

ACADEMIA JOURNALS



OPUS PRO SCIENTIA ET STUDIUM

Humanidades, Ciencia, Tecnología e Innovación en Puebla

ISSN 2644-0903 online

Vol. 3. No. 1, 2021

www.academiajournals.com

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN AUSPICIADO POR EL
CONVENIO CONCYTEP-ACADEMIA JOURNALS



Gobierno de Puebla

Hacer historia. Hacer futuro.



Secretaría
de Educación
Gobierno de Puebla

CONCYTEP
Consejo de Ciencia
y Tecnología del Estado
de Puebla

LFT MARISSA LIMÓN CANTÚ

CARACTERIZACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN DE MÚSCULO AURICULAR DE RATA MACHO CON SÍNDROME METABÓLICO”

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DIRECTOR:

D. EN C. JULIÁN TORRES JÁCOME

REVISORES:

D. EN C. ENRIQUE SOTO EGUIBAR

D. EN C. JOSÉ EVERARDO AVELINO CRUZ



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Instituto de Fisiología

Maestría en Ciencias Fisiológicas

“Caracterización de la morfología de los potenciales de acción de músculo auricular de rata macho con síndrome metabólico”

Tesis que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias Fisiológicas

Presenta:

LFt Marissa Limón Cantú

Director:

D. En C. Julián Torres Jácome

Revisores:

D. En C. Enrique Soto Eguibar

D. En C. José Everardo Avelino Cruz

Junio 2020

Resumen

El estilo de vida actual ha aumentado la prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) el cual se ha relacionado con la arritmia más común a nivel mundial: la fibrilación auricular, incrementando así el riesgo de muerte. En un modelo de rata con SM se han reportado cambios en el nodo senoauricular, los cuales predisponen a la generación de arritmias supraventriculares, sin embargo, el papel del músculo auricular en esta patología aún sigue sin conocerse. El objetivo de este trabajo es determinar si el síndrome metabólico genera arritmias supraventriculares en un modelo de rata y su relación con alteraciones en la morfología del potencial de acción auricular. Se utilizaron ratas Wistar macho de 8 semanas de edad a las cuales se indujo SM. Se midieron parámetros metabólicos, morfométricos, se registró el electrocardiograma (ECG) in vivo y potenciales de acción auriculares (PA) en una preparación de tejido aislado en donde se midió la excitabilidad. El modelo animal tiene SM, ya que presenta alteraciones en la homeostasis de la glucosa, dislipidemia y obesidad central. En los animales del grupo SM se observó alargamiento del intervalo de PR y PP del ECG con arritmias supraventriculares como onda P bifásica y onda P mellada relacionado con la disminución en la duración al 10, 30, 60 y 90% del PA durante la repolarización en endocardio de la aurícula derecha y epicardio de aurícula izquierda, también se observó un desplazamiento hacia la derecha en la gráfica de excitabilidad en los registros de condición control comparado con la gráfica del grupo SM. Se concluye que el SM remodela la actividad eléctrica supraventricular ya que modifica la heterogeneidad transmural de las aurículas aumentando la excitabilidad. Se propone que estos cambios contribuyen a la generación y mantenimiento de arritmias supraventriculares.

ÍNDICE

1.- Introducción.....	6
1.1 El corazón y su función	6
1.1.1 Actividad eléctrica y ritmo cardiaco.....	7
1.1.2 El electrocardiograma.....	8
1.1.3 Propiedades pasivas de la membrana y el corazón.....	8
1.1.4 Propiedades activas de la membrana.....	10
1.1.4.1 El potencial de acción cardiaco	10
1.1.5 Arritmias cardiacas y heterogeneidad de la actividad eléctrica auricular	12
1.2 Síndrome metabólico	13
2. Antecedentes	15
2.1 Alteraciones en las aurículas por síndrome metabólico en el ser humano ..	15
2.2 Alteraciones en el corazón en modelos animales con síndrome metabólico	15
3. Justificación.....	15
4. Hipótesis.....	16
5. Objetivos	16
5.1 Objetivo general	16
5.2 Objetivos específicos	16
6. Material y métodos.....	17
6.1 Modelo animal.....	17
6.1.1 Registro de parámetros morfométricos y bioquímicos	17
6.2 Registro de electrocardiograma	18
6.3 Disección de las aurículas	18
6.4 Registro intracelular de potenciales de acción	19
6.5 Excitabilidad de los miocitos auriculares	19
6.6 Caracterización de la actividad eléctrica auricular	20
6.7 Análisis estadístico.....	20
7. Resultados	20
7.1 El modelo de rata presenta síndrome metabólico	20
7.1.1 Alteración en la homeostasis de la glucosa	21
7.1.2 Obesidad central.....	21

7.1.3 Dislipidemia	22
7.2 El síndrome metabólico provoca arritmias supraventriculares	22
7.3 Potenciales de acción	24
7.3.1 Heterogeneidad transmural	25
7.3.1.1 Heterogeneidad transmural en condición control	25
7.3.1.1.1 Aurícula derecha	25
7.3.1.1.2 Aurícula izquierda	26
7.3.1.2 Heterogeneidad transmural en condición SM.....	28
7.3.1.2.1 Aurícula derecha	28
7.3.1.2.2 Aurícula izquierda	29
7.3.2 Diferencias entre aurícula derecha e izquierda.....	31
7.3.2.1 Diferencias entre la aurícula derecha e izquierda condición control	31
7.3.2.1.1 Endocardio	31
7.3.2.1.2 Epicardio	32
7.3.2.2 Diferencias entre la aurícula derecha e izquierda en condición de SM	34
7.3.2.2.1 Endocardio	34
7.3.2.2.2 Epicardio	35
7.3.3 El SM modifica la duración del potencial de acción: potenciales de acción de grupo control comparado con el grupo de síndrome metabólico	37
7.3.3.1 Aurícula derecha	37
7.3.3.1.1 Endocardio de la aurícula derecha estimulada a 1 Hz	37
7.3.3.1.2 Endocardio de la aurícula derecha estimulada a 5 Hz	37
7.3.3.1.3 Epicardio de la aurícula derecha estimulada a 1 Hz	38
7.3.3.1.4 Epicardio de la aurícula derecha estimulada a 5 Hz	39
7.3.3.2 Aurícula izquierda.....	40
7.3.3.2.1 Endocardio de la aurícula izquierda estimulada a 1 Hz	40
7.3.3.2.2 Endocardio de la aurícula izquierda estimulada a 5 Hz	41
7.3.3.2.3 Epicardio de la aurícula izquierda estimulada a 1 Hz.....	41
7.3.3.2.4 Epicardio de la aurícula izquierda estimulada a 5 Hz.....	42
7.4 Excitabilidad	43
8. Discusión.....	44
8.1 El síndrome metabólico.....	44

8.2 Los cambios en el electrocardiograma reflejan alteraciones del potencial de acción, heterogeneidad y probablemente de la propagación.....	45
8.3 Potenciales de acción	46
8.3.1 Existen diferencias intraauriculares e interauriculares en los potenciales de acción de rata Wistar, y el SM las modifica.	46
8.3.2 El SM modifica la morfología de los potenciales de acción auriculares de diferente forma en la aurícula derecha e izquierda.	47
8.3.3 Los cambios transmurales en la duración del potencial de acción en SM pueden propiciar arritmias supraventriculares	48
8.4 El SM cambia la excitabilidad auricular	49
9. Conclusiones.....	49
10.Perspectivas.....	49
11. Referencias Bibliográficas	50

1.- Introducción

Los rápidos procesos de urbanización han cambiado el estilo de vida en los humanos, aumentado la ingesta de alimentos industrializados que contienen muchos carbohidratos además de disminuir la actividad física (1). Lo anterior está asociado con un aumento de incidencia en enfermedades metabólicas (2), las cuales se consideran un factor de riesgo para padecer afecciones cardiovasculares (3), incrementando el riesgo de mortalidad a nivel mundial (4).

Entre las patologías cardiovasculares asociadas a enfermedades metabólicas se ha reportado un aumento en la prevalencia de alteraciones del ritmo y la conducción eléctrica, conocidas como arritmias (5, 6), la más común es la fibrilación auricular (7) e incluso es llamada “la nueva epidemia” del siglo XXI (8), de modo que el estudio de los mecanismos electrofisiológicos involucrados en las arritmias auriculares toma importancia para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades cardíacas.

1.1 El corazón y su función

El corazón es un órgano que funciona como bomba hidráulica y forma parte del

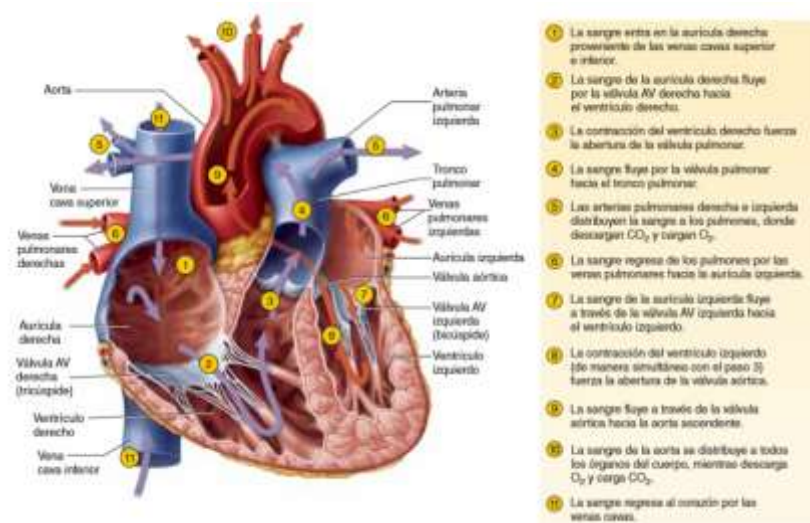


Figura 1. El corazón y la circulación pulmonar y sistémica. Fuente (10)

sistema cardiovascular el cual tiene como función llevar oxígeno, nutrientes y otras moléculas a los tejidos, así como transportar residuos a los órganos responsables para su eliminación. (9) En cuanto a su estructura, este órgano posee cuatro cámaras. Las dos aurículas o cámaras superiores reciben la sangre del sistema circulatorio de donde pasa hacia los ventrículos, los cuales eyectan sangre hacia los pulmones y el resto del cuerpo (10).

Funcionalmente el corazón se divide en derecho e izquierdo, el derecho impulsa la sangre hacia los pulmones donde se intercambia el dióxido de carbono por oxígeno

(circulación pulmonar). El izquierdo se encargan de eyectar la sangre a los demás tejidos del cuerpo (circulación sistémica)(11).El trabajo mecánico del corazón es precedido y sincronizado por la actividad eléctrica del corazón mediante el mecanismo de acople excitación-contracción(12), de manera que la actividad eléctrica genera una contracción rítmica.

1.1.1 Actividad eléctrica y ritmo cardiaco

Durante un latido del corazón, se genera y propaga actividad eléctrica o potencial de acción en el miocardio. Esta actividad se produce en el tejido especializado que en conjunto con las propiedades del miocardio de trabajo provee una secuencia de activación en las cámaras cardiacas que hace eficiente la contracción y llenado de la bomba (9).

En el corazón de mamífero, esta actividad eléctrica se inicia en las células del tejido especializado del marcapaso primario o nodo seno auricular (nodo SA) y se propagan por medio de las vías de conducción internodales (anterior o de Bachman, posterior o de Thorel y media o de Wenckebach) hacia la aurícula y nodo auriculo ventricular (nodo AV), el cual se localiza en la base de la aurícula derecha. El nodo AV retrasa la conducción del potencial de acción entre la aurícula y ventrículo. Posteriormente la actividad eléctrica se propaga hacia el haz de His por sus rama izquierda y derecha que terminan en las fibras de Purkinje.

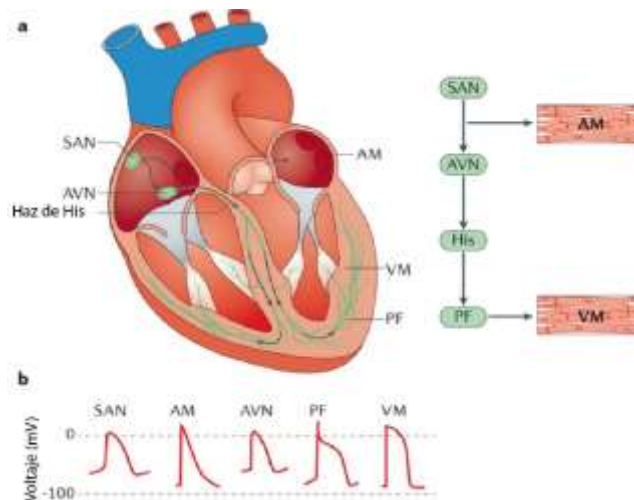


Figura 2 Tejido especializado y de conducción en el corazón. A. ubicación anatómica y orden de propagación. B. morfología de los diferentes potenciales de acción característicos de las diferentes zonas del corazón. SAN nodo senoauricular, AVN nodo auriculo ventricular, AM músculo auricular, PF fibras de Purkinje, VM músculo ventricular. Modificado de Cingolani E, Goldhaber JI, Marban E. (14)

Las fibras de Purkinje sincronizan la contracción del miocardio ventricular del ápex hacia la base. A toda esta secuencia de eventos se le denomina ritmo cardiaco (Figura 2) (13) y es posible registrarlo mediante el electrocardiograma, una herramienta no invasiva de gran utilidad para el estudio del corazón.

