneo. Bajo circunstancias normales, es probable que los niveles sanguíneos de catecolaminas no se eleven lo suficiente para producir efectos cardiovasculares significativos. Sin embargo, las catecolaminas circulantes pueden tener efectos cardiovasculares en situaciones como el ejercicio vigoroso o en un choque hemorrágico, que implican una actividad elevada del sistema nervioso simpático. La adrenalina y la noradrenalina pueden activar los receptores adrenérgicos β_1 cardiacos para aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, mientras que los receptores vasculares α para producir vasoconstricción. Las arteriolas en algunos órganos también poseen receptores adrenérgicos β_2 que causan vasodilatación (Mohrman y Heller, 2007).

Vasopresina: Esta hormona polipeptídica, también conocida como hormona antidiurética (ADH), tiene un papel importante en la homeostasis de líquido extracelular y se libera en el torrente sanguíneo desde la hipófisis posterior en respuesta a un volumen bajo en sangre o elevada osmolaridad de líquido extracelular, o ambos. La vasopresina actúa sobre los conductos colectores de los riñones para disminuir la excreción renal del agua. Su papel en el balance del líquido corporal tiene algunas influencias indirectas muy importantes sobre la función cardiovascular. Sin embargo, la vasopresina es un potente vasoconstrictor arterial, mientras no se tenga la certeza de que esté implicada de manera significativa en el control vascular normal, la constricción vascular directa de los niveles anormales elevados de vasopresina puede ser importante en la respuesta a algunas alteraciones, como la pérdida de sangre por una hemorragia (Mohrman y Heller, 2007).

Angiotensina II: es un polipéptido circulante que regula la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal como parte del sistema para controlar el balance de sodio corporal, importante en la regulación del volumen sanguíneo. La angiotensina II también es un agente vasoconstrictor muy potente, aunque no debe verse como un regulador del tono arterial, la vasoconstricción directa de esta hormona parece ser un componente importante de la respuesta cardiovascular general de la pérdida de sangre. Además, la angiotensina II está implicada en los mecanismos intrarrenales para controlar la función del riñón, suele ser la responsable parcial de la vasoconstricción anormal que acompaña a muchas formas de hipertensión (*Mohrman y Heller, 2007*).

1.3. PRESIÓN ARTERIAL

Definimos la presión arterial como la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de un vaso, mientras que tensión arterial es la forma en que las arterias reaccionan a esta presión, lo cual logran gracias a la elasticidad de sus paredes. Esta presión es imprescindible para que circule la sangre por los vasos sanguíneos y aporte el oxígeno y los nutrientes a todos los órganos del cuerpo para que puedan funcionar (*Dvorkin y Cardinali, 2003*).

Las leyes de la hidrodinámica que rigen el flujo de los líquidos a través de tubos rígidos pueden adaptarse al flujo de la sangre por medio de los vasos sanguíneos. Aunque la analogía no es perfecta, dado que los vasos sanguíneos no son rígidos y pueden cambiar su diámetro pasiva o activamente, los principios permiten interpretar las características de los cambios de presión y del flujo en las diferentes partes del sistema vascular (*Mc Clintid, 1989*). Los factores que participan en la creación y mantenimiento de la presión en un sistema de tubos son los siguientes:

- **Gasto cardíaco:** determina el volumen de sangre bombeada por minuto hacia el sistema vascular. Esta acción crea una presión y un flujo básicos que dependen de la cantidad bombeada y del volumen de los vasos. Si el gasto sube y el volumen de los vasos permanece constante, la presión y el flujo deben elevarse. Si el gasto se conserva igual, pero el volumen aumenta, la presión debe caer.

- Resistencia periférica: se refiere a la dificultad que encuentra la sangre al pasar a través de las arterias pequeñas del sistema vascular, debido a que los vasos pueden cambiar su diámetro. De modo que, el estrechamiento de los vasos aumenta la resistencia periférica y eleva la presión en los vasos proximales al estrechamiento.
- Elasticidad de las arterias grandes: si los tubos pierden elasticidad, como sucede con la edad, la presión sistólica se eleva y se pierde el retroceso elástico que impulsa la sangre hacia adelante.
- Volumen de sangre circulante: determina la presión en un sistema con una capacidad dada, en las condiciones en las que hay retención de sal, asociadas con retención de líquido, la presión se eleva.
- Viscosidad de la sangre: determina su resistencia al flujo. Un líquido más espeso fluye con menos facilidad que uno menos espeso, y obviamente, requiere de la aplicación de una fuerza mayor para hacerlo circular. La policitemia y la hemoconcentración son dos condiciones en las que hay un aumento en la viscosidad de la sangre (*Mc Clintid, 1989*).

Los principios que rigen la presión y el flujo en los tubos pueden formularse así:

- La resistencia al flujo es directamente proporcional a la longitud e inversamente proporcional al área transversal total presentada por los vasos sanguíneos. Esto se interpreta diciendo que entre más largo sea un vaso de un diámetro dado, mayor será la fricción presentada al flujo del líquido con la consecuente caída de la presión. También, cuando los vasos se ramifican y se vuelven más pequeños y numerosos, el área superficial total de los vasos aumenta, aumentando la superficie de fricción que abatirá la presión.
- La presión dentro de los vasos es directamente proporcional al gasto cardíaco e inversamente proporcional al área transversal total de los vasos. La presión deberá ser entonces mayor cerca del corazón y deberá decrecer a medida que la sangre atraviesa el número creciente de vasos de la periferia.
- La velocidad del flujo es directamente proporcional a la presión e inversamente proporcional al área transversal total de los vasos. Por tanto, el flujo deberá ser rápido en las arterias donde la presión es alta y el área de sección transversal es baja; deberá ser más lento donde hay más vasos (lechos capilares) y deberá aumentar nuevamente en las venas, donde el área es menor, aún cuando la presión haya caído.

- La presión, el flujo y la resistencia están relacionados por la ecuación:

$$\text{Flujo} = \frac{\text{Presión}}{\text{Resistencia}}$$

- La resistencia al flujo es directamente proporcional a la viscosidad de la sangre. La ley de Poiseuille considera la viscosidad de la sangre como determinante del flujo sanguíneo (Mc Clintid, 1989) y dice:

$$\text{Flujo} = \frac{\text{Presión} \times \text{Radio}^4}{\text{Longitud} \times \text{Viscosidad}}$$

1.3.1. REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial es vigilada continuamente por varios sensores localizados dentro del cuerpo. Siempre que la presión arterial varía de lo normal, se inician múltiples respuestas reflejas que causan los ajustes en el gasto cardíaco y en la resistencia periférica local, necesarios para regresar la presión arterial a sus cifras normales. La regulación de corta duración (segundos) de la presión arterial es llevada a cabo por cambios en la actividad de los nervios autónomos que conducen al corazón y a los vasos periféricos, mientras que la regulación a largo plazo (minutos a días), se lleva a cabo por otros mecanismos como cambios en el gasto cardíaco, ocasionando modificaciones en el volumen sanguíneo (Mohrman y Heller, 2007).

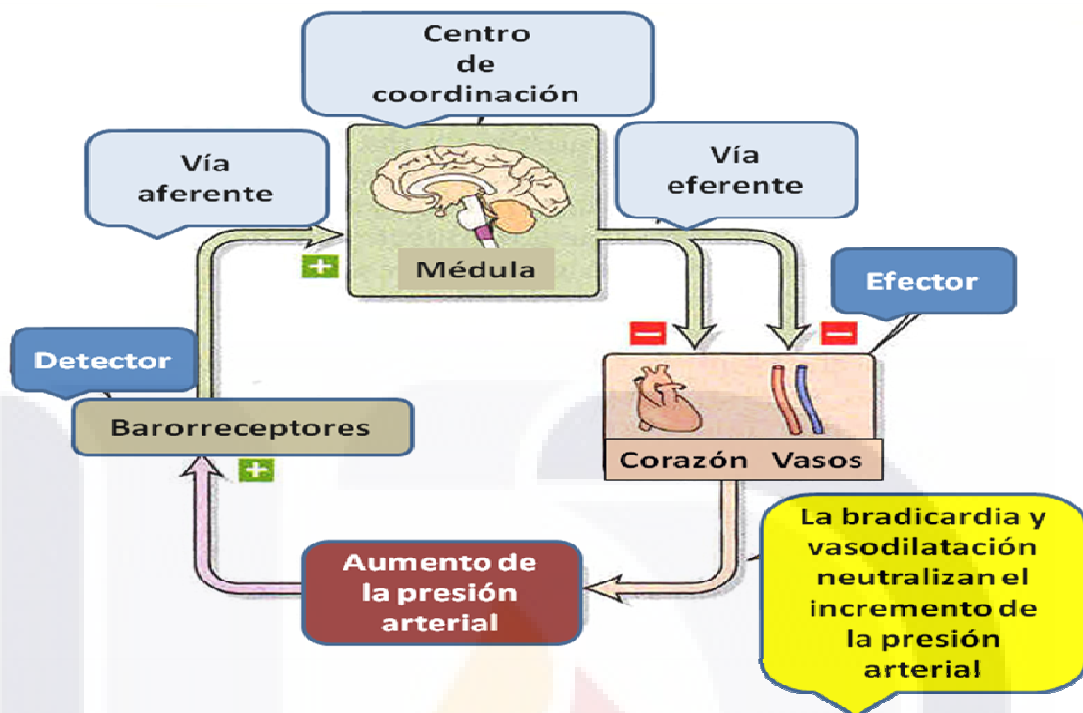
1.3.1.1. REGULACIÓN A CORTO PLAZO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El reflejo barorreceptor arterial es el mecanismo más importante que proporciona regulación a corto plazo de la presión arterial. Se debe recordar que los componentes normales de una vía refleja incluyen los receptores sensoriales, las vías aferentes, los centros de integración en el sistema nervioso central, las vías eferentes y los órganos efectores (corazón y vasos sanguíneos), ver **figura 21**.

Vías Aferentes

Los receptores sensoriales, llamados barorreceptores arteriales, se encuentran en abundancia en las paredes de la aorta y las arterias carótidas. Las principales concentraciones de estos receptores se localizan cerca del arco de la aorta (barorreceptores aórticos) y en la bifurcación de la arteria carótida común dentro de las arterias carótidas internas y externas, en cualquiera de los lados del cuello (los barorreceptores sinusales carotídeos). Los receptores en sí son mecanorreceptores que son sensibles de manera indirecta a la presión arterial del grado de expansión de las paredes elásticas arteriales. En general, el aumento de expansión causa un incremento en la frecuencia de generación del potencial de acción de los barorreceptores arteriales. Si por alguna razón la presión arterial permanece elevada durante un periodo de varios días, la velocidad de funcionamiento del barorreceptor regresa en forma gradual y se normaliza. Por tanto, se dice que los barorreceptores arteriales se adaptan a los cambios de larga duración de la presión arterial. Por esta razón, el reflejo barorreceptor arterial funciona como un mecanismo para regular períodos cortos de la presión arterial.

Los potenciales de acción que generan los barorreceptores del seno carotídeo viajan a través de los nervios de este seno (nervios de Hering), que se unen a los nervios glosofaríngeos (IX nervio craneal) antes de entrar al sistema nervioso central. Las fibras aferentes de los barorreceptores aórticos corren hacia el sistema nervioso central en los nervios vagos (X nervio craneal) (*Mohrman y Heller, 2007*).



Fuente electrónica: <http://163.178.103.176/Tema3C/Grupos/Boron/BoTema3/A1Cap17a24/Cap22/Boron%2520fig%252022-1.jpg&imgrefurl=http://163.178.103.176/>

Figura 21. Control barorreceptor de la presión arterial, ejemplo de un incremento de la presión arterial.

Vías eferentes

Las vías eferentes tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos son las fibras posganglionarias, cuyos cuerpos celulares están en los ganglios por fuera del sistema nervioso central. La actividad de las fibras posganglionares terminales del sistema nervioso autónomo se determinan por la de las fibras preganglionares, cuyos cuerpos celulares están dentro del sistema nervioso central. En las vías simpáticas, los cuerpos celulares de las fibras preganglionares se ubican dentro de la médula espinal. Estas neuronas preganglionares tienen actividad espontánea modulada por la excitación e inhibición, que se produce en los centros del encéfalo y que descienden por las vías medulares excitatorias e inhibitorias. En el sistema parasimpático, los cuerpos celulares de las fibras preganglionares

se localizan dentro del encéfalo y su actividad espontánea es modulada por los centros adyacentes en el encéfalo (*Mohrman y Heller, 2007*).

Integración Central

La integración central implicada en la regulación refleja del sistema cardiovascular ocurre en su mayoría en la médula oblongada, tradicionalmente se le conoce como centros cardiovasculares medulares. Las interconexiones neurales entre las estructuras difusas en esta área son complejas y parecen servir a múltiples funciones incluyendo, por ejemplo, el control respiratorio. Lo que se conoce con absoluta certeza es por donde salen y entran de la médula oblongada las vías cardiovasculares aferentes y eferentes, la información sensorial aferente de los barorreceptores arteriales entra en el núcleo del haz solitario medular, donde se retrasmite, a través de las vías polisinápticas hacia otras estructuras en la médula oblongada así como a otros centros más elevados del cerebro, como el hipotálamo. Los cuerpos celulares de los nervios cardíacos parasimpáticos vagales eferentes se localizan sobre todo en el núcleo ambiguo medular. La información eferente autónoma simpática proviene de la médula oblongada, del grupo de neuronas predominantemente de la médula ventrolateral rostral (a través de una vía excitatoria medular) o el núcleo rafé (por una vía inhibitoria medular). El proceso intermedio implicado en la integración real de la información sensorial en respuestas simpáticas y parasimpáticas no está bien claro, pero una gran parte de esta integración tiene lugar dentro de la médula oblongada y en centros más elevados como el hipotálamo.

Debido a que están activos los barorreceptores arteriales durante la presión arterial normal, se registra el grado que existe de tensión en los vasos a los centros de integración central, si existiera un aumento de tensión arterial registrado por los barorreceptores arteriales tiende de manera simultánea a:

- inhibir la actividad del sistema excitatorio simpático medular,
- estimular la actividad del sistema inhibitorio simpático espinal y,
- estimular la actividad de los nervios preganglionarios parasimpáticos. Por tanto, un aumento en la frecuencia de descarga del barorreceptor arterial (causado por el incremento de la presión arterial) ocasiona una disminución en la actividad tónica de los nervios simpáticos cardíacos y un aumento en la actividad tónica de los nervios parasimpáticos. Por el contrario, la

disminución en la presión arterial produce un aumento en la actividad simpática y disminución en la parasimpática (*Mohrman y Heller, 2007*).

1.3.1.2. OTROS REFLEJOS Y RESPUESTAS CARDIOVASCULARES

Reflejos de los receptores en el corazón y pulmones

Se ha identificado en la aurícula, ventrículos, vasos coronarios y pulmones un sinnúmero de mecanorreceptores y quimiorreceptores que pueden producir respuestas cardiovasculares reflejas. Una función general que realizan los receptores cardiopulmonares es sentir la presión o volumen en la aurícula y a través de las venas centrales. El aumento en la presión y el volumen venoso central activa el receptor por expansión, lo que produce una disminución en la actividad simpática refleja y la disminución de la presión venosa central ocasiona la respuesta contraria (*Mohrman y Heller, 2007*).

Reflejos quimiorreceptores

Las cifras bajas de PO_2 o PCO_2 elevadas en la sangre arterial producen aumentos en el reflejo del índice respiratorio y la presión arterial promedio. Esto parece ser el resultado del aumento de actividad de los quimiorreceptores arteriales, que se localizan en las arterias carótidas y en el arco de la aorta; y de los quimiorreceptores centrales, localizados en algún lugar dentro del sistema nervioso central. Es probable que estos últimos tengan un papel pequeño en la regulación normal de la presión arterial porque la PO_2 y la PCO_2 de la sangre arterial se mantienen normales, muy cerca de la constante, por efectos de los mecanismos de control respiratorio (*Dvorkin y Cardinali, 2003*).

Respuestas cardiovasculares relacionadas con la emoción

Las respuestas cardiovasculares a menudo se vinculan con algunos estados de emoción. Estas respuestas se producen en la corteza cerebral y llegan a los centros cardiovasculares medulares a través de las vías corticohipotálamicas. La menos complicada de estas respuestas es la ruborización que con frecuencia es detectable en los individuos durante estados de apuro o vergüenza. La respuesta de rubefacción implica una pérdida de la actividad vasoconstrictora sólo en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

determinados vasos cutáneos y esto produce la rubefacción permitiendo el congestionamiento de los senos venosos cutáneos.

La excitación o un sentido de peligro con frecuencia producen un patrón conductual complejo llamado reacción de alerta, implica un sinfín de respuestas como dilatación pupilar y aumento de la tensión arterial. El componente cardiovascular de la reacción de alerta es un aumento de la presión arterial que produce un incremento general en la actividad nerviosa simpática cardiovascular y una disminución en la actividad parasimpática cardíaca. Se cree que los centros en el hipotálamo posterior están implicados en la reacción de alerta porque muchos de los componentes de esta respuesta multifacética es posible reproducirlos en experimentos por estimulación eléctrica de esta área. Los efectos cardiovasculares generales son mediados a través de las comunicaciones hipotalámicas con los centros cardiovasculares medulares.

Algunos individuos responden a situaciones de estrés extremo desmayándose, una situación clínica conocida como síncope vasovagal. La pérdida de conciencia se debe a la disminución del flujo sanguíneo cerebral que se produce con una caída súbita de presión arterial que, a su vez, ocurre como resultado de una pérdida súbita del tono simpático y un gran aumento simultáneo en el tono parasimpático, así como una disminución en la frecuencia cardíaca. Las influencias sobre los centros cardiovasculares medulares que producen un síncope vasovagal parecen venir de la corteza vía los centros depresores en el hipotálamo anterior (*Mohrman y Heller, 2007*).

Respuestas reflejas al dolor

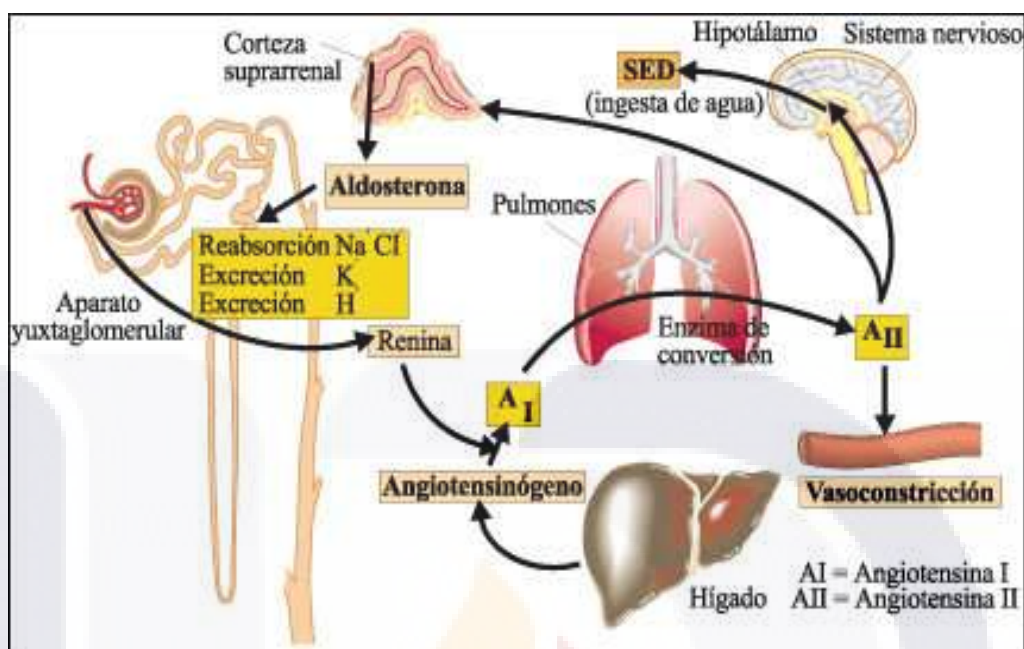
El dolor puede influir de forma positiva o negativa sobre la presión arterial. En general, el dolor cutáneo o superficial causa una elevación en la presión arterial similar a la relacionada con la respuesta de alerta, y quizá sobre muchas de las mismas vías. Sin embargo, el dolor profundo mediado por los receptores en las vísceras o articulaciones, a menudo induce una respuesta cardiovascular similar a la que acompaña el síncope vasovagal producida por la disminución del tono simpático, el aumento en el tono parasimpático y una disminución importante en la presión arterial. Esta respuesta contribuye al estado de choque que con frecuencia acompaña las lesiones por aplastamiento o al desplazamiento de las articulaciones (*Mohrman y Heller, 2007*).