1.1.2 El electrocardiograma.

El electrocardiograma (ECG) es la suma espacial y temporal de toda la actividad eléctrica del corazón. Es una herramienta en la evaluación de anomalías del ritmo cardíaco ya que, si se altera el ritmo cardíaco normal cambiará la forma, duración o frecuencia de las ondas, segmentos e intervalos en los que se divide para su estudio, de las cuales se da una breve descripción a continuación.

En las derivaciones bipolares del ECG, la onda P se origina por la despolarización de las aurículas. En la conducción de la actividad eléctrica hacia los ventrículos hay un retraso dado por el nodo AV, a este periodo isoelectrico se le conoce como intervalo **PQ**, el cual se mide desde el comienzo de la despolarización auricular hasta el comienzo de la despolarización ventricular (14). La onda que refleja la despolarización ventricular es el complejo **QRS**. La primera deflexión negativa es la onda **Q**, la onda **R** es la siguiente deflexión positiva seguida por otra deflexión negativa conocida como la onda **S** antes de que la señal vuelva a su línea isoelectrica basal. La repolarización ventricular se ve reflejada en el segmento **ST** en conjunto con la onda **T**. Esta última es positiva y refleja la repolarización ventricular; por su parte el segmento **ST** es isoelectrico, se relaciona con el intervalo entre el final de la despolarización ventricular y el comienzo de la repolarización ventricular. Por último, el intervalo **QT** representa el tiempo desde la activación ventricular hasta el final de la repolarización ventricular. Este segmento se mide desde la onda **Q** hasta el final de la repolarización ventricular es decir, la onda **T** (15) (figura 3).

Actualmente se conoce que las diferentes ondas, intervalos y segmentos del electrocardiograma son resultado del gradiente de voltaje creado por las diferencias del potencial de acción de los cardiomiocitos, tanto espaciales como temporales (16), las cuales están determinadas por las propiedades eléctricas de la membrana, las cuales se dividen en propiedades activas y propiedades pasivas.

1.1.3 Propiedades pasivas de la membrana y el corazón

Las propiedades pasivas de la membrana celular son un conjunto de propiedades que determinan el curso temporal además del curso espacial de la actividad eléctrica de las células: capacitancia, resistencia de entrada, y resistencia axial (17).

La capacitancia está dada por la membrana celular ya que está formada por una bicapa de fosfolípidos con propiedades dieléctricas, en conjunto con el líquido intracelular y extracelular forman un capacitor (18).

La resistencia de entrada es el grado de dificultad que presenta la célula a cambiar el voltaje cuando se le inyecta una corriente, este fenómeno puede ser estudiado utilizando la ley de Ohm mediante la inyección de corriente a través de un microelectrodo mientras simultáneamente se registra el voltaje en el mismo sitio. Un

pulso de corriente cuadrado a través de la membrana celular con duración suficiente para alcanzar el estado estable con amplitud subumbral (figura 3 A) causa un cambio de voltaje que sigue un curso exponencial y eventualmente alcanza un estado estable (figura 3 B). Si se grafica la corriente inyectada a través de un microelectrodo intracelular con su correspondiente valor de potencial de membrana en estado estable, se obtiene una línea recta cuya pendiente de acuerdo con la ley de Ohm representa la resistencia de entrada (figura 3 C).

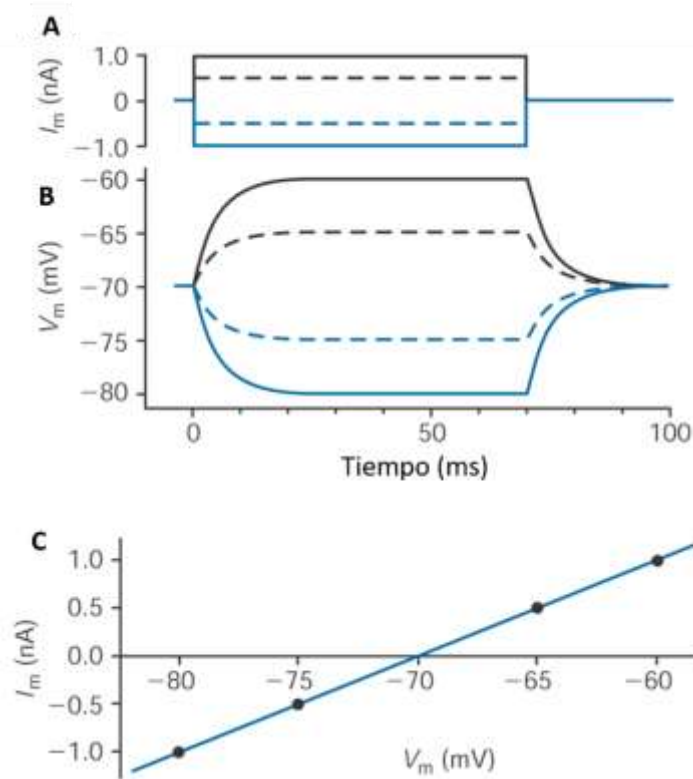


Figura 3. Resistencia de entrada. A. Pulsos cuadrados de corriente. B. Cuando se aplica este pulso de corriente, el voltaje de membrana cambia de forma exponencial hasta un estado estable en donde se mantiene constante hasta regresar a valores de reposo en un curso exponencial también. El valor del voltaje en estado estable es proporcional a la amplitud del pulso de corriente (líneas punteadas). C. Gráfica del estado estable de V_m en función de la corriente aplicada (puntos negros) y la línea es un ajuste lineal a estos datos, en donde la pendiente corresponde al valor de resistencia de entrada. Modificado de (18)

Las propiedades pasivas en los cardiomiocitos están relacionadas con su estructura además de la conexión entre cada célula adyacente, como se ha demostrado (mediante microscopía electrónica), cada borde longitudinal de las células cardiacas forma uniones comunicantes con varias células vecinas, de manera que en el tejido cardiaco la resistencia axial (oposición al flujo de corriente de manera longitudinal) es el resultado de la resistencia del citoplasma con las uniones comunicantes entre células adyacentes.

Por otro lado, las propiedades eléctricas de la membrana están relacionadas entre sí, por lo que si se toma el sincitio cardiaco como si fuera un cilindro de longitud

infinita, la resistencia de entrada (R_e) también puede ser definida como $R_e = \sqrt{R_m R_i / 4}$ (19) donde R_i es la resistencia axial y R_m la resistencia de membrana, la cual es la oposición que presenta la membrana celular al paso de iones. Con respecto a la expresión anterior, Méndez y Hernández (20) demostraron que hay una relación inversa entre la densidad de uniones comunicantes con la resistencia de entrada de manera que a mayor resistencia hay menor densidad de uniones y a menor resistencia, mayor densidad de uniones comunicantes, es importante señalar que en el trabajo anteriormente mencionado, se registró la resistencia de entrada cuando los cardiomiocitos se encontraban en reposo, es decir, cuando la resistencia de membrana es constante.

Cabe mencionar que si una corriente es introducida a una célula cuando se encuentra en estado de reposo, el cambio de voltaje será proporcional a la corriente inyectada ya que se comporta de acuerdo con la ley de Ohm, a menos que la corriente sea suficiente para que la célula llegue al voltaje umbral y se genere un potencial de acción.

1.1.4 Propiedades activas de la membrana

A las células que tienen la capacidad de generar un potencial de acción se les conoce como células excitables. Se entiende como excitabilidad a la capacidad de las células de generar una respuesta debido a un estímulo eléctrico, mecánico o químico (19). La respuesta, que tiene la característica de poderse propagar se denomina potencial de acción. Un potencial de acción es causado por un cambio ordenado y selectivo de la permeabilidad de la membrana celular a iones, esto sucede gracias a proteínas transmembranales llamadas canales iónicos (17). Como se mencionó anteriormente, la condición para que se genere un potencial de acción es que una corriente cambie el voltaje hasta alcanzar el umbral. En el trabajo de Méndez y Hernández (20) se reportó que la excitabilidad, determinada como la mínima corriente necesitada para alcanzar el voltaje umbral y por lo tanto, para generar un potencial de acción, es inhomogénea en preparaciones de papilar de perro.

1.1.4.1 El potencial de acción cardiaco

La generación de un potencial de acción cardiaco refleja la activación e inactivación secuencial de canales iónicos que conducen corrientes entrantes de Na^+ (sodio), Ca^{++} (calcio) y salientes de K^+ (potasio). Cuando se realiza registro intracelular de potenciales de acción en diferentes zonas del corazón son evidentes morfologías distintas, esto se atribuye a diferencias en las propiedades pasivas del corazón así

como en la expresión o la cinética de los canales iónicos involucrados en la membrana de las células cardiacas en diversas regiones del corazón (21).

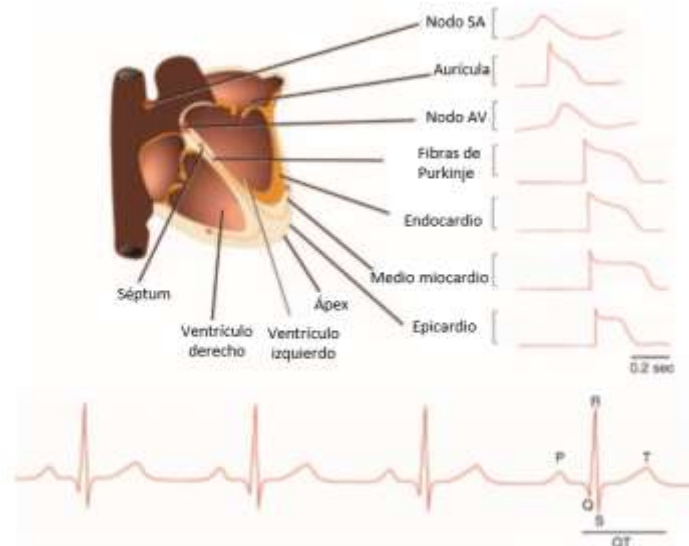


Figura 4 Actividad eléctrica del corazón. Superior: secuencia del ritmo cardiaco normal. Inferior: trazo de electrocardiograma en donde se refleja la actividad eléctrica del corazón completo. Modificado de (22).

En el potencial de acción de los miocitos ventriculares, auriculares (Figura 5), y fibras de Purkinje la despolarización (fase 0) es rápida, resultado de la activación de canales de sodio dependientes de voltaje (I_{NaV}). En las células marcapaso en el NSA y en el NAV la fase 0 es más lenta que en las aurículas y ventrículos debido a la corriente I_{CaL} . La fase 0 es seguida por una repolarización parcial (fase 1) que refleja la inactivación de los canales I_{NaV} y la activación de la corriente transitoria rápida dependiente de voltaje I_{to} . Esta corriente influencia la duración y altura de la meseta (fase 2) en donde se activan las corrientes de calcio dependientes de voltaje (a través de canales tipo L) I_{CaL} . A medida que los canales de calcio se inactivan, las corrientes salientes de potasio predominan, resultado en la repolarización (fase 3), llevando al voltaje de regreso al potencial diastólico máximo (21).

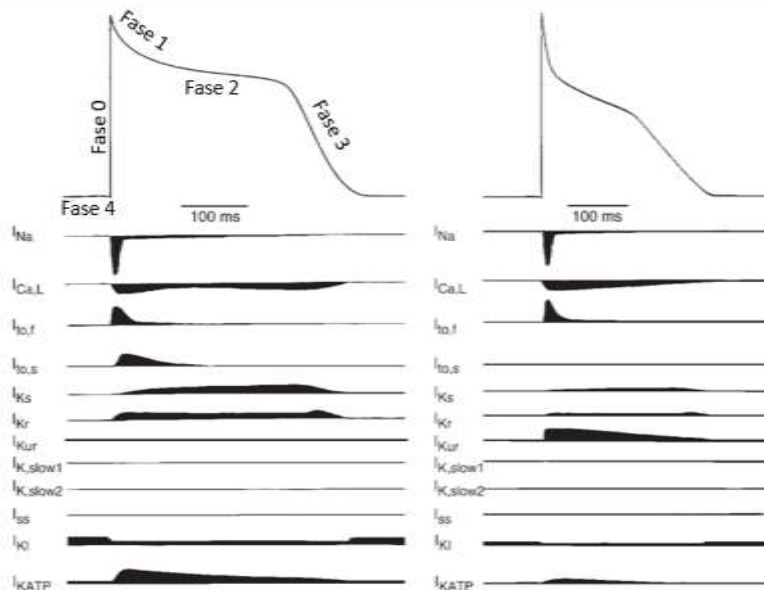


Figura 5. Potencial de acción ventricular (izquierda) y auricular (derecha) de humano adulto y corrientes iónicas correspondientes, modificado de (22).