Reflejos de regulación de la temperatura

Algunos reflejos cardiovasculares especiales que implican el control del flujo sanguíneo de la piel evolucionaron como parte de los mecanismos de regulación de la temperatura corporal. Las respuestas de regulación de la temperatura son controladas por el hipotálamo, que puede operar a través de los centros cardiovasculares para manejar de forma discreta la actividad simpática de los vasos cutáneos y, de este modo, el flujo sanguíneo de la piel. La actividad simpática de los vasos cutáneos es responsable de los cambios en la temperatura hipotalámica (*Mohrman y Heller, 2007*).

1.3.1.3. REGULACIÓN A LARGO PLAZO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Dado que el reflejo barorreceptor contrarresta muy bien las alteraciones a corto plazo en la presión arterial, no puede regularla con efectividad a largo plazo, porque la velocidad de funcionamiento del barorreceptor se adapta a los cambios prolongados en la presión arterial. Por lo tanto, el volumen sanguíneo en circulación puede influir en la presión arterial y esto se logra por medio de los riñones. Si la presión arterial se eleva, aumenta la eliminación de sal y agua por vía renal, lo que hace descender el volumen de sangre y normaliza la presión arterial. A la inversa, si la presión arterial disminuye, los riñones reducen la eliminación de sal y agua; en consecuencia, el volumen sanguíneo aumenta y la presión arterial retorna a sus valores normales. El sistema por el cual los riñones pueden regular la presión arterial se conoce como sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver **figura 22**), cuando disminuye la presión arterial se libera renina (una enzima renal) y ésta a su vez activa a la angiotensina II, una hormona que contrae las paredes musculares de las arterias pequeñas (arteriolas), en consecuencia, aumenta la presión arterial. La angiotensina II también estimula la secreción de la hormona aldosterona de la glándula suprarrenal, provocando la retención de sal (sodio) en los riñones y la eliminación de potasio; como el sodio retiene agua, se expande el volumen de sangre y aumenta la presión arterial (*Dvorkin y Cardinali, 2003*).



Fuente electrónica: <http://adolfoneda.com/ajustes-neurohormonales-autocrimos-y-paracinos/>

Figura 22. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

II. JUSTIFICACIÓN

El incremento de las enfermedades relacionadas al estilo de vida que llevan las personas ha generado un problema de salud pública importante. Las enfermedades cardiovasculares representan una de las primeras causa de muerte a nivel mundial y la búsqueda de fuentes terapéuticas en el reino animal como vegetal, constituye una fuente viable y económica para la industria farmacéutica. Países como India y China, han utilizado a la lombriz de tierra como un recurso natural contra las enfermedades cardiovasculares, sin embargo, para el caso de los productos derivados de la lombriz de tierra no hay suficientes estudios que complementen sobre el efecto que pudiera tener el fluido celómico sobre la presión arterial y el corazón, así como su posible toxicidad. Por lo tanto, en este proyecto se plantea la necesidad de evaluar los efectos cardiovasculares de la secreción del fluido celómico de la lombriz de tierra.

III. HIPÓTESIS

El fluido celómico de la lombriz de tierra tiene un efecto hipotensor sobre la presión arterial de la rata, cuyo mecanismo puede estar mediado por una acción directa sobre la musculatura de los vasos sanguíneos y sobre el corazón.

IV.OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar el efecto del fluido celómico sobre el sistema cardiovascular de la rata Wistar.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demostrar el efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre la presión arterial de la rata.
- Evaluar la respuesta de los anillos aórticos ante la presencia del fluido celómico fresco y liofilizado.
- Evaluar el efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre el sistema de conducción eléctrica del corazón.

V. MATERIALES Y MÉTODO

5.1. OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DEL FLUIDO CELÓMICO

Se utilizaron lombrices de tierra adultas de la especie *Eisenia foetida*, con un peso promedio de 300 mg, que se cultivaron bajo condiciones de humedad del 80%, a una temperatura de 25°C y con una dieta a base de cáscaras de melón, sandía, manzana y plátano.

Para la obtención del líquido celómico fresco (FCF) se emplearon 3 lombrices, que fueron retiradas de su medio de crecimiento y colocadas en una caja de Petri, enseguida se lavaron con agua desionizada, después se esperó un lapso de 2-3 hr, para que el tubo digestivo de la lombriz se vaciara. Una vez que pasó este tiempo, las lombrices fueron estimuladas con pulsos de corriente (20 mA) en 1 ml de Ringer Krebs (para el experimento de anillos aórticos) o de solución salina (para el experimento de presión arterial) en un tubo de ensayo, ver figura 23. Se agitó la secreción obtenida durante un lapso de 5-10 min en un agitador y se procedió a preparar las dosis. Para el caso de la secreción liofilizada (FCL), una vez que se obtuvo la secreción a través de los impulsos eléctricos se agregó 0.5 ml de agua destilada al tubo de ensayo, se agitó de 5-10 min en el agitador (los tubos de ensayo previamente tarados). Más tarde, se centrifugaron los tubos durante 10 min a 2500 rpm y se hizo la separación correspondiente del sobrenadante y el sedimento, la parte que se utilizó fue el sobrenadante, el cual fue tapado con parafilm. Con un alfiler se realizaron orificios al parafilm de cada uno de los tubos, para que las sustancias volátiles que contenía la secreción salieran. Se procedió a llevar los tubos a liofilizar durante 24 hr, pasado este tiempo, se pesaron los tubos para calcular el peso de la secreción obtenida.



Figura 23. Obtención de la secreción de la lombriz de tierra, en el panel (a) lombrices lavadas, han vaciado el tubo digestivo, en el panel (b) lombriz de tierra estimulada con impulsos eléctricos para la obtención del líquido celómico (coloración amarilla).

5.2. EVALUACIÓN DEL EFECTO FLUIDO CELÓMICO

5.2.1. Presión Arterial

Se emplearon 6 ratas Wistar macho, por serie experimental, con un peso entre 250-300 g, de 8 semanas, que fueron mantenidas en un bioterio con libre acceso a alimento y agua, las cuales fueron anestesiadas utilizando pentobarbital sódico (30 mg/kg) por vía intraperitoneal. Enseguida, se les practicó una traqueotomía insertándoles una cánula traqueal, para que pudieran respirar con facilidad. La presión arterial de las ratas se midió insertando un catéter de polietileno con una llave de tres vías en la arteria carótida izquierda (ver **figura 24**), para unirse a un transductor de presión y registrar cambios de presión, antes (presión basal o control) y después de suministrar el fluido celómico fresco y liofilizado. Para el registro de la presión arterial y análisis de los datos se utilizó el sistema BIOPAC (MP150) con el software Acqknowledge 3.8.2. La calibración para estos experimentos se realizó con una columna de mercurio unida al transductor de presión, la escala que se usó fue de 0-200 mmHg. Las dosis del fluido celómico fresco y liofilizado que se administró fue de 0.2, 0.8, 9 y 20 mg/Kg por vía intravenosa.

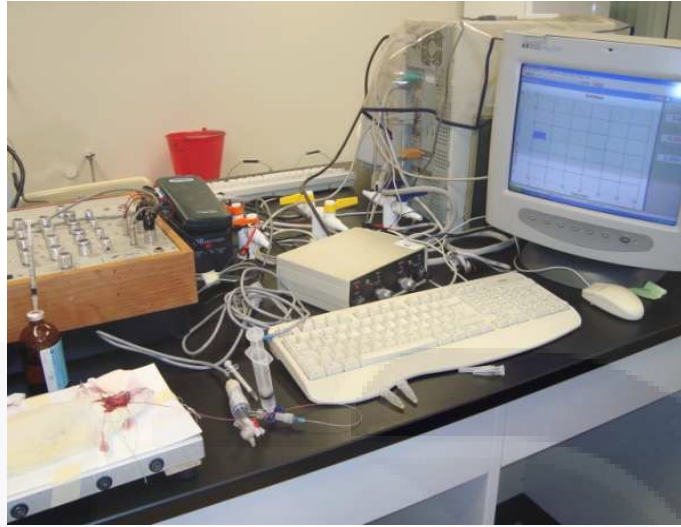


Figura 24. Medición de la presión arterial de la rata la cual se realiza a través del catéter que va de la arteria carótida al transductor de presión.

5.2.2. Anillos de Aorta

Se emplearon 6 ratas Wistar macho con las mismas características descritas anteriormente. La aorta fue extraída y cortada transversalmente en anillos de 3-4 mm de longitud, los cuales se suspendieron por un extremo del anillo aórtico, que se fijó mediante ganchos de alambre al fondo de la cámara para órgano aislado (ver **figura 25**). El otro extremo se acopló a un transductor de fuerza FT05, el cual está unido a un procesador de señales (Biopac) y una computadora, además se aplicó inicialmente una tensión de reposo de 1g. Previamente, se calibró este transductor con una pesa de 2.95 g. El volumen del baño contenía 10 ml de solución Ringer Krebs (NaCl, 118.5 mM; KCl, 4.5 mM; CaCl₂, 25 mM; MgSO₄, 1.1 mM; NaHCO₃, 25 mM; KH₂PO₄, 1.1 mM; dextrosa, 10 mM; pH, 7.0) y se mantuvo a 37°C por medio de una bomba termorreguladora, la preparación fue constantemente burbujeada con una mezcla de 95% O₂ y 5% CO₂. Después de un periodo de estabilización (30 min), durante el cual se registró la tensión basal, los anillos fueron contraídos con fenilefrina a una concentración de 1X10⁻⁶ M y relajados con acetilcolina, a una concentración de 1X10⁻⁵ M, lo que permitió constatar la viabilidad del tejido. Por último, se aplicó el líquido celómico de la

lombriz de tierra fresco y liofilizado obteniéndose una concentración en el baño de órgano de 0.05, 0.2, 5 y 12 $\mu\text{g/ml}$, los datos de las respuestas de los anillos de aorta se analizaron con el software Biopac AcqKnowledge 3.8.2.



Figura 25. Cámara para órgano aislado, el cual contiene un fragmento de aorta aislada (2-3 mm) que ha sido aislada, sujeta a un gancho en el fondo de la cámara y en la parte superior a un transductor de tensión.

5.2.3. Electrocardiograma del corazón

Esta serie experimental se hizo con 6 ratas Wistar macho, las cuales fueron anestesiadas utilizando pentobarbital sódico (30 mg/kg) por vía intraperitoneal. Enseguida, se les practicó una traqueotomía insertándoles una cánula traqueal, para que pudieran respirar con facilidad. Además, la arteria carótida izquierda y derecha fueron canuladas, la primera permitió la medición de la presión y la segunda la administración del líquido celómico fresco y liofilizado a concentraciones de 0.2, 0.8, 9 y 20 mg/Kg. Asimismo, se colocaron electrodos para registrar el electrocardiograma (derivación I de Einthoven; figura 26), unidos a un procesador de señales (Biopac MP150).

5.2.4. Análisis Estadístico

La prueba estadística que se aplicó fue un análisis de varianza (ANOVA de una vía), con una prueba de comparación múltiple (prueba de Dunnett) para analizar diferencias entre las distintas dosis administradas. Mientras que para la comparación del fluido celómico fresco y liofilizado se utilizó ANOVA de dos vías. En ambos casos se empleó un nivel de significancia fijado de $p < 0.05$ con la ayuda del programa Prisma 3.0.

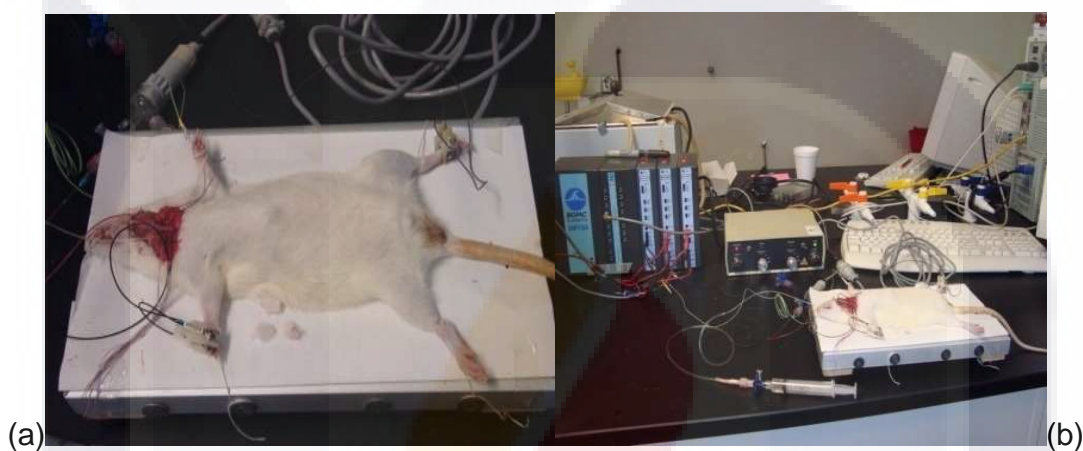


Figura 26. Se muestran fotografías de rata Wistar macho (a) con los cátodos en la mano derecha y mano izquierda, al igual que la pata derecha, (b) cátodos unidos al transductor de señales y éste a su vez, a una computadora para hacer el registro del electrocardiograma.

VI.RESULTADOS

6.1. Efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre los cambios producidos en la presión arterial en el animal completo

Cuando se administró por vía intravenosa el fluido celómico fresco (FCF) de la lombriz *Eisenia foetida* en el modelo de animal completo a concentraciones de 0.2, 0.8, 9 y 20 mg/Kg, el efecto que predominó fue la disminución de la presión arterial respecto a la presión arterial control registrada (ver **tabla 1**), dicho efecto fue estadísticamente significativo. En los registros del curso temporal de la presión arterial (**figura 27**), se observó un incremento después de la administración del fluido celómico en un tiempo promedio de 0.25 min, a todas las concentraciones probadas. Más tarde, se originó un descenso de la presión arterial, por debajo de la presión arterial basal, el cual fue significativo estadísticamente a las dosis bajas 0.2 y 0.8 mg, no así a concentraciones altas 9 y 20 mg, en un tiempo promedio de 5.30 min. Posteriormente, hubo una recuperación de la presión arterial (a un tiempo promedio de 6.30 min), seguido de una caída de la presión arterial (con significancia estadística para todas las dosis) a un tiempo promedio de 10 min, sin que se lograran restablecer los valores de presión arterial basal (ver **figura 28**).

En cuanto al fluido celómico liofilizado (FCL), tuvo un comportamiento similar al FCF (**figuras 27 y 29**). Primero hubo un ligero incremento de la presión arterial por arriba de la basal (tiempo promedio de 0.23 min), seguido de una disminución significativa de la presión arterial a un tiempo promedio de 4.30 min (**Tabla 2**), y una recuperación a la presión basal a un tiempo promedio de 7 min. Finalmente, se presentó un declive significativo de la presión arterial a un tiempo promedio de 10 min, sin recuperación.

Tabla 1. Efectos en la presión arterial producidos por el líquido celómico fresco de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCF (mg/Kg)	Presión Arterial (mm Hg)								
	No. Ratas	Basal	0.18± 0.08 Min	2 ± 2.30 min	3.30 ± 2.66 min	4.30 ± 2.31 Min	5.30± 2.87 min	8 ± 2.75 min	12 ± 2.81 min (muerte)
0.2	6	132.18 ± 7.55	165.21 ± 15.64	101.50 ± 37.89	144.20 ± 26.65	88.39 ± 20.69*	137.80 ± 39.73	61.71 ± 6.86*	32.96 ± 13.80*
0.8			167.10 ± 13.58	113.40 ± 21.47	141.40 ± 29.71	81.21 ± 21.06*	121.20 ± 32.84	52.23 ± 5.01*	20.04 ± 2.60*
9			0.31±0.15 min	6 ± 3.57 min	8 ± 4.24 min	12.30 ± 3.35 Min	16 ± 1.88 min (muerte)		
			145.30 ± 12.60	103.90 ± 40.62	140.60 ± 32.13	58.10 ± 8.70*	23.25 ± 5.97*		
20			166.70 ± 16.85	76.98 ± 27.08	133.00 ± 38.29	63.75 ± 12.87*	30.26 ± 14.32*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Tabla 2. Efectos en la presión arterial producidos por el líquido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCL (mg/Kg)	Presión Arterial (mm Hg)								
	No. Ratas	Basal	0.29± 0.12 Min	3.30 ± 2.10 Min	4.30± 2.81 min	7 ± 2.81 min	8.30±2.81 min	10.30±3.43 min	13 ± 3.48 min (muerte)
0.2	6	132.45 ± 5.69	154.30 ± 19.45	91.99 ± 21.64*	117.50 ± 18.48	70.95 ± 33.96*	115.20 ± 18.36	61.56 ± 7.20*	21.90 ± 1.61*
0.8			148.80 ± 22.69	97.89 ± 14.42*	143.50 ± 23.30	88.71 ± 17.47*	121.60 ± 22.16	69.55 ± 8.25*	24.16 ± 8.11*
9			0.16±0.09 Min	5.30 ± 1.38 min	6.30± 1.23 min	9.30± 1.85 min	13 ± 2.35 min (muerte)		
			159.40 ± 10.26	87.38 ± 32.36*	150.20 ± 32.67	63.32 ± 5.32*	29.11 ± 12.80*		
20			154.40 ± 22.60	80.94 ± 12.80*	141.80 ± 21.52	65.53 ± 5.28*	30.26 ± 14.32*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