Gracias a estudios realizados a partir de finales del siglo XX, hoy en día es conocido que existe heterogeneidad estructural y electrofisiológica en el miocardio de los mamíferos (22). Se han reportado diferencias electrofisiológicas en el eje apico-basal, transversal e incluso en el eje transmural, es decir, hay diferencias en la morfología del potencial de acción de cardiomiocitos de epicardio, medio miocardio y endocardio (16). Cuando se modifican las propiedades antes mencionadas se producen arritmias cardiacas, en las cuales la función de bomba del corazón se ve comprometida.

1.1.5 Arritmias cardiacas y heterogeneidad de la actividad eléctrica auricular

Una arritmia cardiaca es definida como una alteración en el ritmo cardiaco secundaria a cambios en la generación o propagación de la actividad eléctrica. Los mecanismos que generan arritmias generalmente se dividen en dos grandes categorías: 1) formación de impulsos aumentada o anormal y 2) alteraciones de la propagación, como la reentrada. Este último fenómeno ocurre cuando un frente de despolarización se propaga alrededor de un obstáculo anatómico o funcional y reexcita el sitio de origen. En la reentrada todas las células toman turnos para recuperarse de la excitación, de manera que están listas para ser excitadas de nuevo cuando el siguiente frente de despolarización llega (23) siempre y cuando la longitud del circuito (borde del obstáculo) sea mayor a la longitud de onda de reentrada λ , en donde λ es igual al producto de la velocidad de conducción por el periodo refractario. En cuanto a los obstáculos funcionales, estos se consideran cualquier condición en la que la propagación del potencial de acción se vea

retrasada o interrumpida en el tejido debido a sus propiedades electrofisiológicas. Este es un fenómeno que permite mantener el ritmo cardiaco ya que influye en los patrones de propagación, pero al ser modificado puede provocar arritmias(24, 25).

Así mismo se sabe que cambios en la duración del potencial de acción, velocidad de conducción, periodo refractario, dispersión transmural del inicio del potencial de acción y dispersión de la repolarización contribuyen a la generación y mantenimiento de arritmias cardiacas (16). También se ha propuesto que el aumento de la heterogeneidad del periodo refractario altera los patrones de propagación, lo que ha sido reconocido como un sustrato importante para la generación y mantenimiento de la fibrilación, incluyendo la fibrilación auricular (26). Experimentos con la técnica convencional de microelectrodos han demostrado bases para la heterogeneidad del periodo refractario, en términos de variabilidad regional de la morfología del potencial de acción en especies como conejo (27) y perro (28).

Los fenómenos anteriormente descritos se presentan en las aurículas, estas se consideran como complejas estructuras tridimensionales que poseen propiedades eléctricas heterogéneas (29) debido a las variaciones en las corrientes iónicas (30) y diferencias en las propiedades electrotónicas (31). Una forma de evaluar la función auricular es cuantificando las alteraciones en la onda P, segmento PQ e intervalo PQ (los cuales representan la actividad eléctrica supraventricular) del electrocardiograma. Entre las patologías en las que se ha reportado que provocan cambios en el electrocardiograma en estas ondas y segmentos se encuentran las enfermedades metabólicas siendo el síndrome metabólico una de las más frecuentes (32)

1.2 Síndrome metabólico

En 1988 Gerald M. Raven denominó "Síndrome X" a un conjunto de signos que aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (33). Actualmente es llamado Síndrome Metabólico (SM) y de acuerdo al Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome metabólico se deben considerar siguientes características clínicas, antropométricas y bioquímicas propuestas por la OMS en 1988 para su diagnóstico (34):

- Hipertensión arterial:
 - Presión sistólica > 140 mm Hg
 - Presión diastólica > 90 mm Hg
 - o bien si tiene tratamiento antihipertensivo
- Dislipidemia: Triglicéridos > 150 mg/dL
 - Colesterol HDL.
 - Hombres < 35 mg/dL
 - Mujeres < 45 mg/dL

- Obesidad:
 - Índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$
 - Relación cintura cadera
 - Hombres $> 0.90 \text{ m}$
 - Mujeres $> 0.85 \text{ m}$
- Microalbuminuria $> 20 \mu\text{g/ minuto}$
- Trastornos en la homeostasis de la glucosa:
 - En la glucemia en ayunas: Glucemia en ayunas alterada (GAA): 111 a 125 mg/dL
 - Diabetes mellitus (ADA): $>126 \text{ mg/dL}$
 - En la curva de tolerancia a la glucosa:
- Intolerancia a la glucosa (ITG): 140 a 199 mg/dL a las 2 horas
- Diabetes mellitus (OMS): $> 200 \text{ mg/dL}$
- Resistencia a la insulina:
 - Definida por el modelo homeostático para valorar resistencia a la insulina (HOMA) y se calcula con la fórmula siguiente:(88) (glucemia en ayunas HOMA IR = Insulina en ayunas (en mU por mL) x (en mg/dL)/18) 22.5

Criterios diagnósticos: Se considera que una persona con glucemia en ayuno anormal, con intolerancia a la glucosa o con diabetes mellitus tipo 2 tiene síndrome metabólico si se establece asociación con dos de los componentes anotados.

El Manual de Guía Clínica para el Tratamiento del Síndrome Metabólico considera que el diagnóstico del síndrome metabólico se debe hacer con el cuadro clínico conformado por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF), es decir, tres o más de las siguientes condiciones(35):

- Obesidad central ($> 80 \text{ cm}$ en mujeres y $> 90 \text{ cm}$ en hombres)
- Hipertrigliceridemia: $> 150 \text{ mg/dL}$
- Colesterol HDL bajo: < 40 en hombres y $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres
- Hipertensión arterial: 130/85 mmHg o diagnóstico previo.
- Diabetes o glucosa anormal de ayuno: $>100 \text{ mg/dL}$

Esta patología metabólica está asociada con arritmias supra ventriculares, específicamente a un aumento de riesgo de fibrilación auricular(36), sin embargo durante muchos años se ha subvalorado este tipo de arritmias ya que se consideraba que solamente las arritmias ventriculares tenían repercusiones por la alteración directa de la función de bomba. Ahora se sabe que las arritmias supra ventriculares contribuyen de manera directa y de forma independiente a la morbilidad, mortalidad, y deterioro de la calidad de vida del ser humano con enfermedades metabólicas (37).

Aunque se han estudiado las alteraciones eléctricas causadas por factores individuales del síndrome metabólico (38-41), no existen reportes de cambios de la actividad eléctrica en músculo auricular en modelos con esta patología.

2. Antecedentes

2.1 Alteraciones en las aurículas por síndrome metabólico en el ser humano

Se ha reportado que el síndrome metabólico produce un retraso electromecánico auricular (definido como un aumento en el intervalo entre el inicio de la onda P del electrocardiograma y el pico del flujo mitral durante la sístole auricular registrado con Doppler (42-44), además de un aumento de la dispersión de la duración de la onda P en el ECG (44). También hay evidencia de que el SM provoca variaciones en la sincronía intraauricular (dentro de cada una de las aurículas) e interauricular (entre la aurícula derecha e izquierda) incluso en pacientes sin arritmias supraventriculares, indicando que existe una remodelación eléctrica (45).

2.2 Alteraciones en el corazón en modelos animales con síndrome metabólico

Los modelos animales son de gran utilidad para descifrar los mecanismos implicados en patologías. Sobre el SM, la mayoría de los estudios se han realizado en modelos que lo desarrollan debido a alteraciones genéticas. Hohl y colaboradores proponen que el SM aumenta la susceptibilidad a arritmias como la fibrilación en las aurículas de ratas hipertensas con síndrome metabólico, además de causar un vaciado auricular deficiente de la aurícula izquierda, fibrosis auricular y alteraciones en la propagación eléctrica (46). En un modelo de rata con tendencia genética a desarrollar SM Tada y colaboradores se reportan aumento de peso de las aurículas, aumento de expresión de colágeno tipo I y de la fuerza de contracción (47)

Albarado y colaboradores reportaron en el mismo modelo animal al que se le induce síndrome metabólico en el presente trabajo, remodelación eléctrica y estructural del nodo senoauricular ya que la densidad de las corrientes I_f e I_{st} aumentaron significativamente, así como la Inervación simpática y el tejido adiposo. En el electrocardiograma se encontró una disminución de la frecuencia cardiaca y un aumento en la variabilidad de esta en consecuencia al síndrome metabólico.

3. Justificación

El síndrome metabólico se ha convertido en una epidemia mundial. Aunque la prevalencia varía entre países, se estima que el 25% de la población global tiene esta patología (48). En México se estima que el 41% de la población tiene síndrome metabólico (49), y se prevé un aumento en su incidencia. La presencia de esta patología aumenta el riesgo de hospitalización, muerte (50) y muerte súbita (51).

En particular el síndrome metabólico está relacionado a una alta incidencia de arritmias supra ventriculares como la fibrilación y el fluter auricular (36, 52, 53). Anteriormente se pensaba que la presencia de estos trastornos de la función auricular eran benigno, en la actualidad se ha demostrado que en realidad no es así ya que su presencia tiene consecuencias sobre la salud como pérdida isquémica de vista monocular(54), pérdida de volumen cerebral(55) e infarto cerebral. Se propone que incluso antes de que se presente esta arritmia, las alteraciones en la función auricular representan un factor de riesgo para infarto cerebral (56). Además, se conoce que la presencia de fibrilación auricular afecta la función ventricular (57), Lin y colaboradores proponen que las taquiarritmias supra ventriculares no son condiciones benignas, pueden *per se* incrementar el riesgo de muerte por taquiarritmias ventriculares.

Los mecanismos exactos por los cuales el síndrome metabólico produce arritmias supra ventriculares aún son desconocidos. Teniendo en cuenta lo anterior, en este trabajo se analizan los cambios en la actividad eléctrica de aurícula de rata a la que se le induce síndrome metabólico.

4. Hipótesis

El síndrome metabólico modifica la actividad eléctrica del músculo auricular de rata y produce arritmias supra ventriculares

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Determinar si el síndrome metabólico genera arritmias supraventriculares y su relación con alteraciones en la morfología del potencial de acción auricular en un modelo de síndrome metabólico en rata

5.2 Objetivos específicos

1.- Evaluar electrocardiograma mediante el análisis de la duración del intervalo PR, onda P, intervalo PP e intervalo RR y cuantificar la frecuencia cardiaca en el electrocardiograma de rata control e inducción de síndrome metabólico.

2.- Caracterizar la morfología de los potenciales de acción en ambos tejidos (endocardio y epicardio) de aurícula de rata en condición control comparando con síndrome metabólico estimulado a frecuencias de 1 y 5 Hz

3.- Determinar si hay arritmias auriculares en ratas con síndrome metabólico y su relación con cambios en la morfología del potencial de acción.

4.-Cuantificar la excitabilidad de los cardiomiocitos auriculares mediante los registros de resistencia de entrada y voltaje umbral

6. Material y métodos.

6.1 Modelo animal

Se utilizaron ratas macho Wistar de 2 meses de edad (\pm 2 semanas) con un peso entre 250 a 280 g proporcionadas por la Unidad de Modelos Biológicos del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México. Estos modelos animales fueron producidos, cuidados y utilizados de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

Los modelos animales se dividieron en dos grupos: control (CT) e inducción de síndrome metabólico (SM). Al grupo control se le proporcionó agua y alimento LabDiet 5010 *ad libitum*, con un ciclo de luz-obscuridad de 12:12 h. El grupo de inducción de síndrome metabólico se mantuvo en las mismas condiciones pero se sustituyó el agua de beber por una solución con 20% de sacarosa como método de inducción al síndrome metabólico (58) (59). Se tomaron registros electrocardiográficos in vivo y de potencial de acción auricular en animales de 2 meses de inducción de síndrome metabólico.

Se considera que este modelo de síndrome metabólico permite observar los cambios generados por una dieta alta en carbohidratos, sin influencia genética ya que los signos que presenta (obesidad central, alteración en la homeostasis de la glucosa y dislipidemia) son resultado de la dieta.