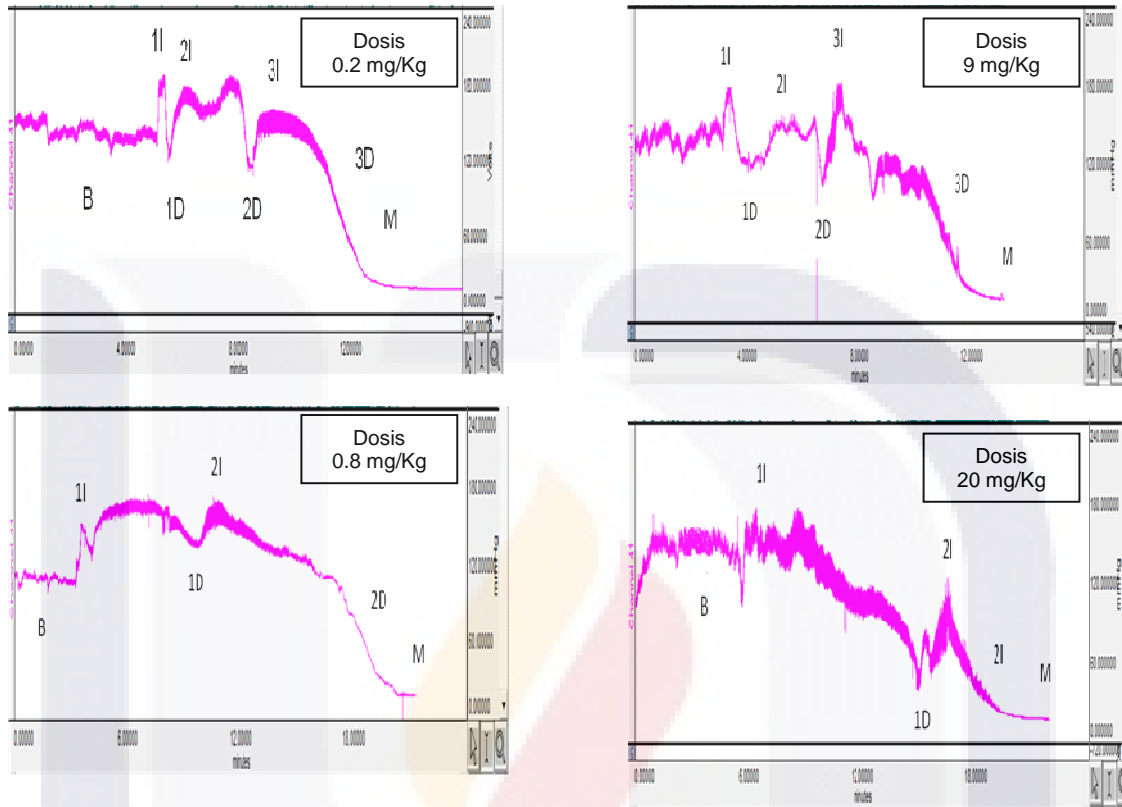


Figura 27. Trazos representativos del registro temporal de la presión arterial de las ratas a diferentes dosis de FCF. Donde B=Presión arterial basal (antes de aplicar la dosis), 1I=Primer incremento que corresponde a 0.25 min (todas las dosis), 1D=Primer descenso al minuto 2 (dosis 0.2 y 0.8 mg/Kg) y al minuto 6 (dosis de 9 y 20 mg/Kg), 2I=Segundo incremento al minuto 3.30 (dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg) y al minuto 8 (dosis de 9 y 20 mg/Kg), 2D=Segundo descenso al minuto 4.30 (dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg) y al minuto 12.30 (dosis de 9 y 20 mg/Kg), 3I=Tercer incremento al minuto 5.30 (dosis 0.2 y 0.8 mg/Kg), 3D=Tercer descenso al minuto 8 (dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg) y M=presión arterial al morir la rata al minuto 14 (todas las dosis).

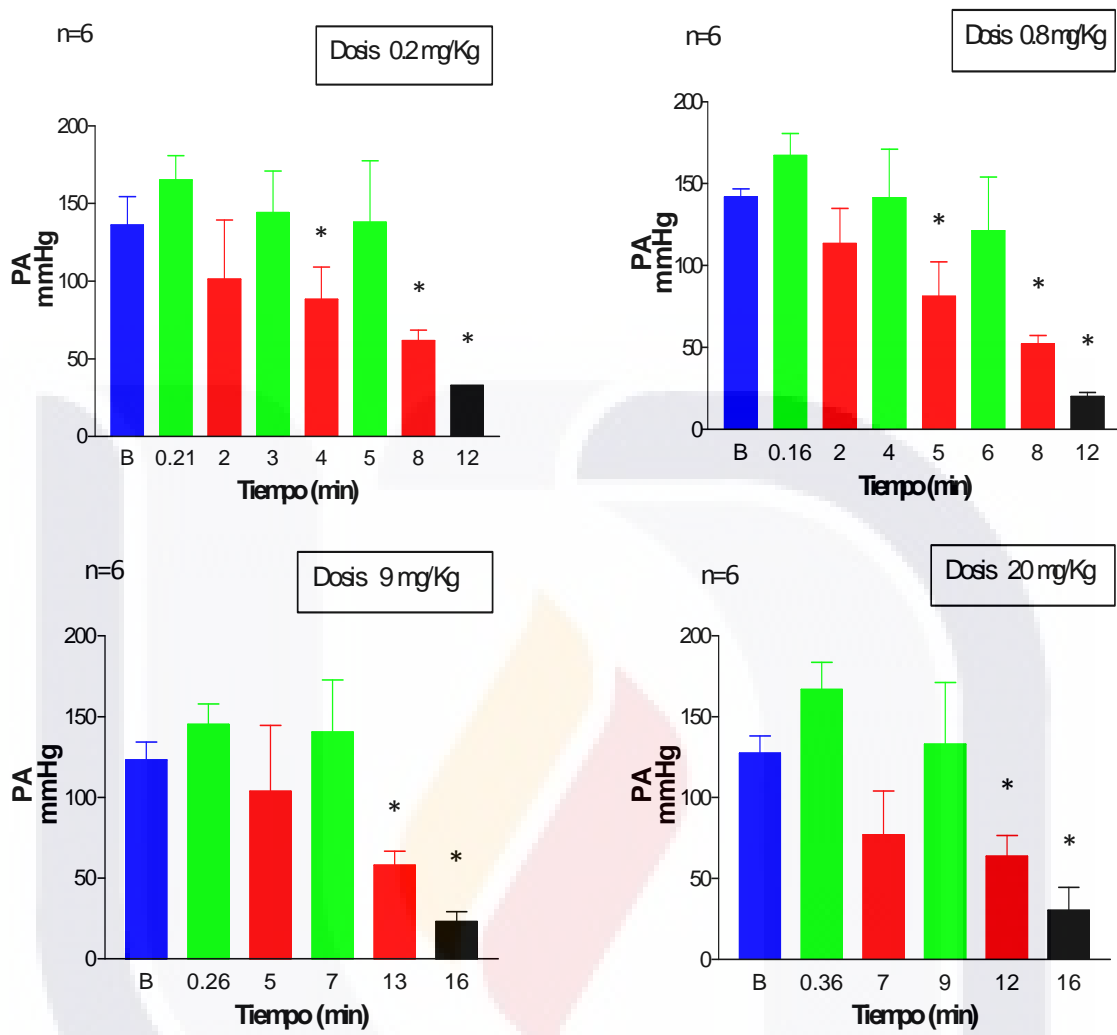


Figura 28. Efecto del FCF de la lombriz de tierra *E. foetida* sobre la presión arterial de la rata a diferentes dosis (ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05).

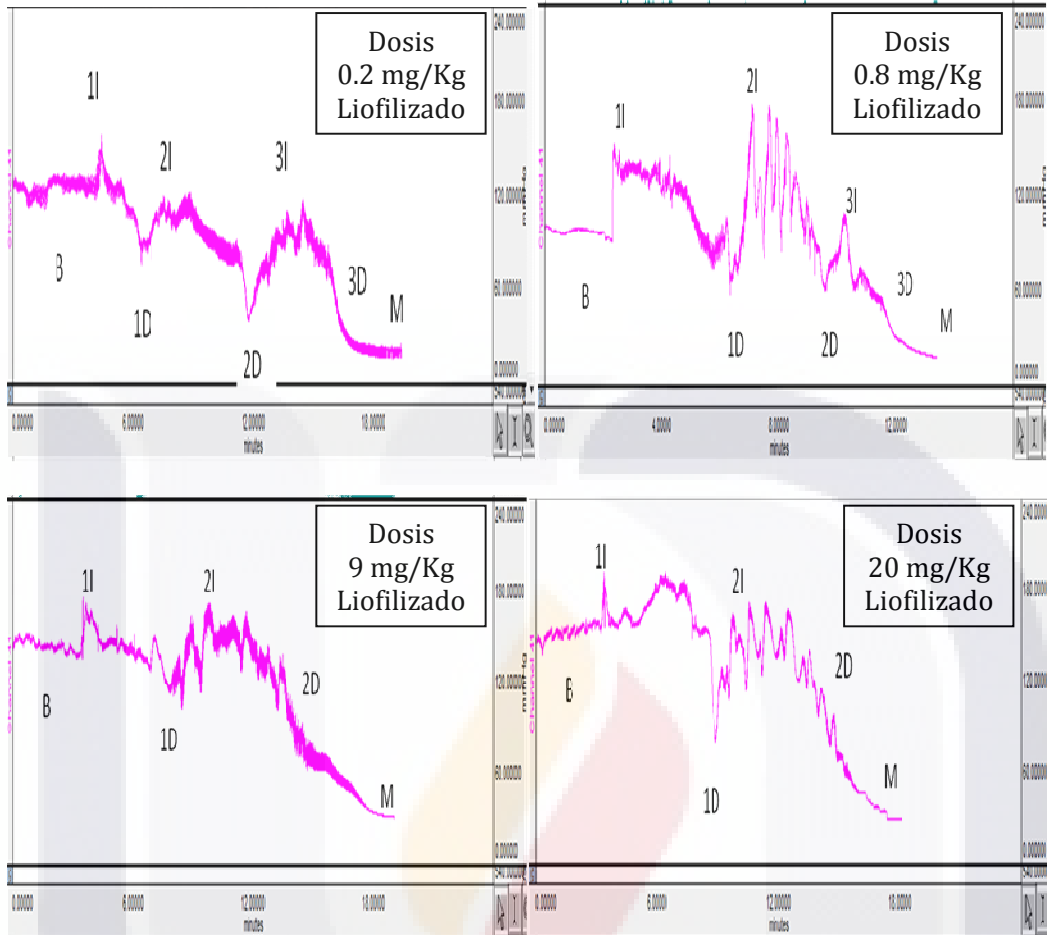


Figura 29. Trazos representativos del registro temporal de la presión arterial de las ratas a diferentes dosis del FCL. Donde B=Presión arterial basal (antes de aplicar la dosis), 1I=Primer incremento que corresponde a 0.23 min (todas las dosis), 1D=Primer descenso al minuto 3.30 (dosis 0.2 y 0.8 mg/Kg) y al minuto 5.30 (dosis de 9 y 20 mg/Kg), 2I=Segundo incremento al minuto 4.30 (dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg) y al minuto 6.30 (dosis de 9 y 20 mg/Kg), 2D=Segundo descenso al minuto 7 (dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg) y al minuto 9.30 (dosis de 9 y 20 mg/Kg), 3I=Tercer incremento al minuto 8.30 (dosis 0.2 y 0.8 mg/Kg), 3D=Tercer descenso al minuto 10.30 (dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg) y M=presión arterial al morir la rata al minuto 13 (todas las dosis).

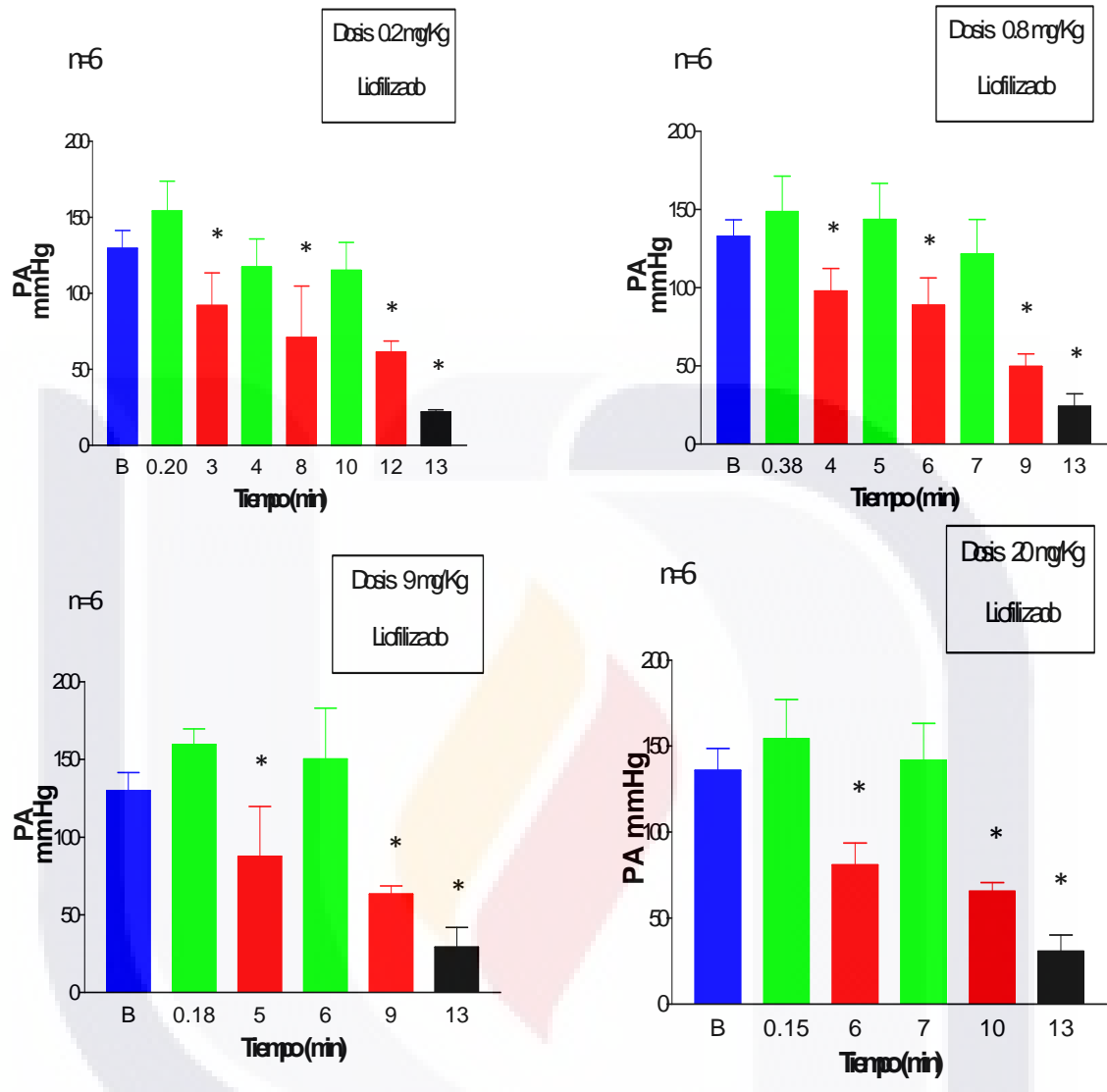


Figura 30. Gráficas del efecto del FCL de la lombriz de tierra *E. foetida* sobre la presión arterial de la rata a diferentes dosis (ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$).

6.2. Efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre los anillos de aorta de ratas

La aplicación del FCF sobre los anillos de aorta tuvo un efecto vasoconstrictor en las cuatro concentraciones respecto a la tensión basal (ver **tabla 3**). Las concentraciones de 5 y 12 µg/ml fueron consideradas estadísticamente significativas, la menor tensión en la aorta se registró a la concentración de 0.05 µg/ml y la mayor tensión a 12 µg/ml, ver **figura 32**.

Al aplicar el FCL, también reveló un efecto vasoconstrictor en los anillos de aorta (ver **tabla 3**), que no tiene significancia estadística. La tensión aumentó conforme se aplicó mayor dosis, sin embargo, en la dosis mayor (12 µg/ml) sufre una ligera disminución en comparación con la dosis anterior (5 µg/ml), ver **figura 32**.

El registro de la tensión en los vasos de aorta (ver **figura 31**), empleando FCF y FCL, consistió en una fase de tensión basal, seguida de un incremento de la tensión en el anillo por la aplicación de la dosis y finalmente, la administración de fenilefrina y acetilcolina manejados como indicativos de que el anillo de aorta era capaz de contraerse y relajarse.

Tabla 3. Efectos del líquido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* sobre la tensión de los anillos de aorta de rata a diferentes concentraciones.

Fluido celómico	Tensión anillos de aorta (g)					
	No. Ratas	Basal	0.05 µg/ml	0.2 µg/ml	5 µg/ml	12 µg/ml
Fresco	6	1.05 ± 0.09	1.24 ± 0.22	1.34 ± 0.21	1.47 ± 0.28 *	1.47 ± 0.26 *
Liofilizado		1.26 ± 0.08	1.31 ± 0.10	1.38 ± 0.16	1.39 ± 0.24	1.34 ± 0.36

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

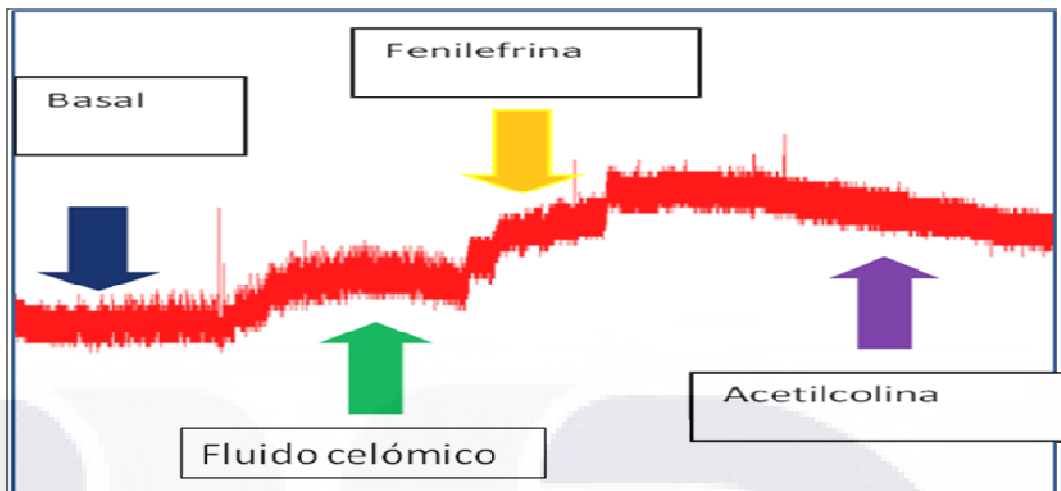


Figura 31. Registro representativo del efecto del FCF y FCL de la lombriz de tierra *E. foetida* sobre anillos de aorta de rata a varias concentraciones (ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$).

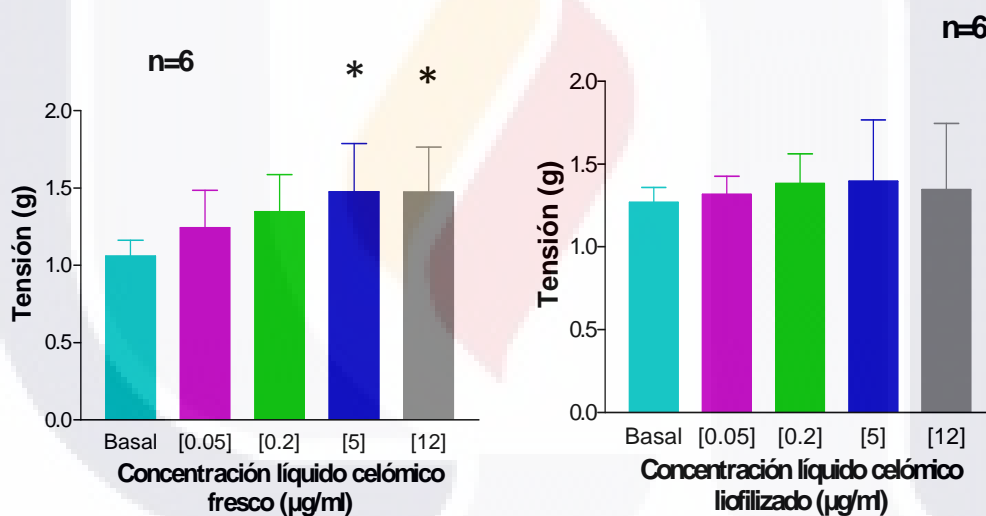


Figura 32. Efecto del FCF y FCL de la lombriz de tierra *E. foetida* sobre anillos de aorta de rata a diferentes concentraciones (ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$).

6.3. Efecto del fluido celómico fresco y liofilizado sobre el electrocardiograma de ratas íntegras

Las condiciones basales del registro electrocardiográfico del fluido celómico en fresco y liofilizado se pueden apreciar en las **tablas 4-11**, cuyos parámetros tomados en cuenta fueron la duración de cada ciclo cardíaco (intervalo R-R), la amplitud de la onda R, la duración del complejo QRS y la frecuencia cardíaca (FC). Una vez que se administró el FCF a las diferentes dosis, se produjeron cambios en la duración del ciclo cardíaco, aumentando el tiempo que dura cada intervalo R-R conforme avanza el tiempo (ver **figura 34**), pero ha resultado tener un valor significativo para las dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg en un tiempo promedio de 8 min, en cambio a la dosis de 9 mg/Kg fue significativo al tiempo promedio de 12.30 min y finalmente, para la dosis de 20 mg/Kg el tiempo promedio donde hay mayor significancia es a partir de los 6 min. En el siguiente parámetro que es la amplitud de R, para las dosis menores no existen alteraciones durante el curso temporal del efecto que produce el FCF, solamente ha sido estadísticamente significativo a las dosis de 9 y 20 mg/Kg a partir de los 12.30 min (tiempo promedio), ver **figura 35**. Los resultados del tercer parámetro que se valoró, el tiempo de duración del complejo QRS, el efecto que provoca el FCF es un aumento en la duración del complejo QRS, siendo significativo en las dosis menores desde el minuto 8 y en las dosis altas iniciando desde el minuto 6 (tiempo promedio), ver **figura 36**. Por último, el efecto que induce el FCF sobre la frecuencia cardíaca fue una disminución de la misma respecto a los valores basales, donde a la dosis de 0.2 mg/Kg comienza a ser significativo a partir del minuto 4.30 (tiempo promedio), a la dosis de de 0.8 mg/Kg aparece más rápido a un tiempo promedio de 2 min, a 9 y 20 mg/Kg el efecto fue significativo, comenzando desde un tiempo promedio de 6 min (ver **figura 37**). Todas estas alteraciones electrocardiográficas se muestran en los registros del ECG, en la **figura 33**.

Cuando se administró el FCL a las cuatro dosis, el efecto que ocasionó es igual al efecto que causó el FCF. Se observó un aumento en el tiempo de duración del intervalo R-R, donde a dosis de 0.2 y 0.8 mg/Kg tuvo significancia los resultados a un tiempo promedio de 10.30 -13 min, a las dosis de 9 y 20 mg/Kg es en un tiempo promedio de 9.30-13 min, ver **figura 39**. Asimismo, el aumento de la amplitud de la onda R a las cuatro dosis sólo tuvo significancia al minuto 13, ver **figura 40**. Respecto al tiempo de duración del complejo QRS, hubo significancia

solo a un tiempo promedio de 10.30 min a las dosis bajas, mientras que a las dosis altas comenzó a tener un efecto estadísticamente significativo a partir del minuto 5.30, 6.30 y 9.30 (tiempo promedio), ver **figura 41**. Finalmente, la disminución de la frecuencia cardíaca a dosis bajas tuvo significancia a partir del minuto 10.30 y en las dosis altas inició desde el minuto 5.30 (tiempo promedio), ver **figura 42**. Algunos trazos representativos de estos cambios que fueron registrados en las cuatro dosis se pueden apreciar en la **figura 38**.

Tabla 4. Cambios en el intervalo R-R en el electrocardiograma por el fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCF (mg/Kg)	Intervalo R-R (seg)								
	No. Ratas	Basal	0.18 ± 0.08 min	2 ± 2.30 Min	3.30 ± 2.66 min	4.30 ± 2.31 Min	5.30 ± 2.87 Min	8 ± 2.75 min	12 ± 2.81 min (muerte)
0.2	6	0.1903 ± 0.01	0.1979 ± 0.02	0.2549 ± 0.08	0.2505 ± 0.05	0.3999 ± 0.26	0.5159 ± 0.30	0.8485 ± 0.40*	1.1630 ± 0.32*
0.8			0.2023 ± 0.05	0.3085 ± 0.28	0.2656 ± 0.09	0.4442 ± 0.32	0.4592 ± 0.19	0.9698 ± 0.15*	1.6780 ± 0.30*
9			0.31 ± 0.15 min	6 ± 3.57 min	8 ± 4.24 Min	12.30 ± 3.35 Min	16 ± 1.88 min (muerte)		
			0.3117 ± 0.10	0.3281 ± 0.08	0.2799 ± 0.13	1.1960 ± 0.22*	1.8840 ± 0.40*		
20			0.2314 ± 0.05	0.5310 ± 0.18*	0.6476 ± 0.24	1.0060 ± 0.16*	1.7510 ± 0.38*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Tabla 5. Cambios en la amplitud de la onda R en el electrocardiograma por el fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCF (mg/Kg)	Amplitud R (mV)								
	No. Ratas	Basal	0.18 ± 0.08 min	2 ± 2.30 Min	3.30 ± 2.66 min	4.30 ± 2.31 Min	5.30 ± 2.87 Min	8 ± 2.75 min	12 ± 2.81 min (muerte)
0.2	6	0.15 ± 0.03	0.19 ± 0.15	0.21 ± 0.10	0.17 ± 0.10	0.19 ± 0.09	0.10 ± 0.09	0.22 ± 0.26	0.20 ± 0.11
0.8			0.18 ± 0.10	0.17 ± 0.07	0.17 ± 0.08	0.20 ± 0.07	0.19 ± 0.09	0.25 ± 0.10	0.23 ± 0.10
9			0.31 ± 0.15 min	6 ± 3.57 min	8 ± 4.24 Min	12.30 ± 3.35 Min	16 ± 1.88 min (muerte)		
			0.11 ± 0.06	0.11 ± 0.05	0.13 ± 0.05	0.26 ± 0.20*	0.27 ± 0.22*		
20			0.13 ± 0.03	0.10 ± 0.04	0.23 ± 0.11	0.21 ± 0.09*	0.29 ± 0.23*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Tabla 6. Cambios en la duración del complejo QRS en el electrocardiograma por el fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCF (mg/Kg)	Complejo QRS (seg)								
	No. Ratas	Basal	0.18 ± 0.08 min	2 ± 2.30 Min	3.30 ± 2.66 min	4.30 ± 2.31 Min	5.30 ± 2.87 Min	8 ± 2.75 min	12 ± 2.81 min (muerte)
0.2	6	0.030 ± 0.00	0.035 ± 0.000	0.036 ± 0.004	0.036 ± 0.006	0.043 ± 0.011	0.038 ± 0.005	0.060 ± 0.020*	0.047 ± 0.010*
0.8			0.028 ± 0.002	0.035 ± 0.003	0.035 ± 0.004	0.040 ± 0.004	0.044 ± 0.005	0.060 ± 0.017*	0.045 ± 0.011*
9			0.31 ± 0.15 min	6 ± 3.57 min	8 ± 4.24 Min	12.30 ± 3.35 Min	16 ± 1.88 min (muerte)		
			0.036 ± 0.004	0.041 ± 0.005*	0.044 ± 0.006*	0.050 ± 0.006*	0.039 ± 0.005*		
20			0.039 ± 0.008	0.046 ± 0.008*	0.046 ± 0.007*	0.048 ± 0.007*	0.041 ± 0.002*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Tabla 7. Efectos del líquido celómico fresco de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* sobre la frecuencia cardíaca a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCF (mg/Kg)	Frecuencia Cardíaca (latidos/min)								
	No. Ratas	Basal	0.18 ± 0.08 min	2 ± 2.30 Min	3.30 ± 2.66 min	4.30 ± 2.31 Min	5.30 ± 2.87 Min	8 ± 2.75 min	12 ± 2.81 min (muerte)
0.2	6	326 ± 15	306 ± 26	252 ± 67	246 ± 52	193 ± 64*	163 ± 120	71 ± 16*	53 ± 14*
0.8			334 ± 64	266 ± 113*	276 ± 82	175 ± 77*	166 ± 76	62 ± 10*	38 ± 9*
9			0.31 ± 0.15 min	6 ± 3.57 min	8 ± 4.24 Min	12.30 ± 3.35 Min	16 ± 1.88 min (muerte)		
			204 ± 53	191 ± 48*	242 ± 99	49 ± 5*	37 ± 5*		
20			245 ± 35	118 ± 27*	110 ± 65	61 ± 11*	31 ± 13*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Derivación I

FCF

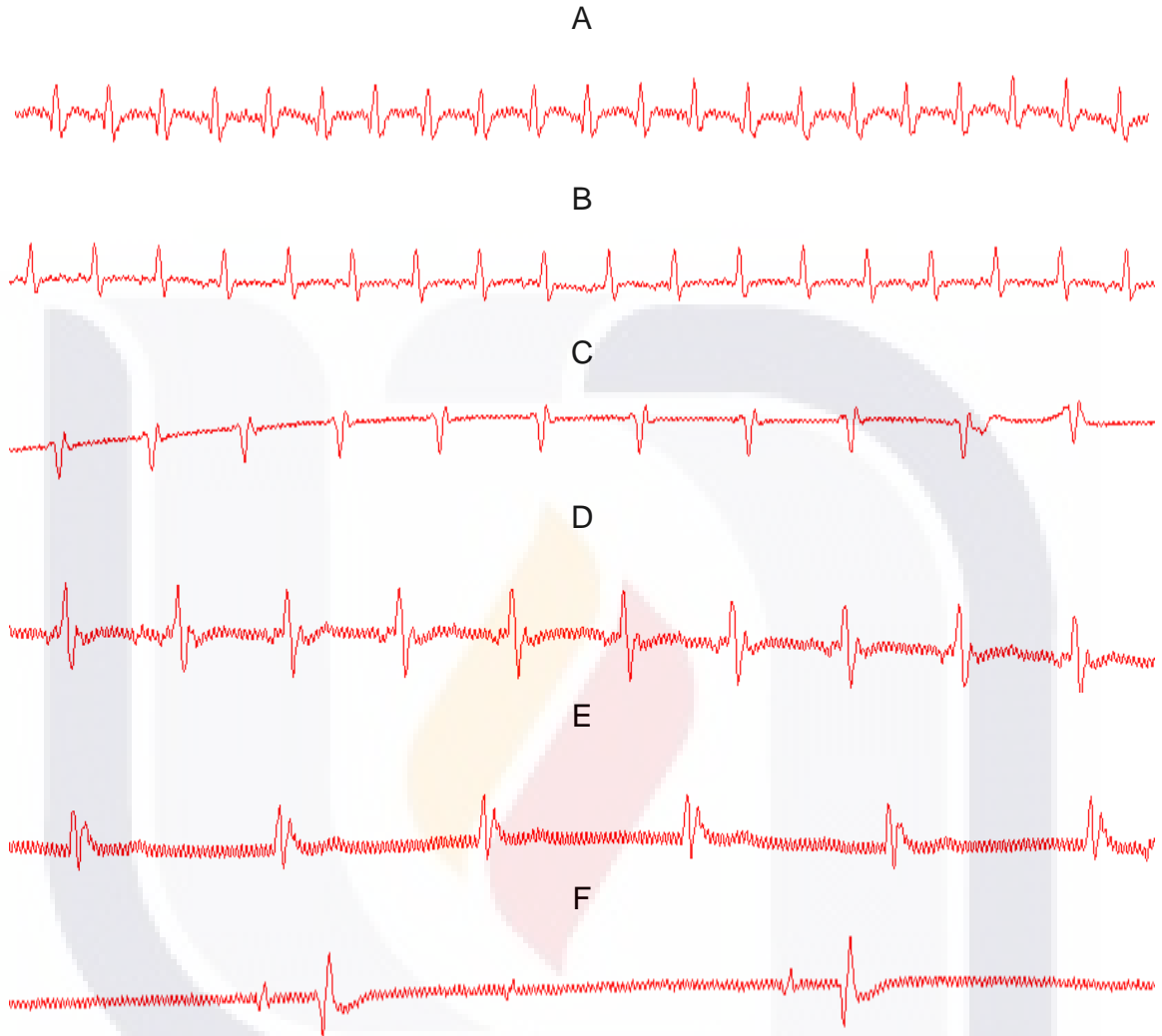


Figura 33. Electrocardiogramas representativos del efecto del FCF de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis en ratas. A=electrocardiograma en condiciones basales, B=electrocardiograma después de la administración de la dosis del FCF, período donde se incrementó la PA. C=electrocardiograma que se relaciona en los instantes donde la PA disminuyó. D=electrocardiograma que corresponde a la fase donde la PA permanece en valores similares a la PAB. E y F = electrocardiograma que pertenece al declive total de la PA en la rata.

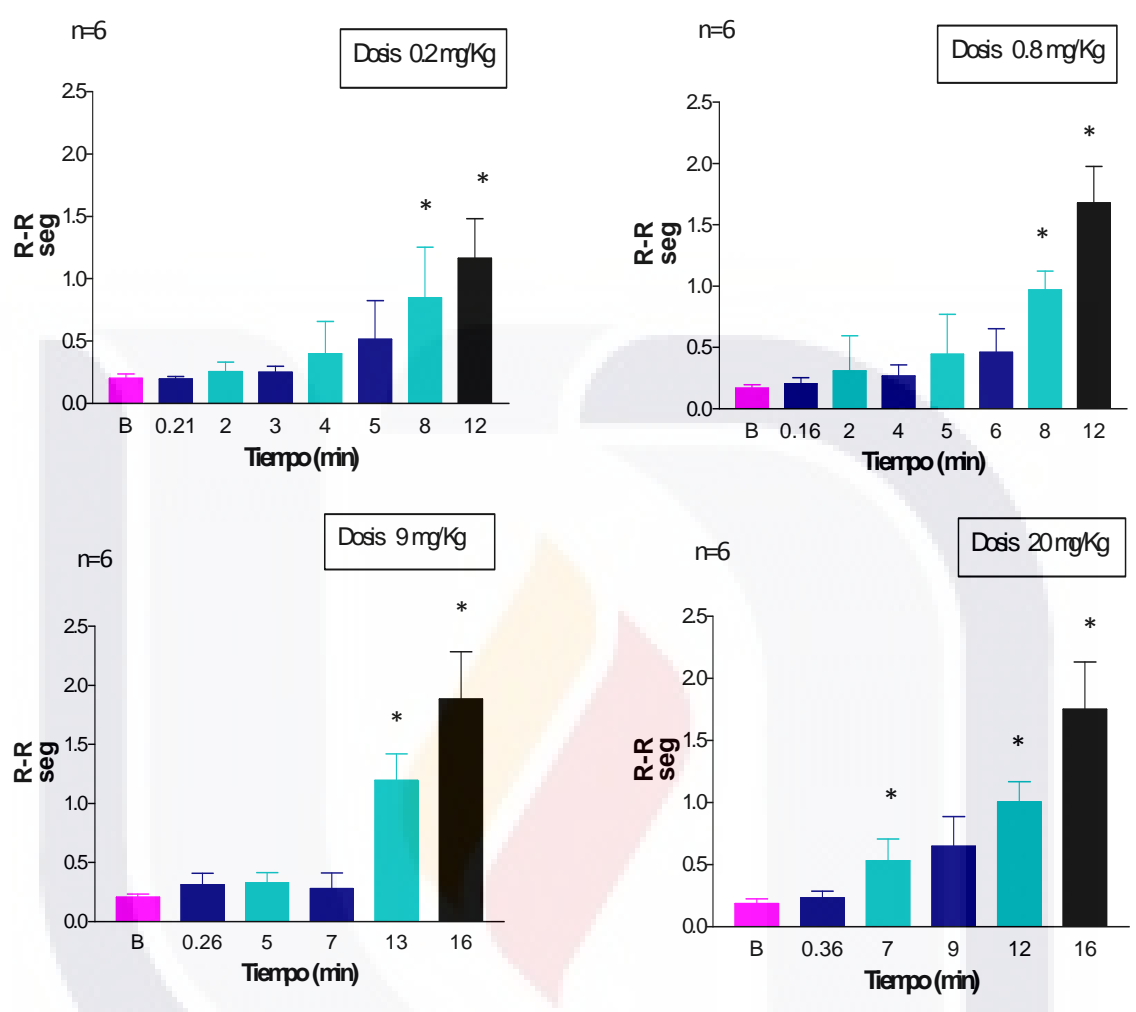


Figura 34. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre el tiempo que transcurre de una onda R a otra onda R (intervalo R-R) en el electrocardiograma, ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05.