6.1.1 Registro de parámetros morfométricos y bioquímicos

Se midió en las ratas del grupo con dieta alta en carbohidratos, se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa a las ratas de ambos grupos experimentales una semana antes del sacrificio. Se registró la glucemia en tiempo cero (con ayuno de 4 horas) con un glucómetro Accu-Check performa Roche ® realizando una punción en la cola de las ratas. Posteriormente se administró glucosa vía intraperitoneal dosis 2g/kg de peso, el registro de la concentración de glucosa en sangre fue a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración. Además, se midieron los parámetros morfométricos de longitud (determinada por la distancia naso-anal) y perímetro abdominal. El día del sacrificio antes de extraer el corazón, se tomaron muestras sanguíneas de 1-3 ml de la vena cava inferior a las cuales se les realizó una química sanguínea para obtener los valores de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Una vez extraído el corazón se registró el peso de la grasa peripancreática y epididimal.

6.2 Registro de electrocardiograma

Los animales fueron anestesiados con pentobarbital (63mg/kg) y heparinizados (1000 U/kg) vía intraperitoneal. Se registró el electrocardiograma en la configuración D1 mediante electrodos subcutáneos conectados a un electrocardiógrafo diseñado en el laboratorio de fisiopatología cardiovascular, la señal fue proyectada en el osciloscopio GSD-1054B Series WG INSTEK®, digitalizada a 10kHz en la tarjeta National Instruments SCB-687® y grabada en el disco duro de un ordenador mediante el programa ADQ-SIGN desarrollado en el laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular. De cada registro se midieron 100 intervalos PP, RR, PR y la duración de 100 ondas P elegidas de forma aleatoria(60). Se definió el inicio de la onda P como la primera deflexión positiva de cada ciclo y el final como la vuelta del trazo a la línea base. El intervalo PR se midió desde el inicio de la onda P hasta el inicio de la onda R, definida como la segunda deflexión positiva del ciclo cardiaco. Se analizó el intervalo PR ya que corresponde al registro de la actividad eléctrica supraventricular en la rata. Para este intervalo se definió como inicio el comienzo de la onda P y como final el inicio de la onda R debido a que, en roedores como la rata y el ratón, se ha reportado que en el registro de electrocardiograma no se observa la onda Q (61). El intervalo RR se midió desde el punto más alto de la onda R hasta el punto más alto de la onda R inmediata siguiente. Con estos datos se elaboró un diagrama de Poincaré, y para cuantificar la variabilidad de estos parámetros se calculó SD1, SD2 y el índice SD1/SD2 por cada animal con el método descrito en (62). Para evaluar la presencia de arritmias supraventriculares se buscó cambios en el número, duración o morfología de las ondas P e intervalo PR.

6.3 Disección de las aurículas

Se extrajo el corazón y se perfundió con solución Tyrode (NaCl 0.125M, KCl 0.0054M, MgCl₂*6H₂O 0.00105M, NaHCO₃ 0.024M, Na₂HPO₄*2H₂O 0.00042M, Glucosa monohidratada 0.011M CaCl₂*H₂O 0.0018M, equilibrada con 95% de O₂ y 5% de CO₂ con un PH de 7.4 en el sistema Langendorff con perfusión retrógrada a una temperatura de 36.5 ± 5 °C.

Para la disección de las aurículas se desmontó el corazón y se colocó en una cámara de disección con solución Tyrode. Se separaron la aurícula derecha e izquierda. En la aurícula derecha se ubicó la vena cava superior e inferior para localizar el NSA y retirarlo, así como el anillo fibroso y las válvulas auriculoventriculares, conservando únicamente el tejido auricular correspondiente a la pared libre. A cada aurícula se le realiza un corte en la pared libre adyacente a las válvulas auriculoventriculares con el fin de descubrir tejido endocárdico, asegurando que la preparación permite el registro en endocardio y epicardio de ambas aurículas.

6.4 Registro intracelular de potenciales de acción

Las aurículas se colocaron en una cámara de tejido aislado donde fueron fijadas para el registro. La preparación fue perfundida con solución Tyrode a una velocidad de 3 ml/min a una temperatura de $36.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y se dejó estabilizar por 40 minutos mientras se utilizó un estímulo de campo a voltaje umbral con una frecuencia de 2 Hz y duración de 2 ms mediante un electrodo de platino conectado al electroestimulador Grass instruments 11®

Para el registro del potencial de acción se utilizó la técnica de microelectrodos convencionales (Draper & Weidmann, 1951) con un microelectrodo de borosilicato WPI® IB20F-4 con una resistencia entre 20 a 30 MOhm. Para el registro de la señal se utilizó el amplificador Duo 773 Electrometer WPI®, en paralelo al osciloscopio GSD-1054B Series WG INSTEK®, y se digitalizó a 10 KHz con la tarjeta National Instruments SCB-687® para ser grabado en una computadora personal.

Para registrar los potenciales de acción la preparación multicelular se estimuló con un campo de 1.5 veces el voltaje umbral a frecuencias de 1 y 5 Hz con un estimulador con un estimulador (GRASS11 ®). Se esperó 3 minutos entre el registro de cada frecuencia para asegurar que sea en el estado estable.

El registro de potenciales de acción inició en aurícula derecha o izquierda de forma alternada entre experimentos. La zona de registro se determinó de forma aleatoria para lo que las preparaciones fueron divididas con líneas imaginarias que pasan por el centro de forma perpendicular entre ellas formando cuadrantes, en los cuales se intentaron empales sucesivos cambiando de cuadrante en dirección de las manecillas del reloj eligiendo el cuadrante de inicio aleatoriamente, alternado epicardio y endocardio de la misma aurícula. Posteriormente se registró la otra aurícula de la misma manera.

6.5 Excitabilidad de los miocitos auriculares

Previo al registro del potencial de acción se midió la resistencia del microelectrodo dentro de la solución Tyrode, para lo que se inyectó un pulso de corriente mediante la prueba ERT (Electrode Resistant Test) del amplificador Duo 773 Electrometer WPI® el cual de acuerdo a las especificaciones del proveedor, genera un cambio de voltaje de 100 mv por cada nA inyectado a través del microelectrodo.

Después del registro de los potenciales de acción a frecuencia de 1 y 5 Hz, mientras se mantuvo el empale se inyectaron 6 pulsos de corriente subumbral de diferentes amplitudes (0.1nA, 0.2nA, 0.3nA, -0.3nA, -0.2nA, -0.1nA) con una duración de 7 ms a frecuencia de 10 Hz con un estimulador GRASS11 ®. Se midió la amplitud del cambio de voltaje en estado estable generado por los pulsos de corriente aplicados durante el potencial de membrana en reposo y se graficó contra su respectivo valor de corriente. Con estos valores se realizó un ajuste a una línea recta para encontrar

la ecuación $y = mx + b$, donde y =voltaje, x = corriente y m = resistencia total. Ya que la resistencia total registrada es el resultado de la resistencia del microelectrodo en serie con la resistencia de entrada, al valor de la resistencia total se le restó la resistencia del microelectrodo para obtener la resistencia de entrada.

Para calcular el voltaje umbral se derivó el voltaje con respecto al tiempo el registro de potencial de acción y se encontró el tiempo en el cual el valor de la derivada cambió desde 0 hasta un valor mayor o igual a 3 veces el valor anterior. El voltaje del potencial de acción que se encuentre a ese mismo tiempo se le consideró como voltaje umbral.

Teniendo los valores de resistencia de entrada y voltaje umbral, se calculó la corriente umbral utilizando la Ley de Ohm $V = RI$. Los valores de corriente umbral se graficaron en función de su respectivo valor de resistencia de entrada y se hizo un ajuste alométrico $y = a * x^b$ donde y = corriente, x =resistencia de entrada y a =voltaje umbral obteniendo así la gráfica de excitabilidad, en las cuales se compararon los registros del grupo control contra los de SM.

6.6 Caracterización de la actividad eléctrica auricular

Los potenciales de acción se dividieron de acuerdo con la frecuencia de estimulación 1 y 5 Hz además de la zona registrada: endocardio aurícula derecha, endocardio aurícula izquierda, epicardio aurícula derecha y epicardio aurícula izquierda. De cada registro estable (empale con duración mayor o igual de dos minutos sin cambios mayores de ± 2 mV de potencial de membrana en reposo o amplitud) se eligieron 10 potenciales de acción en los cuales se cuantificaron los siguientes parámetros: potencial diastólico máximo, voltaje umbral, amplitud, sobretiro velocidad máxima de despolarización, y duración del potencial de acción al 10, 30, 60 y 90% de la repolarización en el programa Clampfit 10.2®. Estos valores se promediaron para obtener la caracterización por cada célula.

6.7 Análisis estadístico

Para comparar los resultados se utilizó la prueba t de Student para datos no pareados. Las diferencias fueron consideradas como significativas con $p < 0.05$. Todos los resultados son expresados como el valor medio \pm error estándar.

7. Resultados

7.1 El modelo de rata presenta síndrome metabólico

La presencia de síndrome metabólico se confirmó ya que las ratas presentan alteración de la homeostasis de la glucosa, dislipidemia y obesidad central (figura 6, tabla 1 y tabla 2).

7.1.1 Alteración en la homeostasis de la glucosa

En el grupo de ratas con tratamiento, la glucemia registrada fue significativamente diferente en la toma en ayuno, aumentando un 14%, en el grupo control la media fue 104.4 mg/dl y en el grupo de SM fue 119.4 mg/dl. El grupo de SM también presentó diferencias significativas después de la administración intraperitoneal de glucosa ya que al minuto 90 aumentó un 17% (CT 134.3 mg/dL, SM 157.7 mg/dL) y al minuto 120 aumentó 13% (CT 115.6 mg/dL, SM 131 mg/dL) lo que denota alteración en la homeostasis de la glucosa (figura 6)

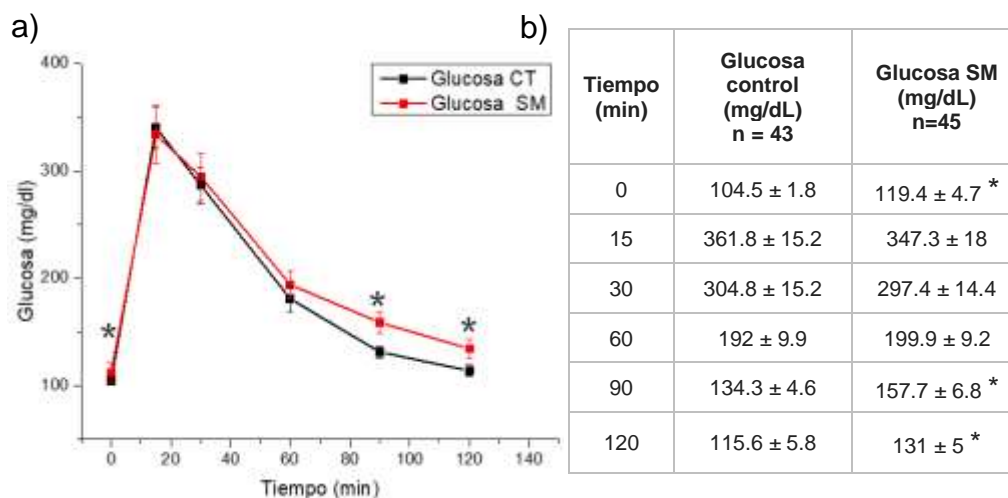


Figura 6. a) Curva de tolerancia a la glucosa vía intraperitoneal. b) Valores grupo control e inducción al síndrome metabólico (SM). Media ± EE; * t de student $p < 0.05$ vs grupo control

7.1.2 Obesidad central

Las ratas del grupo con síndrome metabólico presentaron un aumento significativo del 225% en la cantidad de grasa peripancreática (CT 0.4 g, SM 1.3 g), 113% de grasa epididimal (CT 2.9 g, SM 6.2 g) y del 10% perímetro de cintura (CT 20.8 cm, SM 22.9 cm) en comparación con las ratas control, sin observarse diferencia en la longitud, de lo cual se concluye que presentan obesidad central (tabla 1).