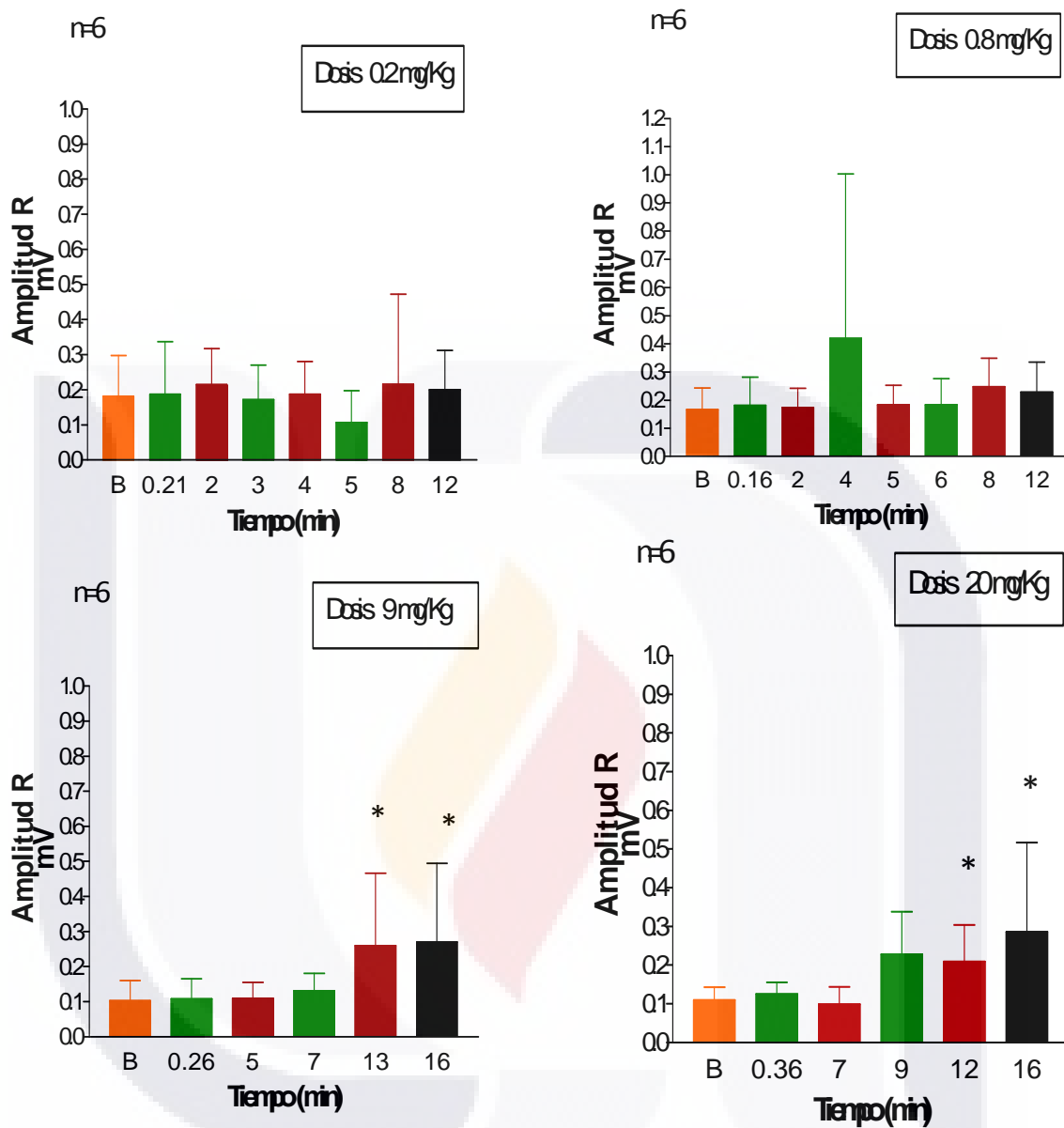


Figura 35. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre la amplitud de la onda R en el electrocardiograma (ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$).

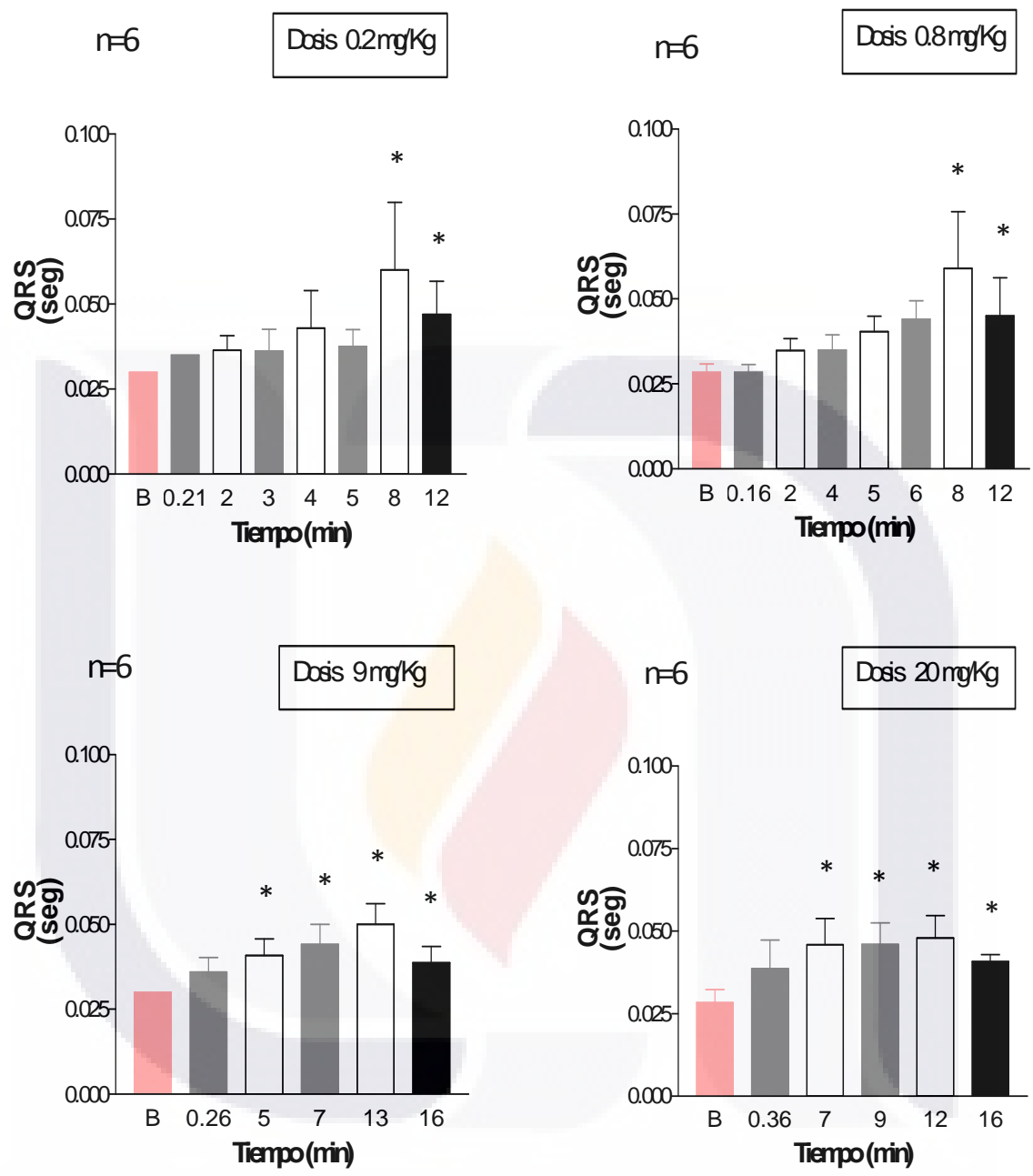


Figura 36. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre la duración del complejo QRS en el electrocardiograma (ancho del complejo QRS), ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05.

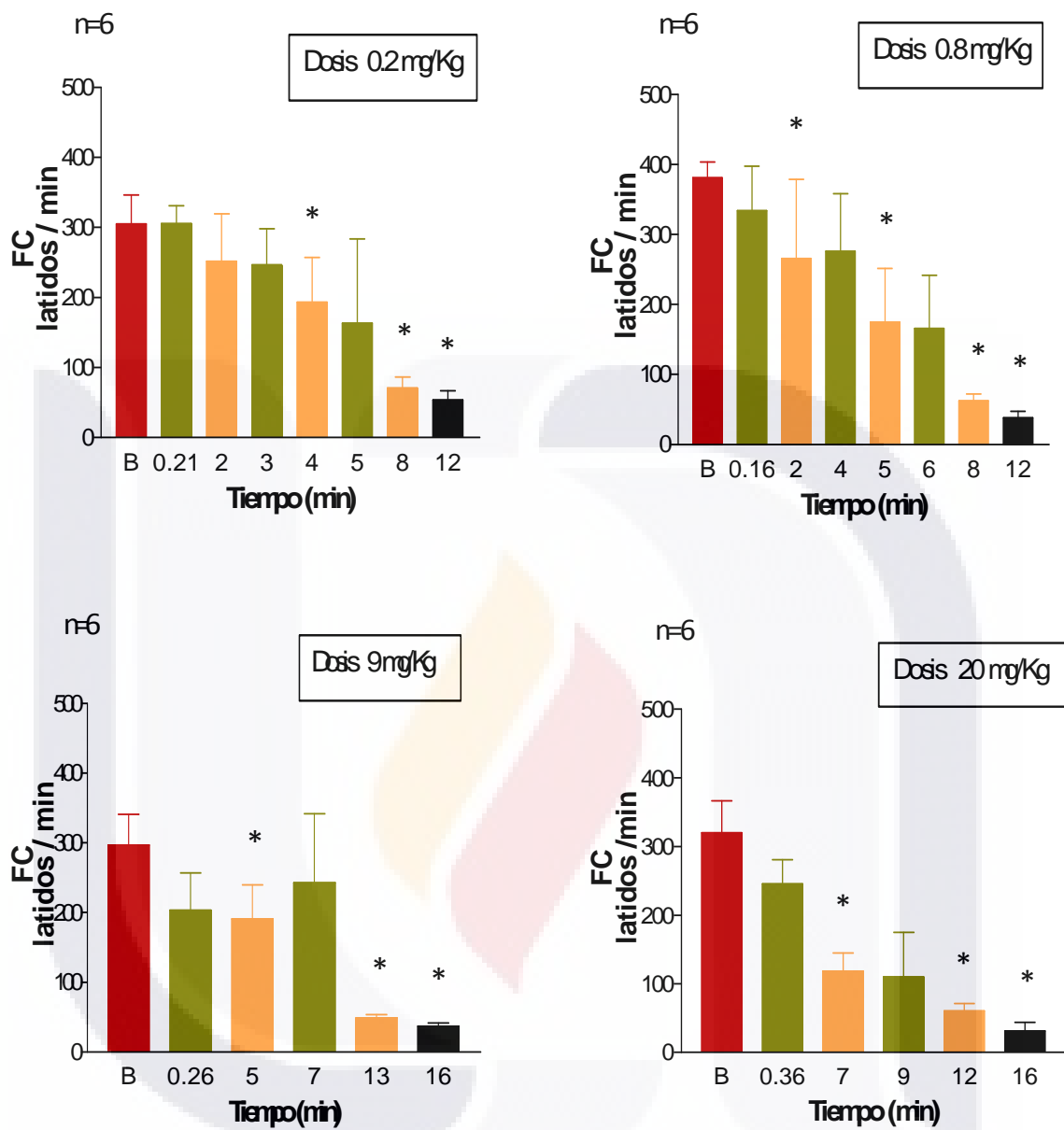


Figura 37. Efecto del fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre la frecuencia cardíaca (ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05).

Tabla 8. Cambios en el intervalo R-R en el electrocardiograma por el fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCL (mg/Kg)	Intervalo R-R (seg)								
	No. Ratas	Basal	0.29 ± 0.12 Min	3.30 ± 2.10 min	4.30 ± 2.81 min	7 ± 2.81 min	8.30 ± 2.81 Min	10.30 ± 3.43 min	13 ± 3.48 min (muerte)
0.2	6	0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.05	0.21 ± 0.05	0.20 ± 0.04	0.24 ± 0.03	0.49 ± 0.29	0.78 ± 0.16*	1.43 ± 0.80*
0.8			0.17 ± 0.04	0.21 ± 0.08	0.20 ± 0.08	0.25 ± 0.09	0.34 ± 0.19	0.77 ± 0.32*	1.05 ± 0.20*
9			0.16 ± 0.09 Min	5.30 ± 1.38 min	6.30 ± 1.23 Min	9.30 ± 1.85 min	13 ± 2.35 min (muerte)		
			0.20 ± 0.05	0.41 ± 0.11	0.44 ± 0.13	1.02 ± 0.35*	1.35 ± 0.21*		
20			0.18 ± 0.02	0.37 ± 0.10	0.51 ± 0.11	0.79 ± 0.09*	1.64 ± 0.85*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Tabla 9. Cambios en la amplitud de la onda R en el electrocardiograma por el fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCL (mg/Kg)	Amplitud R (mV)								
	No. Ratas	Basal	0.29 ± 0.12 min	3.30 ± 2.10 min	4.30 ± 2.81 min	7 ± 2.81 min	8.30 ± 2.81 min	10.30 ± 3.43 min	13 ± 3.48 min (muerte)
0.2	6	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.03	0.13 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.13 ± 0.06	0.17 ± 0.06	0.32 ± 0.16*
0.8			0.15 ± 0.08	0.14 ± 0.07	0.12 ± 0.06	0.13 ± 0.05	0.16 ± 0.08	0.17 ± 0.09	0.27 ± 0.08*
9			0.16 ± 0.09 min	5.30 ± 1.38 min	6.30 ± 1.23 Min	9.30 ± 1.85 min	13 ± 2.35 min (muerte)		
			0.12 ± 0.07	0.16 ± 0.05	0.13 ± 0.07	0.28 ± 0.12	0.32 ± 0.22*		
20			0.13 ± 0.05	0.14 ± 0.06	0.17 ± 0.08	0.22 ± 0.08	0.39 ± 0.35*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Tabla 10. Cambios en la duración del complejo QRS en el electrocardiograma por el fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCL (mg/Kg)	Complejo QRS (seg)								
	No. Ratas	Basal	0.29 ± 0.12 Min	3.30 ± 2.10 min	4.30 ± 2.81 min	7 ± 2.81 min	8.30 ± 2.81 Min	10.30 ± 3.43 min	13 ± 3.48 min (muerte)
0.2	6	0.030 ± 0.00	0.033 ± 0.003	0.038 ± 0.006	0.037 ± 0.004	0.042 ± 0.012	0.047 ± 0.012	0.072 ± 0.008*	0.043 ± 0.003
0.8			0.032 ± 0.003	0.035 ± 0.004	0.035 ± 0.003	0.040 ± 0.003	0.051 ± 0.003	0.059 ± 0.003*	0.049 ± 0.011
9			0.16 ± 0.09 Min	5.30 ± 1.38 min	6.30 ± 1.23 Min	9.30 ± 1.85 min	13 ± 2.35 min (muerte)		
			0.035 ± 0.003	0.049 ± 0.011*	0.049 ± 0.005*	0.055 ± 0.011*	0.044 ± 0.013		
20			0.033 ± 0.004	0.044 ± 0.005*	0.052 ± 0.013*	0.057 ± 0.013*	0.043 ± 0.009		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Tabla 11. Efectos del líquido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *Eisenia foetida* sobre la frecuencia cardíaca a diferentes dosis en ratas.

Dosis FCL Liofilizado (mg/Kg)	Frecuencia Cardíaca (latidos/min)								
	No. Ratas	Basal	0.29 ± 0.12 min	3.30 ± 2.10 Min	4.30 ± 2.81 min	7 ± 2.81 min	8.30 ± 2.81 Min	10.30 ± 3.43 min	13 ± 3.48 min (muerte)
0.2	6	345 ± 24	309 ± 28	285 ± 78	312 ± 60	258 ± 35	203 ± 150	75 ± 14*	59 ± 5*
0.8			340 ± 68	308 ± 108	328 ± 102	264 ± 113	235 ± 155	87 ± 24*	54 ± 8*
9			0.16 ± 0.09 min	5.30 ± 1.38 min	6.30 ± 1.23 Min	9.30 ± 1.85 min	13 ± 2.35 min (muerte)		
			315 ± 76	136 ± 30*	138 ± 33	71 ± 16*	44 ± 6*		
20			336 ± 31	166 ± 40*	130 ± 37	72 ± 7*	42 ± 15*		

*p<0.05, comparado con el grupo control o basal.

Derivación I

FCL

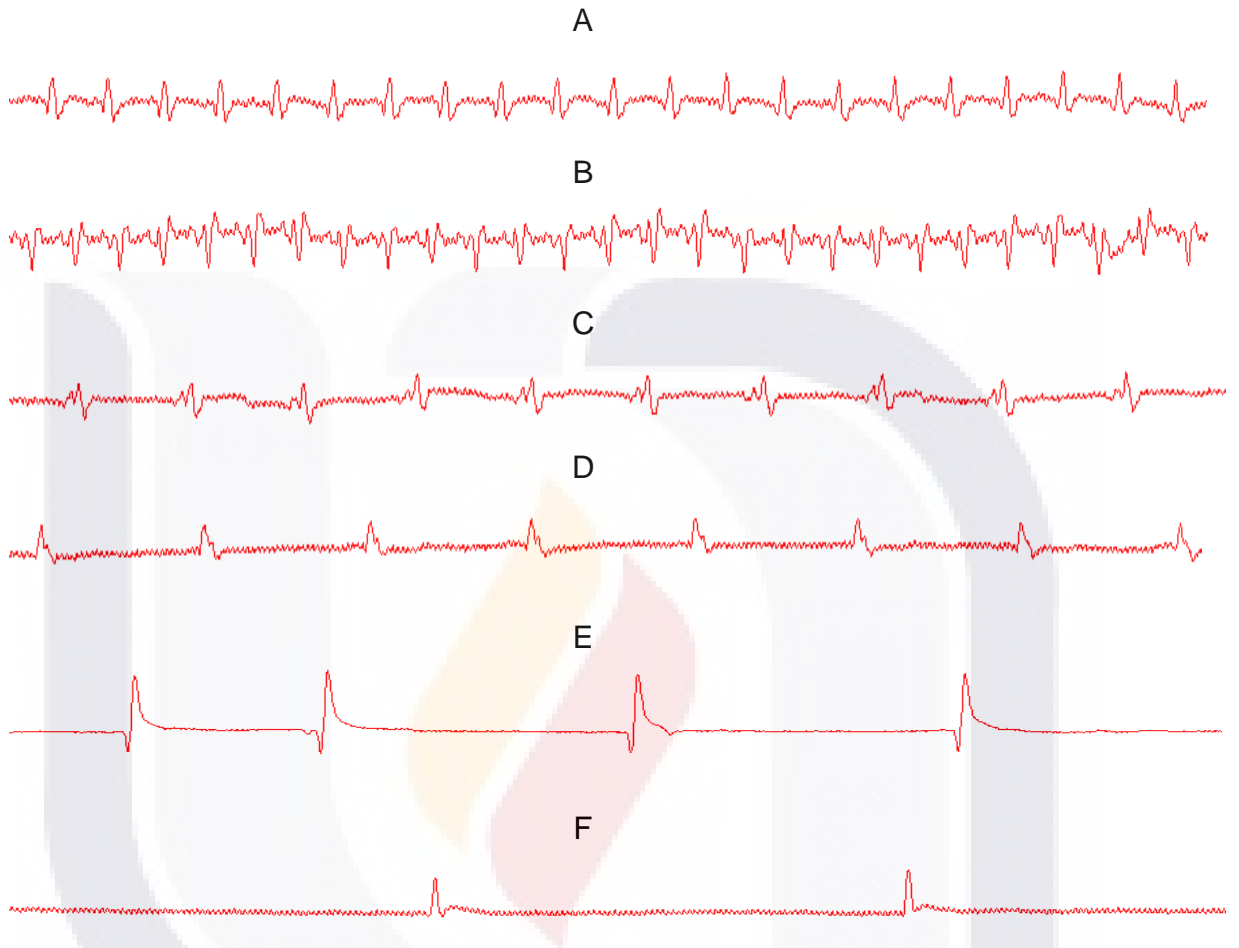


Figura 38. Electrocardiogramas representativos del efecto del FCL de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis en ratas. A=electrocardiograma en condiciones basales, B=electrocardiograma después de la administración de la dosis, período donde se incrementó la PA. C=electrocardiograma que se relaciona en los instantes donde la PA disminuyó. D=electrocardiograma que corresponde a la fase donde la PA permanece en valores similares a la PAB. E y F= electrocardiograma que pertenece al declive total de la PA.