Parámetro	Control n=10	Síndrome metabólico n=11
Peso (g)	406.34 ± 12.5	470.8 ± 22.6 *
Longitud (cm)	23.6 ± 0.3	23.2 ± 0.4
Perímetro de abdominal (cm)	20.8 ± 0.3	22.9 ± 0.6 *
Grasa peripancreática (g)	0.4 ± 0.05	1.3 ± 0.2 *
Grasa epididimal (mg/dL)	2.9 ± 0.4	6.2 ± 1 *

Tabla 1 Parámetros morfométricos y metabólicos registrados en ratas del grupo control y síndrome metabólico. Media ± EE; * t de student $p < 0.05$ vs grupo control

7.1.3 Dislipidemia

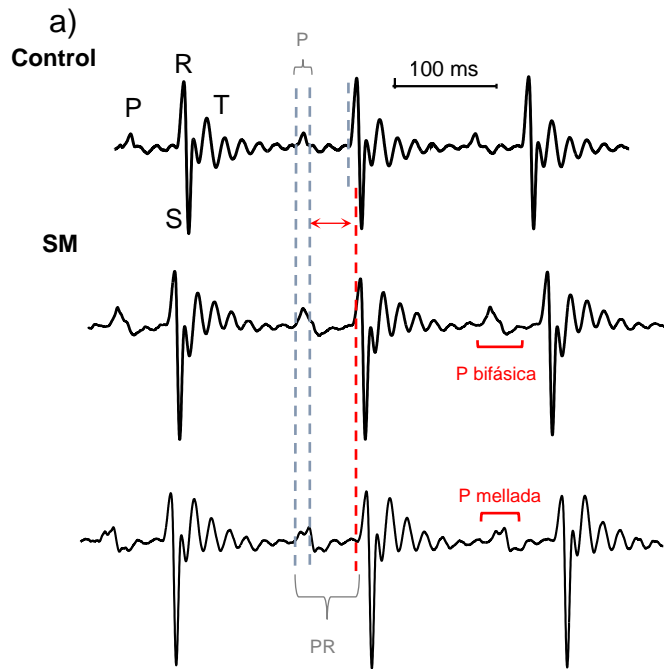
Con base en los parámetros obtenidos en la química sanguínea, se encontraron diferencias significativas en la concentración de triglicéridos, los cuales aumentaron el 33% (CT 76.5 mg/dL, SM 101.6 mg/dL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) que aumentaron el 27% (CT 50.5 mg/dL, SM 64.3 mg/dL), indicando dislipidemia en el grupo SM (tabla 2).

Parámetro	Control n=10	Síndrome metabólico n=11
Colesterol (mg/dl)	96 ± 10.2	106.5 ± 10.6
Triglicéridos (mg/dl)	76.5 ± 11.6	101.6 ± 13.2 *
HDL (mg/dl)	50.5 ± 5.6	64.3 ± 7.8 *

Tabla 2 Parámetros bioquímicos registrados en ratas del grupo control y síndrome metabólico. Media ± EE; * t de student $p < 0.05$ vs grupo control

7.2 El síndrome metabólico provoca arritmias supraventriculares

En el electrocardiograma de ratas se observaron las siguientes arritmias: ondas P bifásicas (caracterizadas por ondas P seguidas por una deflexión negativa) presentes en el 54% de los animales con SM, mientras que los animales control solo se presentó en un 10%. Se observaron ondas P melladas (caracterizadas onda P con un patrón de doble cúspide o en "M") en el 44% de los animales del grupo de SM y en el 20% de los animales control. En el intervalo PR se encontró un aumento de 0.5 ms (0.96%) en el grupo de SM en comparación con el control (CT 51.9, SM 52.4 ms). El intervalo PP mostró un aumento de 2.5 ms, lo que equivale al 1.47% (169.2 CT, 171.7 SM). No se encontraron diferencias significativas en la duración de la onda P ni en el intervalo RR, a partir del cual se calculó la frecuencia cardiaca, obteniendo una media de 334.26 lpm en animales control y 353.56 lpm en el grupo de SM. Estos valores se encuentran dentro del intervalo reportado como frecuencia cardiaca en reposo de ratas Wistar(63).



b)

Parámetro	Control (n=10)	SM (n=11)	Valor de P en la prueba t de Student
Intervalo RR (ms)	179.5±0.6	169.7±0.7	0.2
Intervalo PP (ms)	169.2±0.6	171.7±0.6*	0.003
Intervalo PR (ms)	51.9±0.2	52.4±0.2*	0.02
Duración de la onda P (ms)	20.01±0.2	20.2±0.17	0.7

Figura 7. Arritmias supraventriculares en ratas con SM. a) Trazos de electrocardiograma de rata control (superior) y SM (medio e inferior). b) Valores de los parámetros medidos en el electrocardiograma (* $p < 0.05$) Tamaño de la muestra: 10 animales control, 11 animales SM.

Al analizar la variabilidad de los intervalos PP, PR y la duración de la onda P, se encontró una diferencia significativa en el índice SD1/SD2 de la variabilidad del intervalo PP el cual disminuyó 55% (CT 0.99, SM 0.55), sin encontrar diferencias significativas al analizar los intervalos RR, PR y duración de la onda P (figura 8).

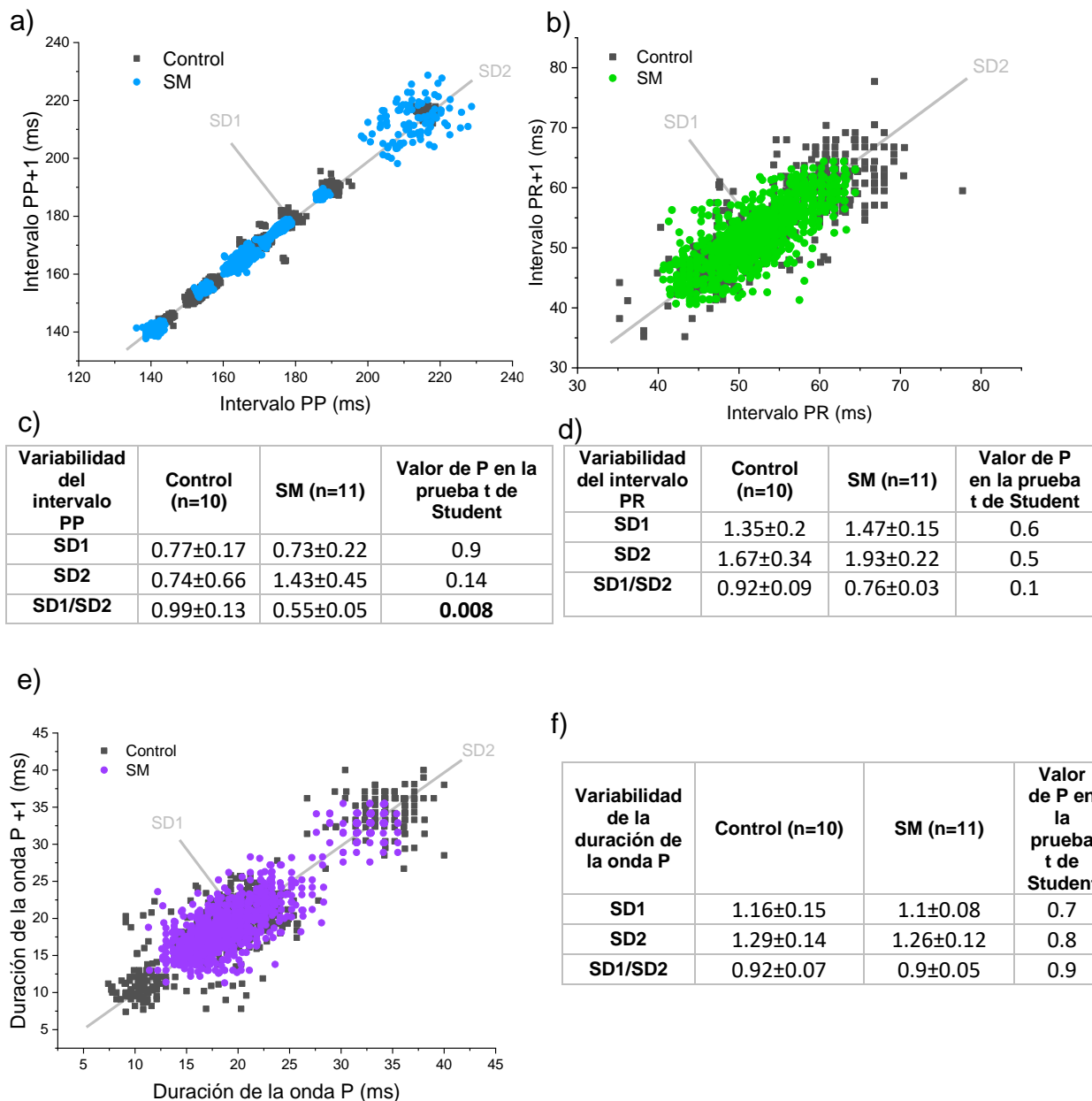


Figura 8. Variabilidad de los parámetros de la actividad supra ventricular registrados mediante el electrocardiograma. a), b) y e) Diagrama de Poincaré del intervalo PP, PR y duración de la onda P. c), d) y f) valores de SD1, SD2 y el índice SD1 y SD2. Media ± EE. Valor de P en la prueba t de student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas) Tamaño de la muestra: Control 10 animales, SM 11 animales.

7.3 Potenciales de acción

Para estudiar los posibles mecanismos arritmogénicos en la aurícula es importante profundizar sobre los registros en condición control y como son modificados por el

síndrome metabólico, además el estudio del grupo control contribuye a la caracterización electrofisiológica auricular de la rata Wistar. Es esto por lo que, a continuación, se exponen los registros realizados a frecuencia de 1 y 5 Hz de la siguiente forma:

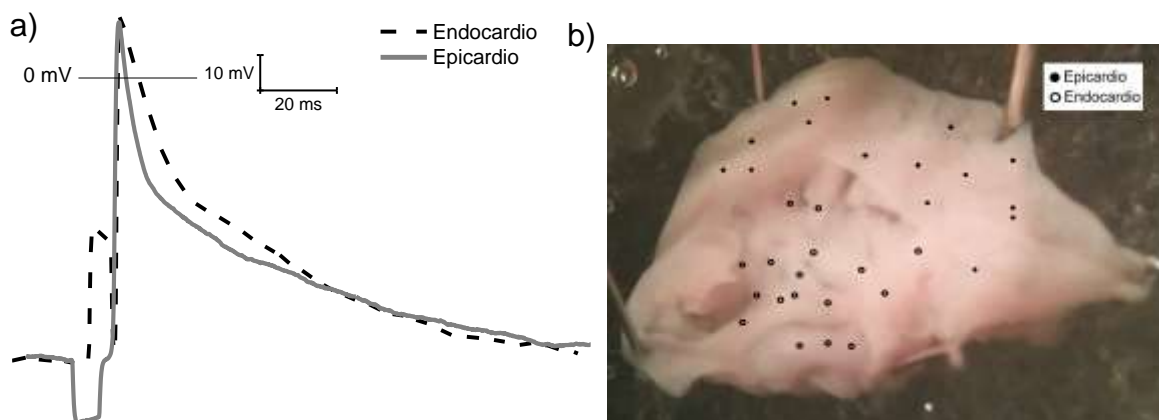
- Las diferencias transmuralles intraauriculares que se encontraron entre el endocardio y epicardio dentro del grupo control y las que se encontraron al comparar los registros dentro del grupo SM,
- Las diferencias entre los potenciales de acción de la aurícula derecha e izquierda, comparando dentro del grupo control y dentro del grupo SM
- Las diferencias entre los potenciales de acción en cada tejido comparando la condición control contra la condición SM

7.3.1 Heterogeneidad transmural

7.3.1.1 Heterogeneidad transmural en condición control

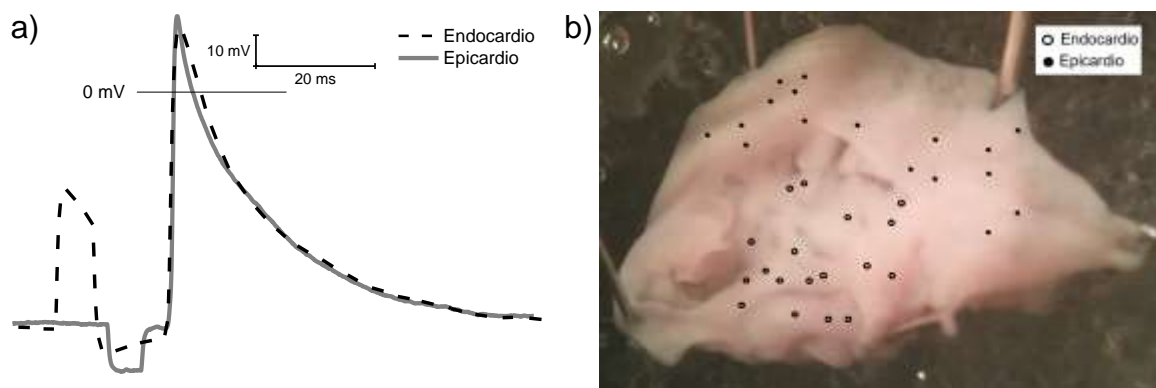
7.3.1.1.1 Aurícula derecha

En animales del grupo control no se encontraron diferencias significativas entre los potenciales de acción registrados en el epicardio y endocardio de aurícula derecha a frecuencia de estimulación de 1Hz (figura 9) y 5 Hz (figura 10).



c) AURÍCULA DERECHA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
Potencial diastólico máximo (mV)	-74.4 ± 1.4	-73.6 ± 1	0.6
Voltaje umbral (mV)	-69.5 ± 1.6	-61.4 ± 8.9	0.4
Amplitud (mV)	91.9 ± 1.8	88.6 ± 1.9	0.2
Sobretiro	17.5 ± 1.2	15.4 ± 2	0.4
Vmax de la despolarización (mV/ms)	144.2 ± 12	131.5 ± 7.2	0.4
Duración al 10% (ms)	1.3 ± 0.16	1.28 ± 0.2	0.9
Duración al 30% (ms)	4.6 ± 0.6	4.5 ± 0.6	0.8
Duración al 60% (ms)	24.2 ± 2.1	21.1 ± 0.3	0.3
Duración al 90% (ms)	83.7 ± 4.9	78.3 ± 5.6	0.5

Figura 9 a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio aurícula derecha a frecuencia de 1Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Endocardio 7 animales, 17 células. Epicardio 6 animales, 15 células.

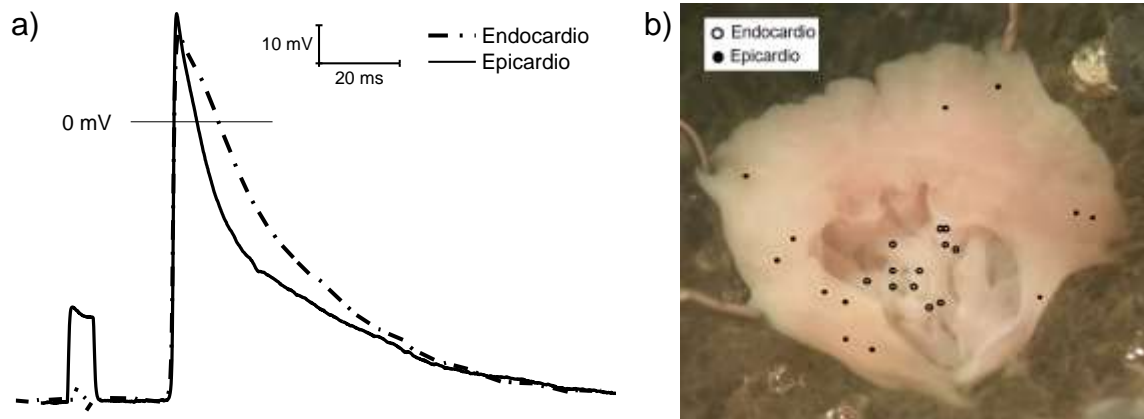


c)	AURÍCULA DERECHA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-77 ± 1.1	-75.5 ± 1.1	0.3
	Voltaje umbral (mV)	-69.5 ± 1.6	-61.4 ± 8.9	0.4
	Amplitud (mV)	94.1 ± 1.5	91.6 ± 1.9	0.3
	Sobretiro	17.1 ± 1.2	15.4 ± 8.4	0.4
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	147.2 ± 7.6	140.8 ± 8	0.6
	Duración al 10% (ms)	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.5
	Duración al 30% (ms)	4.7 ± 0.4	4.2 ± 0.7	0.5
	Duración al 60% (ms)	12.6 ± 1.2	13.3 ± 2.1	0.7
	Duración al 90% (ms)	35.1 ± 3	36.4 ± 4.3	0.8

Figura 10 a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio aurícula derecha a frecuencia de 5Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Endocardio 6, 18 células. Epicardio 7 animales, 17células.

7.3.1.1.2 Aurícula izquierda

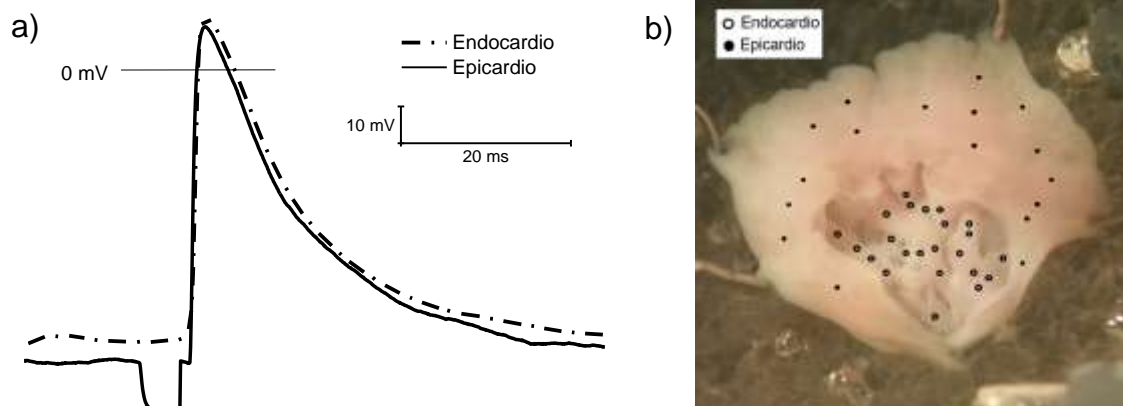
La aurícula izquierda presenta diferencias transmurales significativas ya que el epicardio tiene una duración 60% menor al 10% de la repolarización, 10% menor al 30% de la repolarización y 32% menor al 60% de la repolarización (figura 11)



c) AURÍCULA IZQUIERDA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
Potencial diastólico máximo (mV)	-73.5±1.5	-74.7±1.3	0.5
Voltaje umbral (mV)	-70.2 ± 1.6	-71.7 ± 1.7	0.5
Amplitud (mV)	90.45± 1.9	94.4± 1.4	0.1
Sobretiro	16.7±2	18.9±1.8	0.4
Vmax de la despolarización (mV/ms)	115.6±6.7	136.9±9.1	0.07
Duración al 10% (ms)	3.7±0.5	1.5±0.2	0.001
Duración al 30% (ms)	4.9±0.6	4.4±0.6	0.003
Duración al 60% (ms)	24.9±2.9	16.8±2.2	0.04
Duración al 90% (ms)	67.3±6.2	62.6±6.4	0.6

Figura 11 a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio aurícula izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: endocardio 6 animales, 12 células. Epicardio 6 animales, 10 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con p <0.05 (valores en negritas)

A frecuencia de estimulación de 5 Hz el epicardio y el endocardio son significativamente diferentes en los parámetros de potencial diastólico máximo en donde el epicardio está hiperpolarizado 4%, presenta 22% mayor velocidad máxima de despolarización y 44% menos duración del potencial de acción al 10% de la repolarización (figura 12).



c)	AURÍCULA IZQUIERDA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-74.3±0.9	-77.3±0.8	0.01
	Voltaje umbral (mV)	-70.2 ± 1.6	-71.7	0.5
	Amplitud (mV)	86± 1.6	90.5 ± 1.2	0.08
	Sobretiro	11.1±1.3	13.2±1.8	0.3
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	100.1±5.3	122.4±5.6	0.01
	Duración al 10% (ms)	2.9±0.4	1.6±0.1	0.01
	Duración al 30% (ms)	6.4±0.8	5±0.4	0.1
	Duración al 60% (ms)	12.9±1.4	12.7±1	0.8
	Duración al 90% (ms)	31.3±3.5	36.6±2.4	0.2

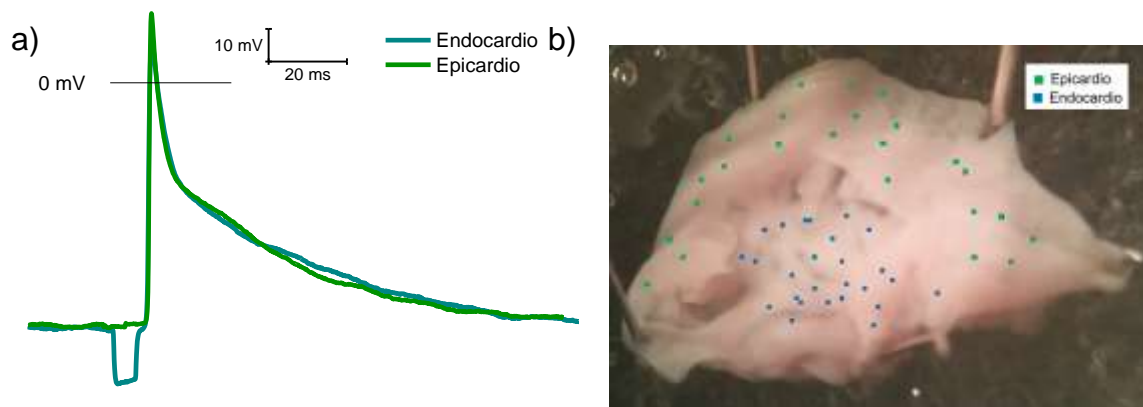
Figura 12. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio aurícula izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: endocardio 7 animales, 20 células. Epicardio 7 animales, 18 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

7.3.1.2 Heterogeneidad transmural en condición SM

A diferencia de la condición control, en el síndrome metabólico existe heterogeneidad transmural tanto en la aurícula derecha como la aurícula izquierda.

7.3.1.2.1 Aurícula derecha

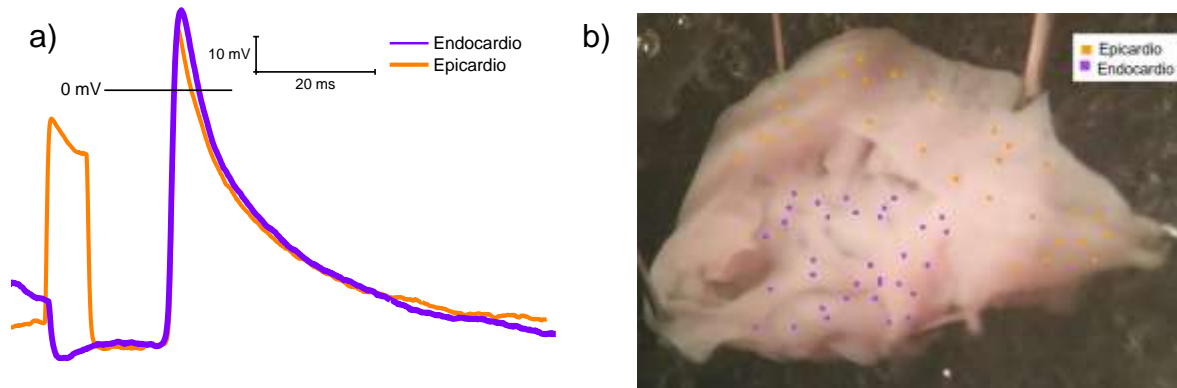
A frecuencia de estimulación de 1 Hz (figura 13), los potenciales no tienen diferencias significativas.



c)	AURÍCULA DERECHA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-75.5 ± 1	-75.4 ± 1	0.9
	Voltaje umbral (mV)	-71.3 ± 1.2	-69.7 ± 1.4	0.4
	Amplitud (mV)	95.1 ± 2.1	93.5 ± 1.5	0.4
	Sobretiro	19.8 ± 1	18 ± 1.2	0.2
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	159 ± 6.7	142.5 ± 6.5	0.08
	Duración al 10% (ms)	0.9 ± 0.06	0.9 ± 0.07	0.8
	Duración al 30% (ms)	3.2 ± 0.3	3.2 ± 0.3	0.8
	Duración al 60% (ms)	17.4 ± 1.8	16.7 ± 1.5	0.8
	Duración al 90% (ms)	61 ± 4	68.6 ± 3.9	0.2

Figura 13. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio aurícula izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Endocardio 10 animales, 26 células. Epicardio 10 animales, 24 células.

Sin embargo, a frecuencia de estimulación de 5 Hz (figura 14), el epicardio y endocardio se diferencian ya que el epicardio presenta 13% menor velocidad máxima de la despolarización, 22% menos sobretiro y 3% menos amplitud.