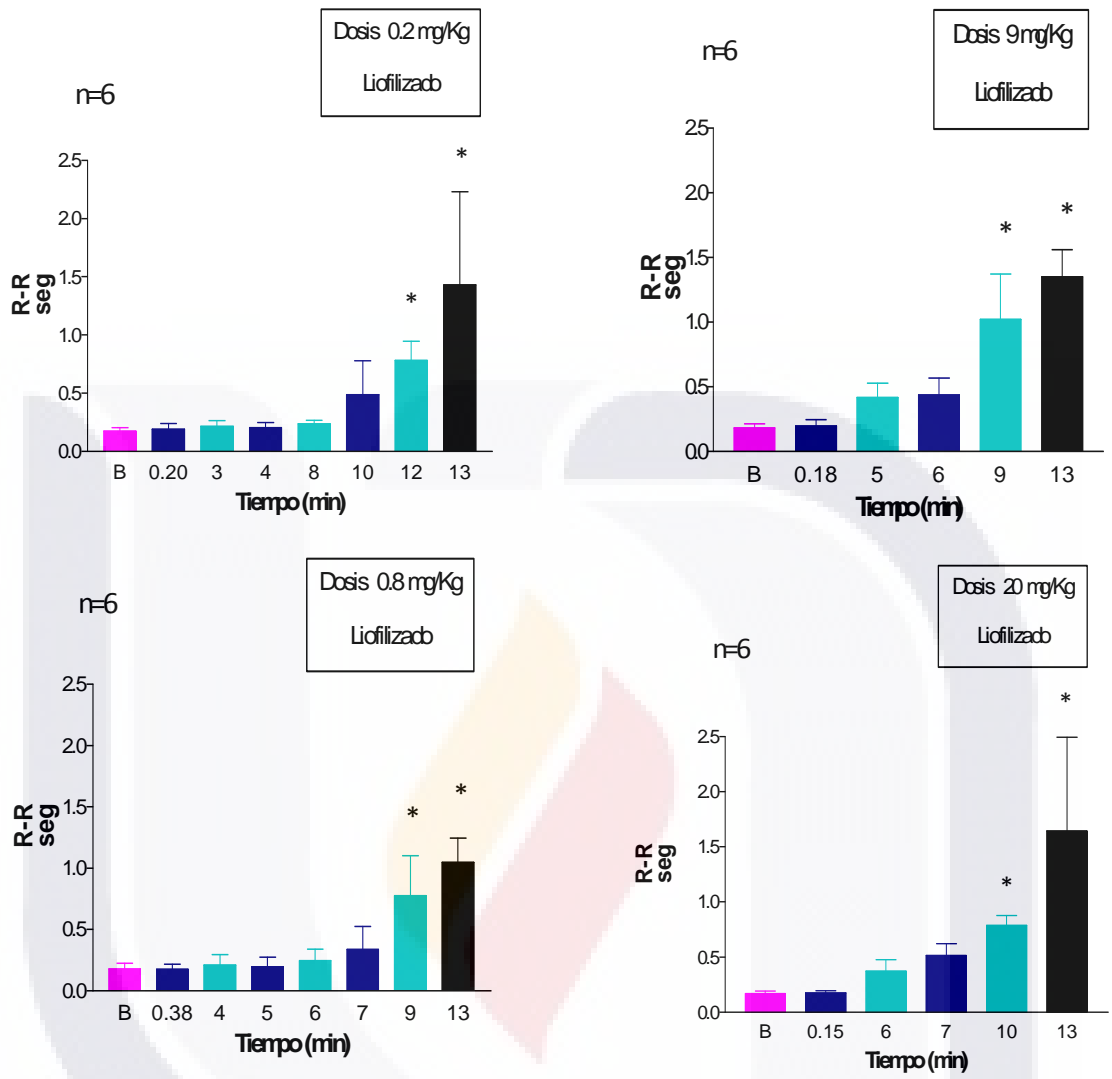


Figura 39. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre el tiempo que transcurre de una onda R a otra onda R (intervalo R-R) en el electrocardiograma, ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$.

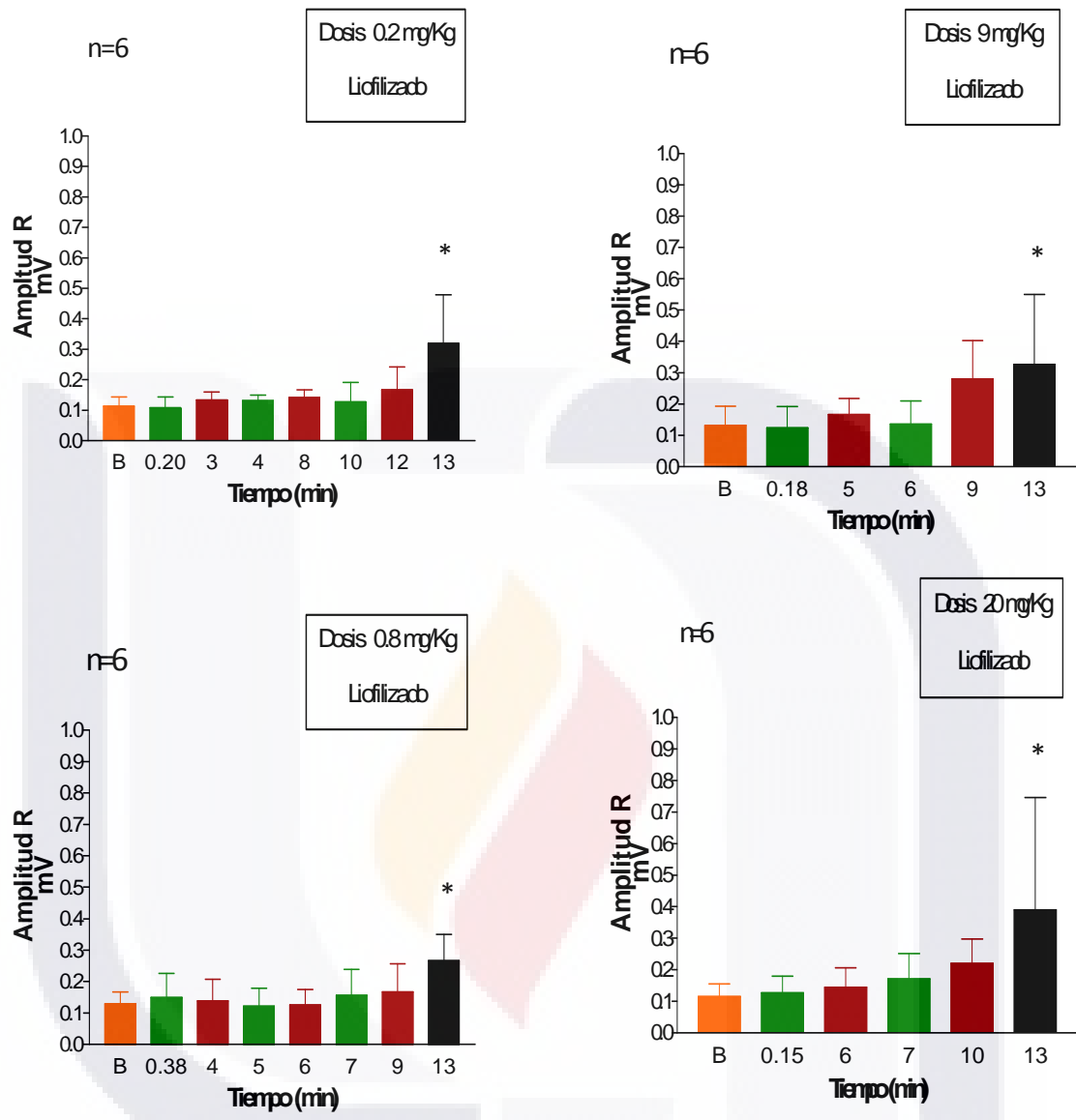


Figura 40. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre la amplitud de la onda R en el electrocardiograma (ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$).

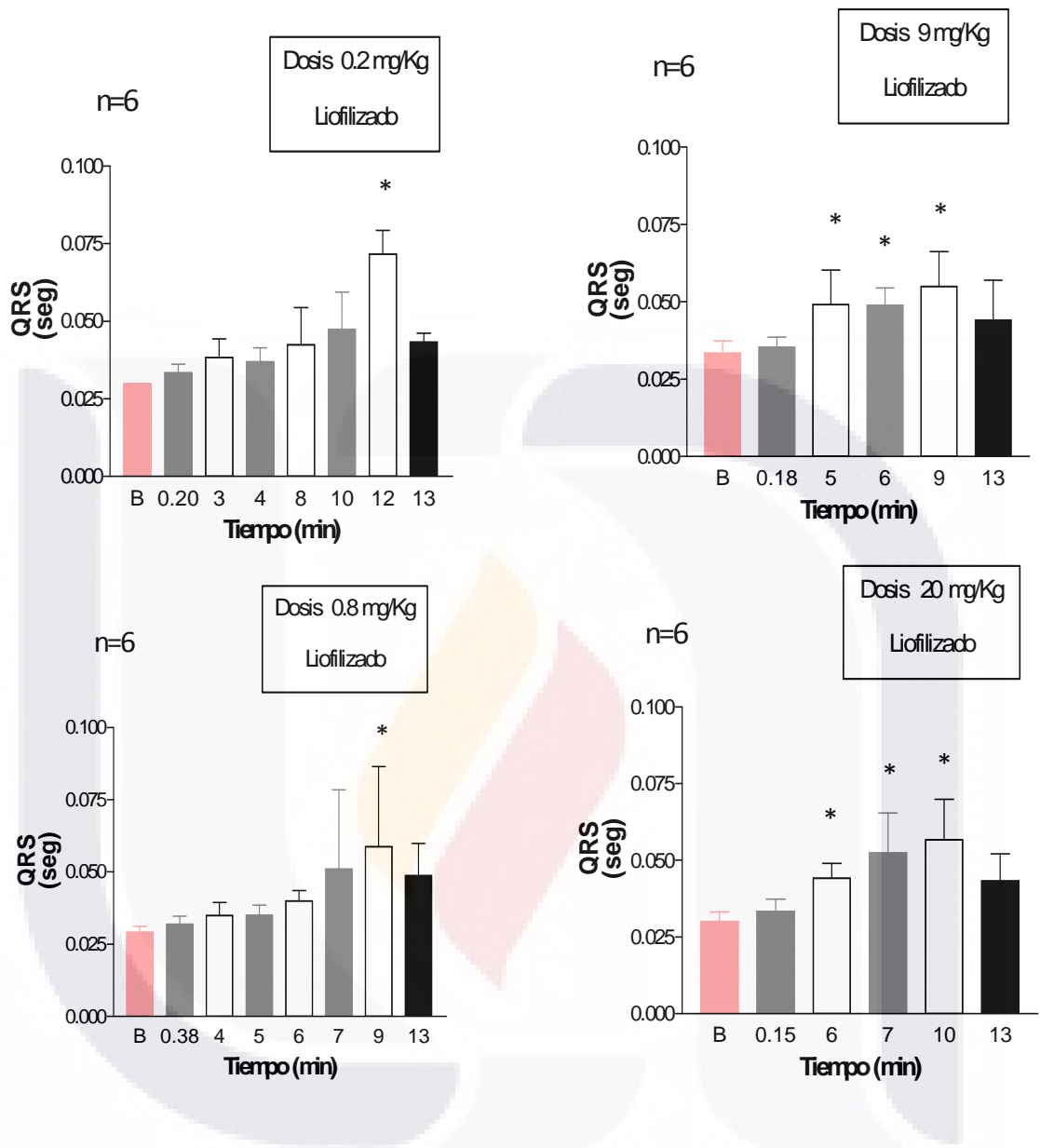


Figura 41. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre la duración del complejo QRS en el electrocardiograma (ancho del complejo QRS), ANOVA prueba de Dunnett, * $p < 0.05$.

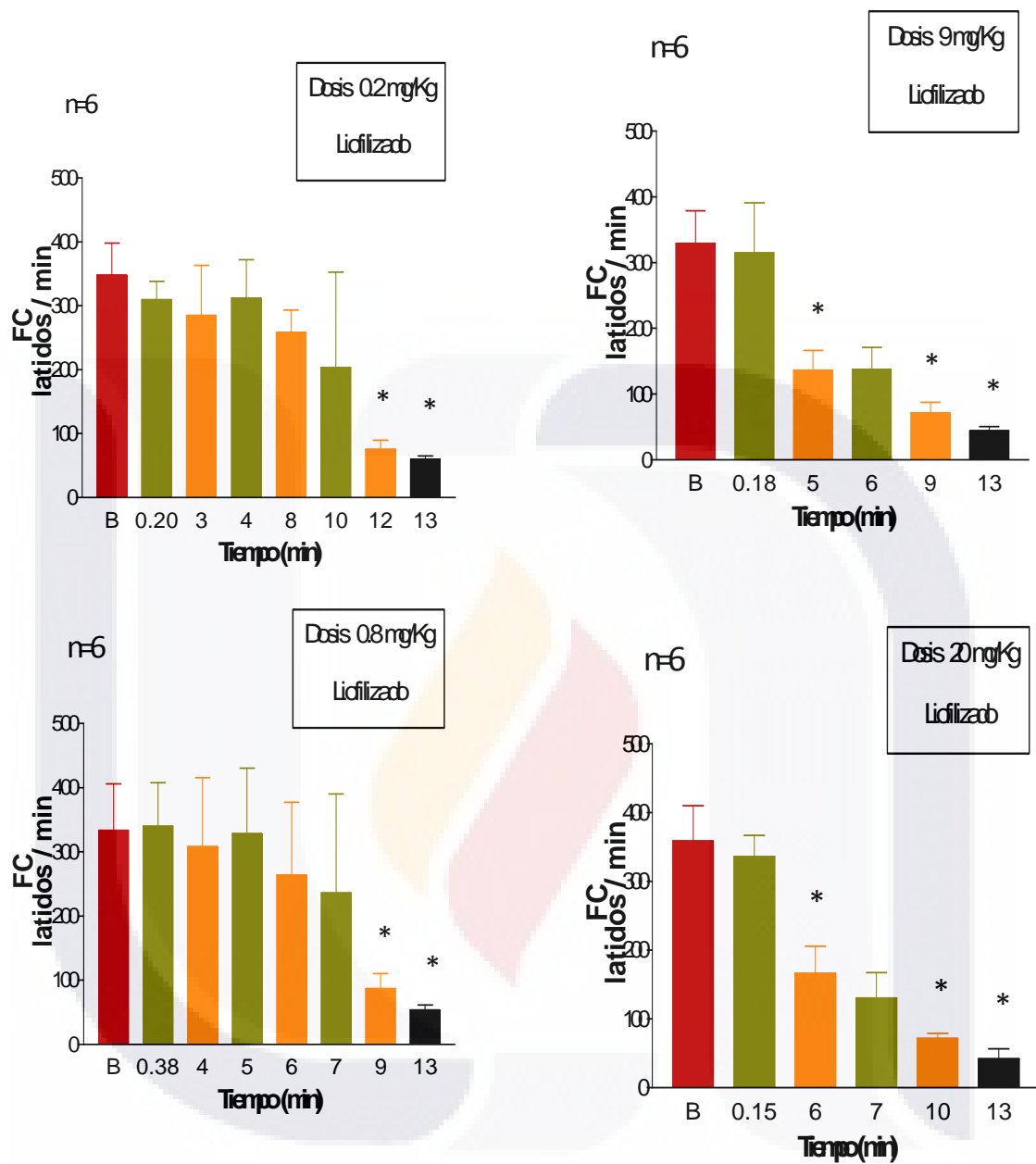


Figura 42. Efecto del fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida* a diferentes dosis sobre la frecuencia cardíaca (ANOVA prueba de Dunnett, *p<0.05).

VII. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial sigue siendo uno de los trastornos que conlleva una morbimortalidad mayor en el mundo. La hipertensión arterial sigue siendo uno de los trastornos que aún conlleva mayor morbimortalidad en el mundo. Se dispone de una variedad de fármacos que utilizados de una manera adecuada, de acuerdo con las características de cada paciente, logran modificar el curso de la enfermedad, por ejemplo, los vasodilatadores, los simpaticolíticos, los bloqueadores de canales de calcio, los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (*Goodman & Gilman, 1996*). Además del tratamiento farmacológico, existen otras terapias alternativas a la que se han recurrido para la hipertensión arterial, las que utilizan productos naturales provenientes de plantas y animales.

Pese al importante papel que los productos naturales, particularmente las plantas medicinales y la de las preparaciones obtenidas de animales en la medicina tradicional, sigue siendo escasa la investigación científica de sus propiedades farmacológicas, en este caso, en el de la hipertensión arterial. Algunos ejemplos de plantas medicinales que tienen propiedades antihipertensivas se mencionan a continuación, realizados en modelos in vivo. El fruto de Maracuyá (*Passiflora edulis*) y extractos de las hojas de olivo (*Olea europaea*) disminuyen la presión arterial (*Rojas et al., 2006; Zarzuelo et al., 1991*), la *Rhodiola* (Crassulaceae), planta medicinal muy usada en China y el Tibet, inhibe las inervaciones del simpático y así reduce la presión arterial (*Shih et al., 2008*), la cebolla (*Allium sativum cepa*) bloquea los canales de calcio evitando la contracción de los vasos y desciende la presión arterial (*Gharib et al., 2008*). Otras publicaciones, han demostrado el efecto antihipertensivo de las plantas medicinales en modelos preclínicos y clínicos, tenemos como evidencia al ajo (*Allium sativum*) que ha disminuido la presión arterial en pacientes con hipertensión leve y moderada (*Reuter, 1995*). Dentro de los metabolitos secundarios de las plantas, los compuestos polifenólicos, especialmente los flavonoides han demostrado tener un efecto antihipertensivo en diferentes modelos experimentales. De esta manera, los polifenoles indujeron un efecto vasodilatador dependiente del endotelio, a través del incremento de la producción de óxido nítrico en aorta de rata y la disminución de la producción de superóxido (*Iizuka et al., 2007*).

La zooterapia es un área de la medicina tradicional, en la cual se usan preparaciones obtenidas de animales en muchas de las culturas de la humanidad. Algunos ejemplos de productos derivados de animales que tienen propiedades antihipertensivas es el de *Bothrops jararacá*, serpiente venenosa a la cual se le pudieron aislar péptidos que son fuertes potenciadores de la bradicinina, por lo tanto en las ratas provoca una disminución de la presión arterial y una inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (*Barreto et al., 2009*). Otro ejemplo, es el fluido celómico de *Stichopus hermanni*, un invertebrado marino, que presenta un efecto vasorelajante, cuyo mecanismo de acción es aumentar la producción de prostaglandinas para disminuir la presión, sin algún efecto en la contracción del corazón (*Tan et al., 2005*). De igual forma, en el veneno de la abeja taiwanesa *Vespa basalis*, se aisló un tetrapéptido con propiedades hipotensivas de corta duración en un modelo experimental con ratas, su mecanismo de acción no fue elucidado, pero la secuencia de aminoácidos permitió determinar que los residuos de lisina tiene la actividad hipotensora y el triptófano se relacionó con una actividad hemolítica (*Ho et al., 2001*). La identificación de péptidos de bajo peso molecular en peces, que tienen una notable homología química y efectos fisiológicos a los neuropéptidos encontrados en mamíferos, es el caso de la adrenomedulina (AM), péptido multifuncional que en humanos regula la actividad cardiovascular, renal, respiratoria y la del sistema nervioso, pero en invertebrados no se ha establecido cual es la función que tenga (*Takei et al., 2004*).

La lombriz de tierra, en las culturas orientales, se utiliza por sus propiedades antihipertensivas. En el presente estudio, se evaluó el efecto del fluido celómico de la lombriz de tierra *E. foetida* en fresco y liofilizado aplicado vía intravenosa a ratas anestesiadas a cuatro dosis: 0.2, 0.8, 9 y 20 mg/Kg, presentando como resultado la disminución de la presión arterial. Aunque existen pocos estudios sobre la actividad antihipertensiva de la lombriz de tierra, el efecto hipotensor que registramos en los experimentos de este trabajo de investigación son semejantes al de *Tanaka, 1940* e *Ikawa, 1960* citado por *Ishi y Hisashi, 1992*; ellos obtuvieron un efecto hipotensor al administrar por vía intravenosa el extracto de lombriz de tierra en gatos y conejos anestesiados, sin embargo, no hacen mención de la dosis que aplicaron. Además se encontró en un reporte publicado en la *enciclopedia de medicinas chinas en 1980*, citado por *Ishi y Hisashi, 1992*; que al emplear el extracto de lombriz de tierra por vía intravenosa en perros, gatos, ratas y ratones con hipertensión e insuficiencia renal crónica, la presión arterial

disminuye, pero no fue efectivo al administrarlo por vía oral y en ensayos clínicos. Esta misma enciclopedia también indica en otro apartado, que la hipertensión arterial podría ser controlada eficazmente cuando se suministra por vía oral. De esta manera, en los experimentos que *realizaron Ishi y Hisashi en 1992*, demostraron que el polvo preparado de la lombriz de tierra dado de forma oral, presentó un efecto hipotensor máximo a la primera y segunda hora después de usar una dosis de 100 mg/kg en ratas hipertensas y en pacientes hipertensos sus valores normales de presión arterial se restablecieron al utilizar una cápsula que contenía 150 mg del polvo preparado de la lombriz de tierra, después de cada comida, 3 veces al día, por un periodo de 11 meses.

En este proyecto de investigación, los registros presentados acerca del curso temporal que sigue la presión arterial de las ratas después de haber administrado el FCF y el FCL de la lombriz de tierra a dosis bajas y altas, mostró cuatro fases: un aumento de la PA, una disminución de la PA, una recuperación de la PA (valores cercanos al control) y por último, un descenso final de la PA llevando a la rata hasta la muerte. Aunque los incrementos de presión arterial en la rata ante la presencia del efecto del fluido celómico no fueron efectos significativos. El primer incremento de PA que ocurre a los pocos segundos de suministrada las dosis, puede que tenga que ver con cuestiones del efecto de la anestesia, el estrés que posea la rata, la irritabilidad que le cause la secreción de la lombriz de tierra a la rata al ser administrada, también puede tratarse de un reflejo de la rata que indique un mecanismo de defensa donde participa el sistema nervioso, o bien, sea el efecto mismo de la secreción en el sistema nervioso. Los siguientes incrementos de PA, probablemente son mecanismos de compensación al efecto que el fluido celómico es capaz de provocar en el corazón (disminución de la frecuencia cardíaca), incrementando la actividad del sistema simpático para mantener la homeostasis ante la administración del fluido celómico; o bien, posiblemente el efecto del fluido celómico que se observó en los anillos de aorta (vasoconstricción), aumenta la resistencia vascular reflejándose en períodos cortos donde se incrementa la PA.

Además, al efectuar la comparación entre la actividad hipotensora del FCF y del FCL, no hubo diferencias. Pero los valores de PA en la fase de incremento son ligeramente mayores en el FCF que en el liofilizado y el descenso en la PA es ligeramente mayor en FCL que en el FCF. La explicación que se le puede atribuir, es que los componentes que se encuentran en el FCF pueden potenciar el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

incremento de PA más que la acción de disminuirla, mientras que las sustancias del FCL (materia orgánica), ya han sufrido una purificación que acentúan el efecto de disminuir la PA. Tampoco se encontró que la hipotensión de las ratas dependa de la dosis, el efecto fue igual para todas las dosis aplicadas.

Asimismo, se comprobó un efecto vasoconstrictor en la aorta al aplicar tanto el FCF como el FCL. Este resultado concuerda con el reporte hecho por *Sekizawa et al., 1996*, donde mencionan que la lisenina, una proteína purificada del fluido celómico de la lombriz de tierra *E. foetida* es capaz de causar contracción en el músculo liso en los anillos de aorta, citado en *Sekizawa et al., 1997*. Aunque no hay referencias sobre los mecanismos por los cuales actúa el líquido celómico, *Czurylo y colaboradores en el 2008*, reportaron que la lisenina actúa sobre la actividad de la ATPasa de actomiosina impidiendo que se desfosforile, de esta manera el músculo liso no se relaja y la tensión muscular permanece por largo tiempo. No obstante, no queda descartado que el líquido celómico tenga más mecanismos de acción, quizás que actúe como un bloqueador de los mecanismos de calcio y pueda ocasionar un efecto vasodilatador disminuyendo la presión arterial. No existe diferencia estadísticamente significativa al utilizar FCF o FCL en la vasoconstricción de los anillos de aorta, sin embargo, el efecto contráctil es más grande en el FCF y es dependiente de la dosis, a mayor dosis más tensión muscular.

Al mismo tiempo, es sorprendente el efecto que el líquido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra causa sobre el corazón, registrado a través de las alteraciones o cambios electrocardiográficos, como se comentó en la sección de resultados. Hasta la fecha, no se ha reportado alguna investigación en la cual se hayan valorado los efectos del fluido celómico a nivel de corazón, los datos basales promedio electrocardiográficos medidos como FC, QRS y R-R, son parecidos a los que reportaron *Rosa et al., 2007; Pinto et al., 2010, González Rodríguez-Córdova et al., 1980*. El efecto de las cuatro dosis cuando se administró el FCF y FCL, ocasionaron una bradicardia que se reflejó con el aumento en la duración de cada ciclo cardíaco, apareciendo primero en el FCF que en el liofilizado y en las dosis mayores que en las dosis bajas. La alteración en la conducción eléctrica del corazón, se pudo notar con el aumento en la duración del complejo QRS y en la alteración de su forma, lo que advierte de un bloqueo de las ramas del haz de His y en las fibras de Purkinje en el ventrículo, alterando el ritmo en la contracción de los ventrículos, que aparece en la dosis más altas

aproximadamente a los 5 minutos después de aplicada la secreción de lombriz. Relacionando estos cambios con los de la presión, significaría que el bloqueo auriculoventricular aparece en el primer descenso de presión en la dosis altas, mientras que a dosis bajas, el bloqueo ocurre en la fase de declive total de la PA. La fuerza de contracción del corazón se midió con la amplitud de la onda R, y se ve aumentada hasta la fase de declive (FCF) y cuando hay paro cardíaco (FCL). Fue tan cardiotóxico el efecto del fluido celómico que conduce a las ratas a un paro cardíaco alrededor de los 13 min. Los cuatro parámetros electrocardiográficos evaluados están muy relacionados, ya que la arritmia que sufren los ventrículos trae como consecuencia la bradicardia, el sistema nervioso autónomo activa los mecanismos que le permitan aumentar la frecuencia cardíaca, aumentar la fuerza de contracción y el aumento de la PA, para que no se origine el paro cardíaco. No obstante, cuando el daño es irreversible, estos sistemas no son suficientes para restablecer la homeostasis y la muerte es inevitable. Lo que se puede inferir, es que a nivel celular, la secreción de la lombriz pueda actuar bloqueando la corriente de entrada del sodio o que aumente el potasio extracelular, lo que conlleva a que el ritmo de despolarización sea más lento. Si bien, sólo se pudo valorar las alteraciones que corresponden al complejo QRS, no se descarta que las alteraciones también sean a nivel auricular (en el nódulo auriculoventricular), prolongando el intervalo PR por el bloqueo de la corriente de calcio, el aumento del tono vagal o la reducción del tono simpático.

Aunque no existen investigaciones acerca de los efectos que causa el líquido celómico sobre el corazón, es posible comparar los resultados obtenidos con otras investigaciones que no están relacionados con la lombriz de tierra. Por ejemplo, las alteraciones en la conducción eléctrica del corazón que se obtuvieron en el presente trabajo tras administrar fluido celómico de la lombriz de tierra fueron similares a los efectos encontrados en un extracto acuoso liofilizado de la planta *Astragalus lusitanicus* L. administrada por vía intravenosa (González et al., 1980), donde los registros electrocardiográficos presentaron una disminución notable de la frecuencia cardíaca como consecuencia del ritmo idioventricular que prevaleció durante unos minutos al aplicar dosis altas y posteriormente el efecto terminó en un paro cardíaco. Cuando se aplica un antihelmíntico (piperazina) a una rata vía intravenosa, igualmente disminuye la frecuencia cardíaca y el ritmo cardiaco a nivel de las aurículas y de los ventrículos se bloquea (Ghasi y Onuaguluchi, 2007). Otro ejemplo donde se observó alteraciones electrocardiográficas, es el de cisapride y mosapride (agonistas de los receptores 5-HT₄), cuyo efecto es sobre la

prolongación del ciclo cardíaco que es equiparable a los resultados presentados anteriormente en la presente investigación (*Yoshihide Kii et al., 2001*). Además, en electrocardiografías con deficiencias de cobre en ratas induce a un aumento en la amplitud y duración del complejo QRS, alteraciones semejantes al aplicar fluido celómico en las ratas con las que se trabajaron en el presente proyecto (*Shiry et al., 1999*).

Nuevamente, la comparación entre los experimentos tratados con FCF y con FCL a nivel del corazón, no constituyen diferencias estadísticas. Sin embargo, los datos experimentales arrojan diferencias en la concentraciones menores comparadas con las mayores (FC, R-R, QRS), sobretodo en la fase donde disminuye la PA aproximadamente a los 5 min después de aplicadas las dosis.

Ciertamente, el líquido celómico de la lombriz de tierra causa un efecto tóxico en las ratas a las cuatro dosis que se administraron en los experimentos en este trabajo, ocasionando la muerte de las ratas. El FCF presenta las mismas alteraciones tóxicas que el FCL, solo que en el primer tratamiento ocurre a tiempos más tempranos que en el segundo tratamiento, quizás las dosis empleadas son muy parecidas que las diferencias no se pueden percibir. Cabe mencionar que cuando se aplicó la secreción liofilizada sobrevivieron 4 ratas a las dosis bajas y al emplear la secreción en fresco sobrevivieron 2 ratas. *Kobayashi y colaboradores en el 2001*, comprobaron la toxicidad que causa el líquido celómico de la lombriz de tierra en fresco y la lisenina, administrados en experimentos realizados en animal íntegro. A concentraciones mayores la muerte del animal ocurre rápidamente, datos que se pudieron corroborar en el presente trabajo. La explicación a este fenómeno, es que el fluido celómico fresco induce toxicidad rompiendo a las células, aunque el mecanismo no es muy claro, pero se le atribuye a la lisenina, como la proteína responsable de unirse específicamente a la esfingomielina en las membranas celulares, posiblemente aumentando la permeabilidad de la membrana y como consecuencia la activación de vías de señalización relacionadas con la apoptosis (*Bakr et al., 2003*). *Ohta y colaboradores en el 2002*, aluden que la muerte de los ratones tratados con la lisenina aislada de la lombriz de tierra, presentan dificultades respiratorias a causa de la formación de trombos y hemolisis inducida por la unión de la lisenina con la esfingomielina en la membrana de los eritrocitos, bloqueando la circulación de la sangre en los bronquios. Esta característica se observó en los experimentos,

sobre todo al aplicar dosis más concentradas tanto de fluido celómico fresco como liofilizado.

Respecto a la hipótesis planteada, existe un efecto hipotensor del fluido celómico en la rata generado por el efecto de la secreción sobre el corazón, más que sobre los vasos sanguíneos.



VIII. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo se concluye lo siguiente:

- Se encontró que el fluido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida* es capaz de disminuir la presión arterial independientemente de la dosis que se haya administrado.
- El fluido celómico fresco de la lombriz de tierra *E. foetida* aumenta la tensión de los vasos sanguíneos y es dependiente de la dosis.
- El fluido celómico liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida* aumenta la tensión de los vasos sanguíneos, es dependiente de la dosis, pero el efecto no fue significativo.
- El fluido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida*, provoca alteraciones en la conducción eléctrica a nivel del haz de His y del sistema de Purkinje situado en los ventrículos. Las diferencias en las dosis es más marcada comparando las dosis más altas con las bajas.
- El fluido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida*, disminuye la frecuencia cardíaca, es menor dicho efecto en la dosis de 0.2 que en la de 20 mg/Kg.
- El fluido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida*, aumenta la duración del ciclo cardíaco y la duración del complejo QRS en el electrocardiograma de las ratas, mostrando valores mayores en las dosis altas respecto a las menores.
- El líquido celómico fresco y liofilizado de la lombriz de tierra *E. foetida*, resultó ser tóxico en el corazón, suscitando una muerte rápida al administrarse por vía intravenosa.

IX.PERSPECTIVAS

- Es necesario identificar en estudios posteriores si el efecto hipotensor mostrado por el líquido celómico es reproducible en un modelo experimental donde el sistema nervioso no intervenga (rata descerebrada-desmedulada o con la utilización de fármacos que sean bloqueadores del SNA).
- Determinar el efecto hipotensor en modelos de experimentación que sufran de hipertensión y comparar el efecto con fármacos que tengan diferente modo de acción para disminuir la presión arterial.
- Además es necesario encontrar una dosis por vía intravenosa a la cual se mantenga el efecto hipotensor sin causar efectos tóxicos cardiorespiratorios, para que pueda ser utilizada como una alternativa terapéutica en el control de la hipertensión.
- Se recomendaría realizar extractos con fracciones protéicas y no protéicas, para discernir cuál de ellos origina el efecto hipotensor.

ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
ADH	Hormona antidiurética
AMP	Adenosín monofosfato
ATP	Adenosín trifosfato
aVF	Derivación amplificada del plano frontal PI (+) y BD + BI (-)
aVL	Dderivación amplificada del plano frontal BI (+) y BD + PI (-)
aVR	Derivación amplificada del plano frontal BD (+) y BI + PI (-)
BD	Brazo derecho
BI	Brazo izquierdo
DAG	Diacilglicerol.
DI	Derivación bipolar uno del plano frontal [BI (+) y BD (-)]
DII	Derivación bipolar dos del plano frontal [PI (+) y BD (-)]
DIII	Derivación bipolar tres del plano frontal [PI (+) y BI (-)]
ECG	Electrocardiograma
EDRF	Factor de relajamiento derivado del endotelio
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FC	Frecuencia cardíaca
FCF	Fluido celómico fresco
FCL	Fluido celómico liofilizado
G	Proteína de unión GTP
GMP	Guanosín monofosfato cíclico
IP ₃	Trifosfato de inositol
MLCK	Cinasa de la cadena ligera de la miosina
NAV	Nodo aurículoventricular
NSA	Nodo sinoauricular

OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial
pa	Potencial de acción
PGI ₂	Prostaciclina
PI	Pierna izquierda
PIP ₂	Fosfatidil inositol bifosfato
PRE	Periodo refractario efectivo
PRR	Periodo refractario relativo
R	Receptor específico agonista
ROC	Canal de calcio operado por receptor
RS	Retículo sarcoplásmico
RyR2	Receptores de rianodina tipo 2
S ₁	Primer ruido cardíaco
S ₂	Segundo ruido cardíaco
S ₃	Tercer ruido cardíaco
TnC	Troponina C
TnT	Troponina T
TnI	Troponina I
V ₁	Cuarto espacio intercostal con línea paraesternal derecha.
V ₂	Cuarto espacio intercostal con línea paraesternal izquierda.
V ₃	Equidistante entre V ₂ y V ₄ .
V ₄	Quinto espacio intercostal con línea medioclavicular izquierda.
V ₅	Quinto espacio intercostal con línea axilar anterior izquierda.
V ₆	Quinto espacio intercostal con línea axilar media izquierda.
VOC	Canal de calcio operado por voltaje

GLOSARIO

Anélido: dicese de los invertebrados de aspecto vermiforme y cuerpo segmentado en anillos que vive en el mar, aguas dulces o tierra húmeda.

Anisotrópica: característica de algunas sustancias de variar alguna de sus propiedades según la dirección en que se midan: el fenómeno de la anisotropía se debe a la ordenación particular de los átomos de la red cristalina.

Antiarrítmico: medicamento que se emplea para tratar a los pacientes con ritmos cardíacos irregulares.

Antiespasmódico: sustancia que disminuye el tono muscular.

Antipirético: sustancia que hace disminuir la fiebre.

Beta-endorfina: neurotransmisores opioides producidos en el Sistema Nervioso Central como moduladores del dolor, reproducción, temperatura corporal, hambre y funciones reproductivas.

Celoma: es una cavidad que se forma entre la pared corporal y el intestino (durante el desarrollo embrionario); está tapizada por un epitelio que deriva del mesodermo.

Colecistocinina: neuropéptido no opioide, su función es estimular la producción de enzimas del páncreas y de bilis.

Cutícula: capa más exterior del tegumento, inmediatamente por encima de la epidermis y segregada por ésta. Es una formación rígida, acelular (sin células), de estructura compleja y compuesta por quitina, entre otras sustancias. Su función es doble; por un lado es una capa rígida protectora e impermeable; en segundo lugar, es el punto de anclaje de los músculos del animal, de manera que actúa como esqueleto externo (exoesqueleto).

Desmosomas: estructuras celulares que tienen la función básica de unir el citoesqueleto de queratina de una célula a la de la célula adyacente, para ello es necesario la existencia de proteínas que intermedien en esta unión, ya que las queratinas no atraviesan la membrana celular.

Destoxicante: sustancia que permite la liberación de toxinas.

Diafragma: músculo que separa la cavidad torácica de la abdominal.

Diurético: medicamento que reduce la presión arterial mediante la eliminación de líquidos; favorece la producción de orina.

Ectópico: que se produce o está fuera de su lugar habitual.

Electrocardiografía: estudio que consiste en colocar varios electrodos sobre el cuerpo para monitorizar la actividad eléctrica relacionada con el latido cardíaco.

Equidistante: que un punto está a la misma distancia de otro punto.

Esfingomielinea: son fosfoesfingolípidos ya que contienen un grupo fosfato, unido al grupo hidroxilo 1 de la ceramida, que se esterifica con la colina (fosfocolina) o etanolamina (fosfoetanolamina) para formar el grupo o "cabeza" polar de la molécula. Es el único esfingolípido que contiene fósforo y puede, por tanto, considerarse un fosfolípido, pero se acostumbra a clasificar como esfingolípido por sus componentes estructurales. Las esfingomielines se hallan presentes en las membranas plasmáticas de las células animales, en la vaina de mielina que recubre y aísla los axones de las neuronas mielinizadas, de ahí procede su nombre. La esfingomielinea es uno de los principales lípidos estructurales de las membranas del tejido adiposo.

Etnozoología: es el término empleado para designar a la disciplina biológica cuyo objeto de estudio son las relaciones, presentes o antiguas, entre la fauna que existe en una región dada, o un taxón animal en particular, y los grupos humanos presentes.

Fascias: envoltura de tejido conjuntivo que realiza un número importante de funciones, incluyendo la envoltura y el aislamiento de uno o más músculos. Por extensión, se aplica a cualquier envoltura estructural y que proporciona ayuda y protección estructural.

Fascículo: conjunto de fibras musculares o nerviosas.

Fenestración: acción de perforar o practicar una abertura.