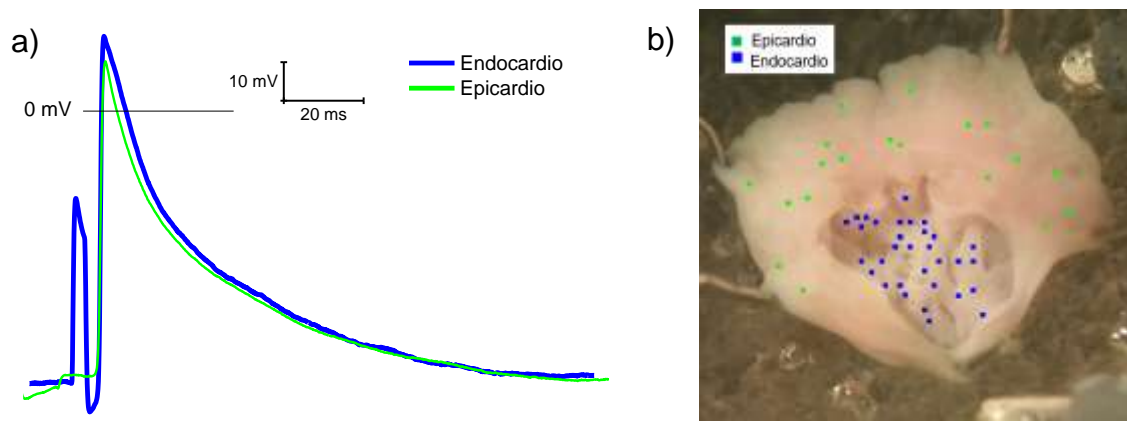


c)	AURÍCULA DERECHA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-75.5 ± 1	-76.9 ± 0.8	0.4
	Voltaje umbral (mV)	-71.3 ± 1.2	-69.7 ± 1.4	0.4
	Amplitud (mV)	95.1 ± 2.1	92.1 ± 1.5	0.02
	Sobretiro	19.6 ± 1	15.2 ± 6.2	0.001
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	159 ± 6.7	138.3 ± 7.4	0.01
	Duración al 10% (ms)	0.9 ± 0.06	1 ± 0.1	0.9
	Duración al 30% (ms)	3.2 ± 0.3	3.3 ± 0.3	0.6
	Duración al 60% (ms)	17.4 ± 1.8	10 ± 0.8	0.7
	Duración al 90% (ms)	61 ± 4	33 ± 1.9	0.5

Figura 14. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio aurícula izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Endocardio 10 animales, 33 células. Epicardio 10 animales, 30 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

7.3.1.2.2 Aurícula izquierda

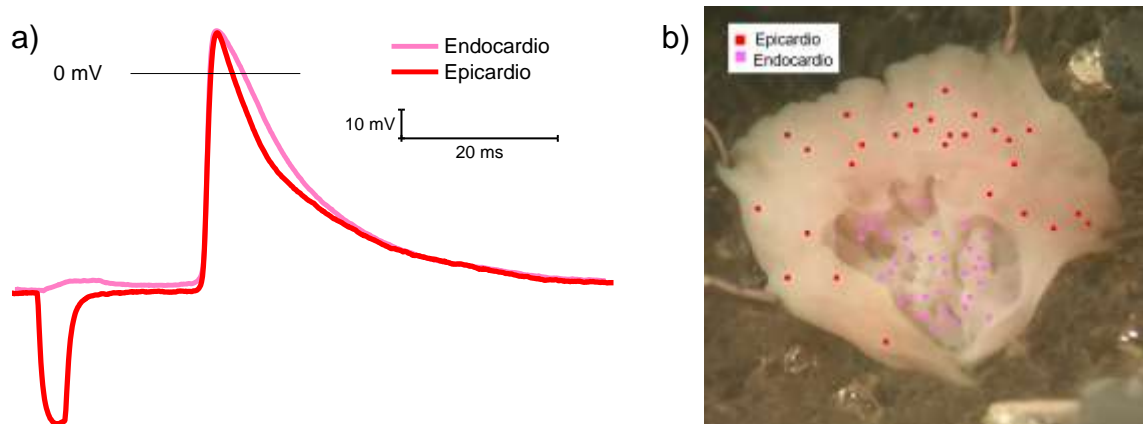
En la aurícula izquierda se encontraron diferencias significativas cuando se estimuló a 1 Hz (figura 15) ya que el epicardio presenta un potencial diastólico máximo hiperpolarizado 3% en comparación al endocardio, también presenta amplitud 4% menor y sobretiro 18% menor. En cuanto a la duración del potencial de acción, el epicardio tiene una duración 42% menor al 10% de la repolarización y 39% menor al 30% de la repolarización (figura 15).



c)	AURÍCULA IZQUIERDA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-76.7±0.7	-73.9±1.1	0.03
	Voltaje umbral (mV)	-72 ± 0.9	-67.9 ± 2.2	0.1
	Amplitud (mV)	93.5±1.5	89.1±2.1	0.03
	Sobretiro	18.6±1.2	15.2±1.8	0.04
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	124.6±5.3	131.2±13.6	0.5
	Duración al 10% (ms)	2.1±0.2	1.2±0.1	0.001
	Duración al 30% (ms)	6.3 ±0.3	3.8±0.3	0.0004
	Duración al 60% (ms)	19.6±1.2	14.7±1.2	0.1
	Duración al 90% (ms)	64.2±3.7	54.5±3.1	0.1

Figura 15. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio de aurícula izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Endocardio 9 animales, 32 células. Epicardio 8 animales, 28 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con p <0.05 (valores en negritas)

Cuando se estimuló a 5 Hz, el epicardio y el endocardio son diferentes ya que el epicardio presenta 22% mayor velocidad máxima de despolarización. Además, la duración al 10% de la repolarización es 42% menor en este tejido, así como la duración al 30% de la repolarización, que es 29% menor (figura 16).



c)	AURÍCULA IZQUIERDA	Endocardio	Epicardio	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-76.1±0.6	75±0.8	0.2
	Voltaje umbral (mV)	-72 ± 0.9	-67.9	0.1
	Amplitud (mV)	88.7±1.4	91.3±1.6	0.2
	Sobretiro	12.7±1.1	16.4±1.5	0.05
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	109.1±5.1	133±6.9	0.006
	Duración al 10% (ms)	2.1±0.2	1.2±0.8	0.001
	Duración al 30% (ms)	5.4±0.5	3.8±0.3	0.01
	Duración al 60% (ms)	12.3±1.2	10±0.7	0.1
	Duración al 90% (ms)	32.3±3.1	29.3±2	0.4

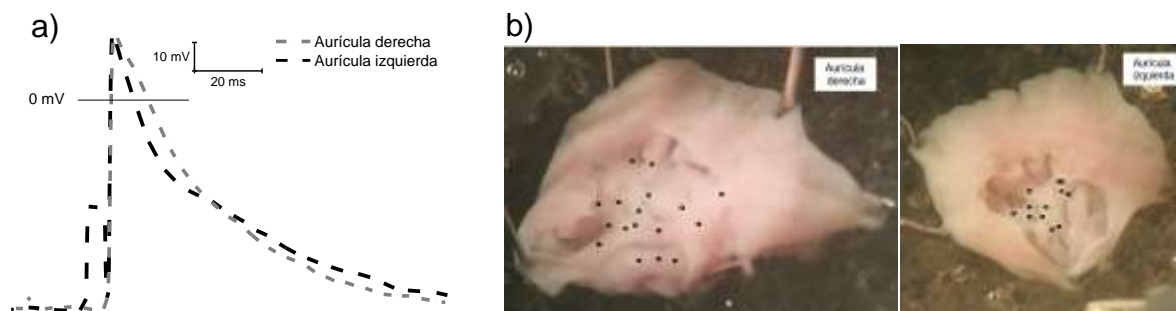
Figura 16. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio y epicardio de aurícula izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Endocardio 12 animales, 33 células. Epicardio 9 animales, 28 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con p <0.05 (valores en negritas)

7.3.2 Diferencias entre aurícula derecha e izquierda

7.3.2.1 Diferencias entre la aurícula derecha e izquierda condición control

7.3.2.1.1 Endocardio

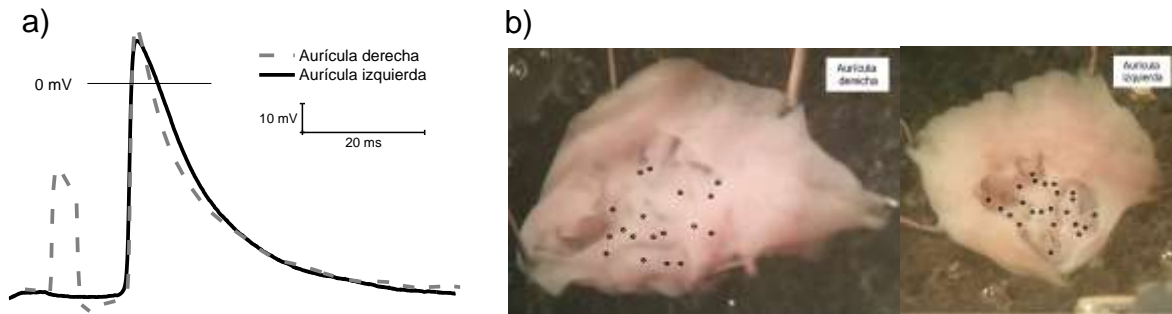
Cuando se estimuló este tejido a frecuencia de 1Hz (figura 17), los potenciales registrados son significativamente diferentes ya que la aurícula izquierda presenta una duración 184% mayor al 10% de la repolarización y duración 23% menor al 90% de la repolarización.



c)	ENDOCARDIO	Derecha	Izquierda	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-74.4 ± 1.4	-73.5±1.5	0.6
	Voltaje umbral (mV)	-69.5 ± 1.6	-70.2 ± 1.6	0.7
	Amplitud (mV)	91.9 ± 1.8	90.45± 1.9	0.5
	Sobretiro	17.5 ± 1.2	16.7±2	0.7
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	144.2 ± 12	115.6±6.7	0.07
	Duración al 10% (ms)	1.3 ± 0.16	3.7±0.5	0.00002
	Duración al 30% (ms)	4.6 ± 0.6	4.9±0.6	0.2
	Duración al 60% (ms)	24.2 ± 2.1	24.9±2.9	0.8
	Duración al 90% (ms)	83.7 ± 4.9	67.3±6.2	0.04

Figura 17. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 7 animales, 17 células. Izquierda 6 animales, 12 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con p <0.05 (valores en negritas)

Cuando se estimuló a frecuencia de 5 Hz (figura 18), la aurícula izquierda presenta una amplitud 8% menor, sobretiro 31% menor, velocidad máxima de la despolarización 32% menor y una duración al 10% de la repolarización 93% mayor en comparación a la aurícula derecha.

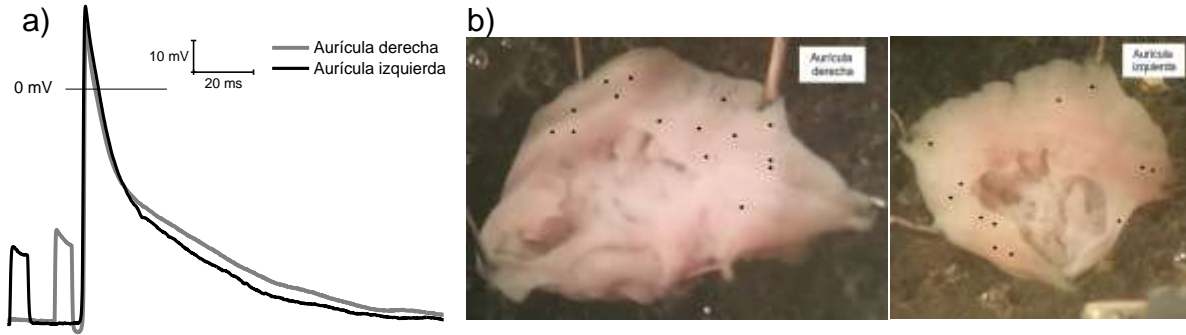


c) ENDOCARDIO	Derecha	Izquierda	Valor de p en la prueba t de Student
Potencial diastólico máximo (mV)	-77 ± 1.1	-74.3±0.9	0.05
Voltaje umbral (mV)	-69.5 ± 1.6	-70.2 ± 1.6	0.7
Amplitud (mV)	94.1 ± 1.5	86± 1.6	0.0009
Sobretiro	17.1 ± 1.2	11.7±1.3	0.001
Vmax de la despolarización (mV/ms)	147.2 ± 7.6	100.1±5.3	0.00001
Duración al 10% (ms)	1.5 ± 0.1	2.9±0.4	0.003
Duración al 30% (ms)	4.7 ± 0.4	6.4±0.8	0.06
Duración al 60% (ms)	12.6 ± 1.2	12.9±1.4	0.8
Duración al 90% (ms)	35.1 ± 3	31.3±3.5	0.4

Figura 18. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en endocardio de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 6 animales, 18 células. Izquierda 7 animales, 20 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