Fibrilación ventricular: contracción rápida y no sincronizada de las fibras musculares de los ventrículos. Cuando se produce una fibrilación, los ventrículos no pueden contraerse al mismo tiempo y, por consiguiente, no puede bombear sangre o lo hace en forma ineficiente a todo el organismo.

FMRF amida: Péptido neuroactivo de moluscos que induce una respuesta despolarizante excitatoria rápida debido a la activación directa de un canal de Na^+ .

Hiato: fisura o hendidura en alguna formación anatómica.

Hipertrofia: es el nombre con que se designa un aumento del tamaño de un órgano cuando se debe al aumento correlativo en el tamaño de las células que lo forman; de esta manera, el órgano hipertrofiado tiene células mayores, y no nuevas.

Hormona adrenocorticotrópica: hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. La ACTH estimula dos de las tres zonas de la corteza suprarrenal que son la zona fascicular donde se secretan los glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y la zona reticular que produce andrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona.

Ipsilateral: perteneciente al mismo lado del cuerpo.

Isquemia: disminución del flujo sanguíneo a un órgano, generalmente debida a una constricción u obstrucción de una arteria.

Línea paraesternal: línea vertical imaginaria entre las líneas esternal y medioclavicular.

Mediastino: compartimento anatómico extrapleural situado en el centro del tórax, entre los pulmones derecho e izquierdo, por detrás del esternón y las uniones condrocostales y por delante de las vértebras y de la vertiente más posterior de las costillas óseas. Está limitado por el músculo diafragma por debajo y por el istmo cervicotorácico por arriba. En su interior se alojan el corazón, la arteria aorta, las venas cavas, la vena ácigos, las venas hemiacigos, las arterias y venas pulmonares, la tráquea y los bronquios principales, el esófago, el conducto torácico, el timo en los niños y otros vasos linfáticos, ganglios linfáticos y algunos troncos y ganglios nerviosos importantes.

Medicina alopática: es la concepción terapéutica que utiliza medicamentos cuya acción se opone a determinada situación o estado disfuncional o patológico.

Medicina ayurvédica: se entiende como la “ciencia de la longevidad o de la vida”. La medicina ayurvédica es de origen hindú y utiliza como tratamientos las plantas que tienen la capacidad de armonizar el equilibrio entre el paciente y las influencias básicas de la vida como el trabajo, la dieta y los lazos familiares. Su origen se le otorga a un cirujano indio contemporáneo de Buda llamado Sushruta. Es un sistema que integra tanto el cuerpo, como la mente y el espíritu y busca tratar la causa de la enfermedad más que combatir sus síntomas.

Miocardopatías: enfermedades específicas del músculo cardíaco, que puede fallar por: una mala contracción que no permite al corazón vaciarse adecuadamente, una mala relajación que no permite al corazón llenarse adecuadamente, mala contracción y relajación a la vez, lo que no permite al corazón bombear una cantidad adecuada de sangre.

Miocito: célula fusiforme y multinuclear con capacidad contráctil y de la cual están compuestos el tejido muscular.

Neurotensina: péptido neurotransmisor que se encuentra en muchas partes del encéfalo. Está implicado en la vasodilatación, la hipotensión y la percepción del dolor.

Oligoquetos: son una clase de gusanos anélidos, con el cuerpo dividido en anillos o segmentos semejantes entre sí.

Osciloscopio: instrumento de medición electrónico para la representación gráfica de señales eléctricas que pueden variar en el tiempo.

Oxitocina: molécula generada de forma natural por el hipotálamo en la base del cerebro, relacionada con los patrones sexuales y con la conducta maternal y paternal. En las mujeres, la oxitocina se libera en grandes cantidades tras la distensión del cérvix uterino y la vagina durante el parto, así como en respuesta a la estimulación del pezón por la succión del bebé, facilitando por tanto el parto y la lactancia. También se piensa que su función está asociada con el contacto y el orgasmo. En el cerebro parece estar involucrada en el reconocimiento y establecimiento de relaciones sociales y podría estar involucrada en la formación de relaciones de confianza y generosidad entre personas.

Péptido: moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos.

Pericarditis: inflamación de la membrana externa que envuelve el corazón. Cuando se produce una pericarditis, aumenta la cantidad de líquido entre las dos capas del pericardio. Este aumento de líquido presiona sobre el corazón y restringe la acción de bombeo.

Peritoneo: estructura en dos capas: la capa exterior, llamada peritoneo parietal, está adherida a la pared abdominal y la capa interior, peritoneo visceral, envuelve los órganos situados dentro de la cavidad abdominal. El espacio entre ambas capas se denomina cavidad peritoneal; contiene una pequeña cantidad de fluido lubricante (alrededor de 50 ml) que permite a ambas capas deslizarse entre sí.

Sarcolema: es el nombre que se le da a la membrana citoplasmática de las fibras (células) musculares.

Sarcómera: es la unidad anatómica y funcional del músculo, formada de actina y miosina.

Sarcoplasma: es el nombre que se le da al citoplasma de las células musculares.

Sincitio: estructura de células grandes llena de citoplasma que contiene muchos núcleos. La función del sincitio es variada y depende del organismo evaluado, aunque en general se puede decir que funciona como una sola unidad coordinada compuesta de varias celdas vinculadas estructuralmente y funcionalmente, es decir, a través de uniones comunicantes.

Síndrome de Wolff-Parkinson-White: Cuando hay una vía de conducción eléctrica de más que comunica las aurículas (las dos cavidades superiores) y los ventrículos (las dos cavidades inferiores). Puede causar un ritmo cardíaco rápido.

Sinergismo: es toda acción cuya potencia es mayor que la suma de sus partes.

Sustancia P: neuropéptido no opioide que es un transmisor del dolor.

Transmural: perteneciente a todo el espesor de la pared de un órgano, como el infarto miocárdico transmural.

Vasopresina: es secretada desde el lóbulo posterior de la glándula pituitaria en respuesta a la reducción del volumen de plasma o en respuesta al aumento de osmolaridad en el plasma. La angiotensina II estimula la secreción de vasopresina. La vasopresina que se extrae de la sangre periférica suele haber sido producido por la glándula pituitaria posterior, excepto en condiciones de un tumor generador de vasopresina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bakr, A., Shakor, A., Czurylo, E. A., Sobota, A. (2003). Lysenin, a unique sphingomyelin-binding protein (minireview). *FEBS Letters*, 542: 1-6.

Balamurugan, M., Parthasarathi, K., Ranganathan, L. S., Cooper, E. L. (2008). Hypothetical mode of action of earthworm extract with hepatoprotective and antioxidant properties. *J Zhejiang Univ Sci B*, 9(2):141-147.

Barreto, S. A., Chaguri, L. C. A. G., Prezoto, B. C., Lebrun, I. (2009). Effects of three vasoactive peptides isolated from the plasma of the snake *Bothrops jararaca*. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 149:552–558.

Berman, W. (1986). *Exploring with probe and scalped. How to dissect special projects for advanced study*. New York: Hall Press, pp. 9-24.

Bruhn, H., Winkelmann, J., Andersen, C., Andrä, J., Leippe, M. (2005). Dissection of the mechanisms of cytolytic and antibacterial activity of lysenin, a defense protein of the annelid *Eisenia foetida*. *Developmental and Comparative Immunology*, 30: 597-606.

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (2000). *Robbins Patología Estructural y Funcional (6ta ed.)*. México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores, pp. 520, 534.

Czurylo, E. A., Kulikova, N., Sobota, A. (2008). Disturbance of smooth muscle regulatory function by *Eisenia foetida* toxin lysenin: Insight into the mechanism of smooth muscle contraction. *Toxicon*, 51: 1090–1102

Dvorkin, M. A., y Cardinali, D. P. (2003). *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. Argentina: Medica Panamericana, pp. 54-71, 241-244.

Espino Vela, J. (1972). *Introducción a la Cardiología (5ta ed.)*. México: Impresiones Modernas, pp. 17-23.

Fox, S. (2008). *Fisiología humana*. España: Mc Graw-Hill Interamericana, pp.404-413.

Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxations of the arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 286:373-376.

Gharib-Naseri, M. K., Badavi, M., Ahangarpour, A. (2008). Vasorelaxant and Hypotensive Effects of *Allium cepa* Peel Hydroalcoholic Extract in Rat. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 11(12):1569-1575.

Ghasi, S., Onuaguluchi, G. (2007). Time course of piperazine citrate on the electrocardiogram of the rat. *American Journal of Therapeutics*, 14:524-532.

González Rodríguez-Córdova, J. M., Tovar Bustos, P., Castejón Montijano, F. J., González Estévez, M. (1980). Intoxicación aguda experimental por *Astragalus lusitanicus* L. I. Alteraciones cardiorespiratorias. *Archivos de zootecnia*, 29(113):23-30.

Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. Goodman, A. (1996). Goodman & Gilman's Las bases farmacológicas de la terapéutica (9na ed., vol.I). México: Mc Graw-Hill Interamericana, pp. 835-837.

Guyton, A. C., Hall, J. E. (1997). *Tratado de fisiología médica*. México: Mc Graw-Hill Interamericana, pp.115-116, 119-122, 131, 139-141.

Ho, C. L., Shih, Y. P., Wang, K. T., Yu, H. M. (2001). Enhancing the hypotensive effect and diminishing the cytolytic activity of hornet mastoparan B by D-amino acid substitution. *Toxicol*, 39: 1561-1566.

Hrzenjak, M., Kobrehel, D., Levanat, S., Jurin, M., Hrzenjak, T. (1993). Mitogenicity of the earthworm's (*Eisenia foetida*) insulin-like proteins. *Comp. Biochem. Physiol B*, 104(4): 723-729.

Hrzenjak, T., Popovic, M., Bozic, T., Grdisa, M., Kobrehel, D., Tiska-Rudman, L. (1998). Fibrinolytic and anticoagulative activities of the earthworm *Eisenia foetida*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*, 119: 825-832.

Iizuka, T., Nagumo, S. Yotsumoto, H., Moriyama, H., Nagai, M. (2007). Vasorelaxant effects of *Acer nikoense* extract and isolated coumarinolignans on rat aortic rings. *Biol. Pharm. Bull.* 30(6) 1164-1166.

Ishi, Y., Hisashi, M. (1992). United States patents No 5123148. USTPO.USA.

Karsten, G. and Drake, H. (1997). Denitrifying bacteria in the earthworm gastrointestinal tract and in vivo emission of nitrous oxide (N₂O) by earthworms. *Appl. Environ. Microbiol*, 63 (5): 1878-1882.

Kiyokawa, E., Makino, A., Ishii, K., Otsuka, N., Yamaji-Hasegawa, A., Kobayashi, T. (2004). Recognition of sphingomyelin by lysenin and lysenin-related proteins. *Biochemistry*, 43: 9766-9773.

Kobayashi, H., Ohtomi, M., Sekizawa, Y., Ohta, N. (2001). Toxicity of coelomic fluid of the earthworm *Eisenia foetida* to vertebrates but not invertebrates: probable role of sphingomyelin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 128: 401-411.

Kobayashi, H., Suzuki, H., Ohta, N. (2006). Exfoliation of the epidermal cells and defecation by amphibian larvae in response to coelomic fluid and lysenin from the earthworm *Eisenia foetida*. *Biomedical Research*, 27(4):169-181.

Koenig, S., Wagner, F., Kauschke, E., Katalinic, J. P., Cooper, E. L., Eue, I. (2003). Mass spectrometric analyses of CL₃₉, CL₄₁ and H₁, H₂, H₃ confirm identity with fetidin and lysenin produced by earthworm leukocytes. *Developmental and Comparative Immunology*, 27: 513-520.

Lev, E. (2006). Healing with animals in the Levant from the 10th to the 18th century. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2(11):1-11.

Levy, M. N., Koeppen, B. M., Stanton, B. A. (2006). *Berne y Levy Fisiología* (4ta ed.). España: Elsevier, pp.208-224.

Li, L., Li, X., Gan, M., Yu, Z. (1997). Comparison on pharmacological functions of pheretima. *Zhong Yao Cai*, 20: 361-363.

Llanio Navarro, R., Perdomo González, G. (2003). *Propedéutica Clínica y semiología Médica (Tomo I)*. Cuba: Editorial Ciencias Médicas, pp. 1100-1109.

Lockhart, R. D., Hamilton, G. F., Fyfe, F. W. (1997). *Anatomía Humana*. México: Mc Graw-Hill Interamericana, pp.580, 589-594.

Mahawar, M. M., Jaroli, D. P. (2008). Traditional zootherapeutic studies in India: a review. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 4(17):1-12.

Mc Clintid, R. (1989). *Fisiología del cuerpo humano*. México: Limusa, pp. 423-437.

Mc Leod, L. J. (1970). *Pharmacological experiments on intact preparations*. Edinburgh and London: E.&S. Livingstone, pp 1-32, 62-81.

Mira, G., Terezija, H. (2007). Review Glycolipoprotein extract of *Eisenia foetida* (G-90): a source of biological active molecules. *European Journal of Soil Biology*, 43:104-109.

Mohring, W., Eu, I.; Kauschke, E., Hennicke, F. (1996). Crossreactivity of hemolytic and hemagglutinating in the coelomic fluid of lumbricidae (Annelida). *Comp Biochem. Physiol*, 115: 19-30.

Mohrman, D. E. y Heller, L. J. (2007). *Fisiología Cardiovascular*. México: McGraw Hill, pp. 1-15, 19-45,118-132, 162.

Ohta, N., Wake, K., Kobayashi, H. (2002). Respiratory difficulties in mice treated with lysenin, a protein purified from the coelomic fluid of the earthworm *Eisenia foetida*. *Biomedical Research-Tokyo*, 23(4): 181-185.

Paoletti, M., Buscardo, E., VanderJagt, D., Pastuszyn, A., Pizzoferrato L., Huang Y. S., et al. (2003). Nutrient content of earthworms consumed by Ye'Kuana Amerindians of the Alto Orinoco of Venezuela. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 270: 249-257.

Perpiñá Tordera, M., Lloris Bayo, A. (2004). Los broncodilatadores, esos fármacos maravillosos. *Archivos de Bronconeumología*, 40(1):16-22.

Rosa, F.J., Romero, E., Vázquez, J., Antequera, R., Strauss, M. (2007). Respuestas cardiovasculares al NaCl hipertónico inyectado en la región anteroventral del tercer ventrículo de ratas con hipertensión e insulinoresistencia inducidas por fructosa. *Rev Esp Cardiol.*, 60(9):952-958.

Reines Álvarez, M., Rodríguez Aragonés, C., Sierra Padiz, A., Vázquez, M. (1998). *Lombrices de tierra con valor comercial: biología y técnicas de cultivo*. México: UQROO, pp. 27-34.

Reuter H. (1995). *Allium sativum* and *Allium ursinum*: Pharmacology and medical applications. *Phytomedicine*, 2:73-91.

Rojas, J., Ronceros, S., Palomino, R., Tomás, G., Chenguayen, J. (2006). Efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora edulis* (Maracuyá) en ratas. *An Fac Med Lima*, 67(3):206-213.

Rosa, F., Cedeño, J., León, L., Estrada, O., Romero-Vecchione E., Vásquez, J., et al. (2006). Efecto cardiovascular excitatorio en la rata de una fracción aislada del tallo óptico del camarón *Peneaus vanameii*. *Invest. Clín*, 47(2):133-141.

Ross, M., Pawlina, W. (2007). *Histología*. Texto y Atlas color con biología celular y molecular. Argentina: Medica Panamericana, pp. 396-404.

Runge, M. S., Ohma, E. M. (2006). *Netter Cardiología*. España: Masson, pp.29-41.

Sekizawa, Y., Kubo, T., Kobayashi, H., Nakajima, T., Natori, S. (1997). Molecular cloning of cDNA for lysenin, a novel protein in the earthworm *Eisenia foetida* that causes contraction of rat vascular smooth muscle. *Gene*, 191: 97–102.

Shakor, A., Czurylo, E. A., Sobota, A. (2003). Lysenin, a unique sphingomyelin-binding protein. *FEBS Letters*, 542:1-6.

Sharma, S., Pradhan, K., Satya, S., Vasudevan, P. (2005). Potentiality of earthworms for waste management and in other uses - a review. *The Journal of American Science*, 1(1):4-16.

Shih, C. D., Kuo, D. H., Huang, C. W., Gu, Y. H., Chen, F. A. (2008). Autonomic nervous system mediates the cardiovascular effects of *Rhodiola sacra* radix in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 119: 284–290.

Shiry, L. J., Medeiros, D. M., Bonagura, J. D., McCune, S. A. (1999). Heart Murmurs, Valvular Regurgitation and Electrical Disturbances in Copper-Deficient Genetically Hypertensive, Hypertrophic Cardiomyopathic Rats. *Journal of the American College of Nutrition*, 18 (1): 51–60.

Takei, Y., Hyodo, S., Katafuchi, T., Minamino, N. (2004). Novel fish-derived adrenomedullin in mammals: structure and possible function. *Peptides*, 25: 1643–1656.

Tan, W. T., Fong, Y. S., Ridzwan, B. H. (2005). The effect of coelomic fluid *Stichopus hermanni* on isolated perfused rat heart and the involvement of prostaglandin in its mechanism of action. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 8 (1):78-84.

Tortora, G., Derrickson, B. (2007). *Principios de Anatomía y Fisiología*. México: Médica Panamericana, pp.740-743.

Ulate Montero, G., Ulate Campos, A. (2006). El calcio en los miocitos cardíacos y su papel en las cardiopatías. *Rev. Costarr Cardiol* 8(1): 1-7.

Wang, C., Sun, Z., Liu, Y., Zhang, X., Xu, G. (2007). A novel antimicrobial vermipeptide family from earthworm *Eisenia foetida*. *European Journal of Soil Biology*, 43:127-134.

Weidong, P., Xianghui, L., Feng, G., Tao, Z. (2003). Reconfirmation of antimicrobial activity in the coelomic fluid of the earthworm *Eisenia foetida andrei* by colorimetric assay. *J. Biosci*, 28(69):723.731.

Yang, J.S., Ru, B.G. (1997). Purification and characterization of an SDS-activated fibrinolytic enzyme from *Eisenia foetida*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.*, 118(3): 623-631.

Yanqin, L., Yan, S., Zhenjun, S., Shijie, L., Chong, W., Yan, L. et al. (2007). Coelomic fluid of the earthworm *Eisenia foetida* induces apoptosis of HeLa cells in vitro. *European Journal of Soil Biology*, 43:143-148.

Yoshihide Kii, Katsuyoshi Nakatsuji, Isamu Nose, Masafumi Yabuuchi, Yasuyuki Mizuki and Tsugutaka Ito. (2001). Effects of 5-HT₄ Receptor Agonists, Cisapride and Mosapride Citrate on Electrocardiogram in Anaesthetized Rats and Guinea-Pigs and Conscious Cats. *Pharmacology & Toxicology*, 89: 96-103.

Zaruelo, A., Duarte, J., Jiménez, J., González, M., Utrilla, M. (1991). Vasodilatador effect of olive leaf. *Planta Med.*;57:417-419.

Zhao, J., Li, L., Wu, C., He, R.Q. (2003). Hydrolysis of fibrinogen and plasminogen by immobilized earthworm fibrinolytic enzyme II from *Eisenia foetida*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 32:165-171.

Zipes, D., Libby, P., Bonow, R., Braunwald, E. (2006). *Tratado de Cardiología* (7ta ed., vol. 2). España: Elsevier, pp.473-475.