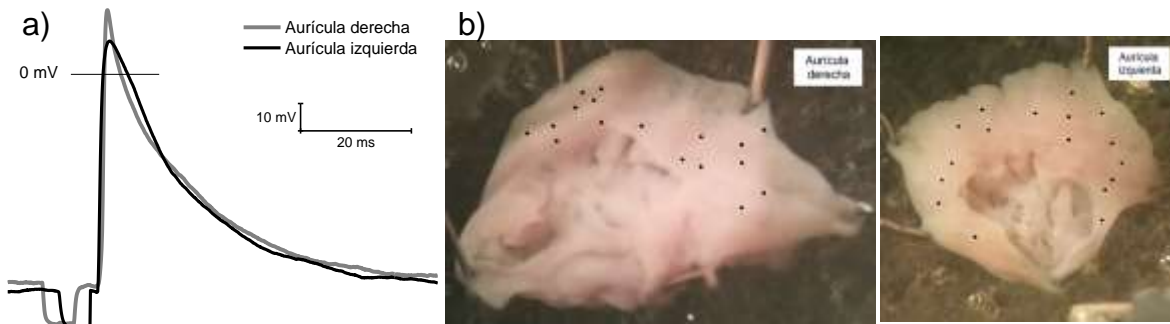
7.3.2.1.2 Epicardio

El epicardio de aurícula izquierda cuando se estimula a frecuencia de 1 Hz presenta diferencias en los parámetros de amplitud donde es 6% mayor, y sobretiro donde es 27% mayor en comparación con la aurícula derecha (figura 19). Cuando se estimuló a frecuencia de 5 Hz no se encuentran diferencias significativas (figura 20).



c) EPICARDIO	Derecha	Izquierda	Valor de p en la prueba t de Student
Potencial diastólico máximo (mV)	-73.6 ± 1	-74.7±1.3	0.5
Voltaje umbral	-61.4 ± 8.9	-71.7 ± 1.7	0.4
Amplitud (mV)	88.6 ± 1.9	94.4± 1.4	0.03
Sobretiro	15.4 ± 2	19.7±1.8	0.04
Vmax de la despolarización (mV/ms)	131.5 ± 7.2	136.9±9.1	0.6
Duración al 10% (ms)	1.28 ± 0.2	1.5±0.2	0.5
Duración al 30% (ms)	4.5 ± 0.6	4.9±0.6	0.5
Duración al 60% (ms)	21.1 ± 0.3	16.8±2.2	0.2
Duración al 90% (ms)	78.3 ± 5.6	62.6±6.4	0.07

Figura 19. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en epicardio de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 6 animales, 15 células. Izquierda 6 animales, 10 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)



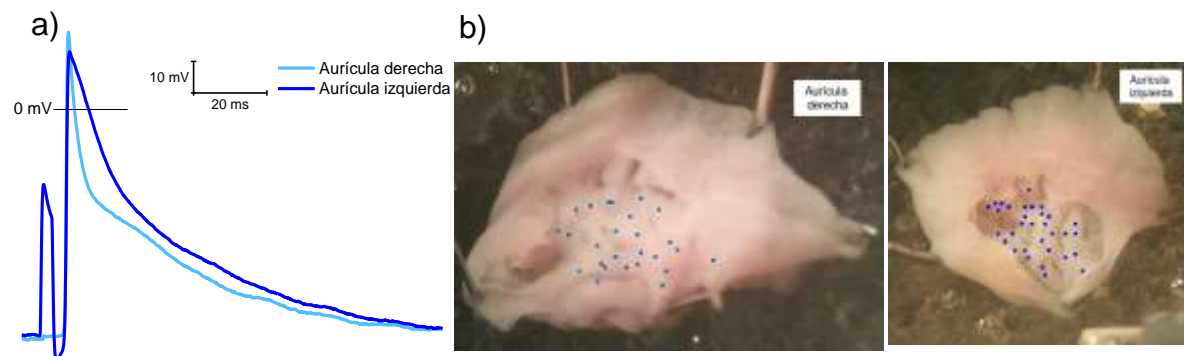
c) EPICARDIO	Derecha	Izquierda	Valor de p en la prueba t de Student
Potencial diastólico máximo (mV)	-75.5 ± 1.1	-77.3±0.8	0.2
Voltaje umbral	-61.4 ± 8.9	-71.7	0.4
Amplitud (mV)	91.6 ± 1.9	90.5 ± 1.2	0.7
Sobretiro	15.4 ± 8.4	13.2±1.8	0.4
Vmax de la despolarización (mV/ms)	140.8 ± 8	122.4±5.6	0.06
Duración al 10% (ms)	1.3 ± 0.2	1.6±0.1	0.2
Duración al 30% (ms)	4.2 ± 0.7	5±0.4	0.3
Duración al 60% (ms)	13.3 ± 2.1	12.7±1	0.8
Duración al 90% (ms)	36.4 ± 4.3	36.6±2.4	0.9

Figura 20. a) Potenciales de acción representativos de la condición control en epicardio de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 7 animales, 17 células. Izquierdo 7 animales, 18 células.

7.3.2.2 Diferencias entre la aurícula derecha e izquierda en condición de SM

7.2.2.2.1 Endocardio

En endocardio a frecuencia de estimulación de 1 Hz (figura 21), la aurícula izquierda tiene una velocidad máxima de despolarización 21% menor, duración al 10% de la repolarización 133% mayor y duración al 30% de la repolarización 21% mayor cuando se compara con la aurícula derecha (figura 22).



c)	ENDOCARDIO	Derecha	Izquierda	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-75.5 ± 1	-76.7±0.7	0.3
	Voltaje umbral (mV)	-71.3 ± 1.2	-72 ± 0.9	0.7
	Amplitud (mV)	95.1 ± 2.1	93.5±1.5	0.5
	Sobretiro	19.8 ± 1	16.8±1.2	0.06
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	159 ± 6.7	124.6±5.3	0.0001
	Duración al 10% (ms)	0.9 ± 0.06	2.1±0.2	0.000004
	Duración al 30% (ms)	3.2 ± 0.3	3.9±0.3	0.000001
	Duración al 60% (ms)	17.4 ± 1.8	19.6±1.2	0.3
	Duración al 90% (ms)	61 ± 4	64.2±3.7	0.6

Figura 21. a) Potenciales de acción representativos de la endocardio condición síndrome metabólico de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 10 animales, 26 células. Izquierda 10 animales, 26 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

Cuando se estimula a 5 HZ, el endocardio de la aurícula izquierda es diferente a la derecha ya que la aurícula izquierda presenta 8% menos amplitud, sobretiro 38% menor, velocidad máxima de la despolarización 32% menor, duración del potencial de acción al 10% de la repolarización 110% mayor, al 30% de la repolarización es 58% mayor y al 60% de la repolarización es 17% mayor (figura 22)

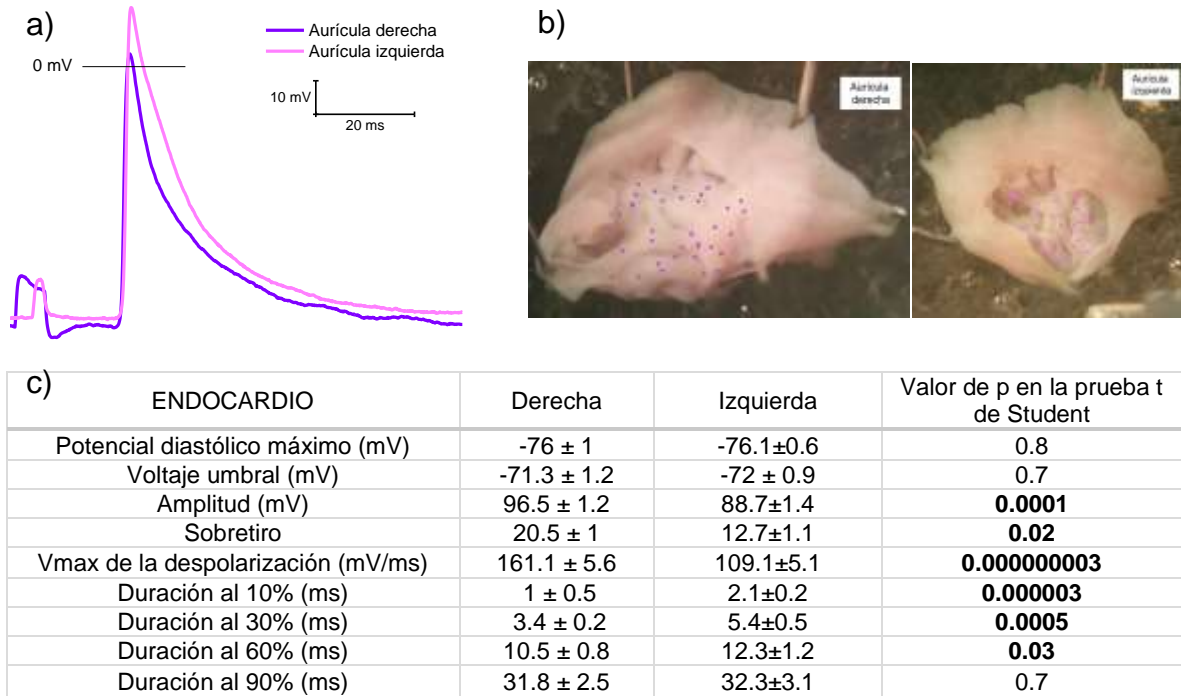
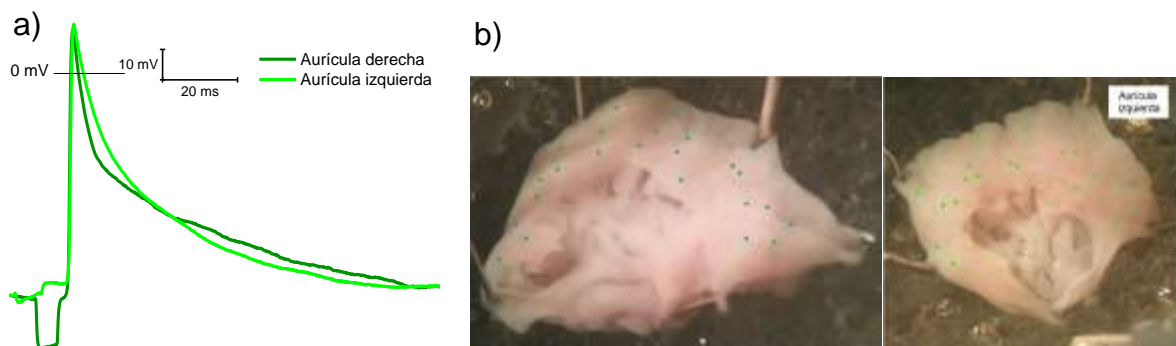


Figura 22. a) Potenciales de acción representativos de la endocardio condición síndrome metabólico de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 10 animales, 33 células. Izquierda 12 animales, 37 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

7.2.2.2.2 Epicardio

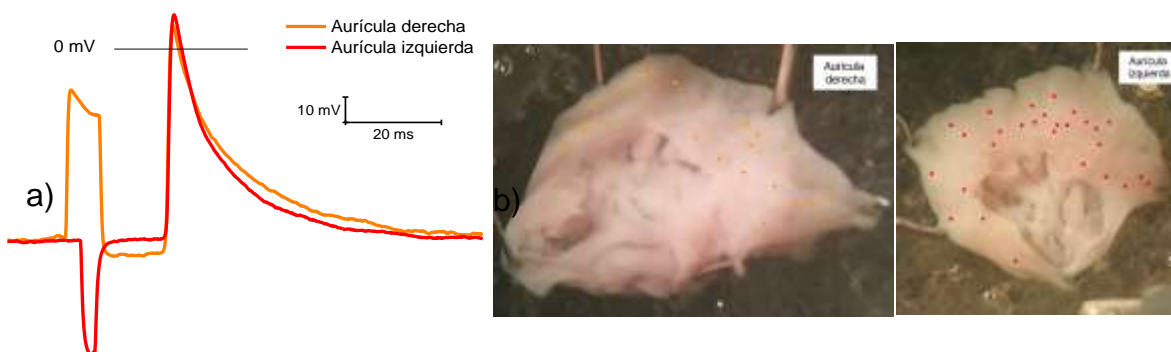
En el epicardio a frecuencia de estimulación de 1 Hz (figura 23), las diferencias entre la aurícula derecha e izquierda se encuentran en la duración del potencial al 10% de la repolarización, donde la aurícula izquierda es 33% mayor, y en la duración al 90% de la repolarización en donde es 20% menor.



c)	EPICARDIO	Derecha	Izquierda	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-75.4 ± 1	-73.9±1.1	0.2
	Voltaje umbral	-69.7 ± 1.4	-67.9 ± 2.2	0.5
	Amplitud (mV)	93.5 ± 1.5	89.1±2.1	0.09
	Sobretiro	18 ± 1.2	15.2±1.8	0.2
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	142.5 ± 6.5	131.2±13.6	0.3
	Duración al 10% (ms)	0.9 ± 0.07	1.2±0.1	0.01
	Duración al 30% (ms)	3.2 ± 0.3	3.9±0.3	0.1
	Duración al 60% (ms)	16.7 ± 1.5	14.7±1.2	0.3
	Duración al 90% (ms)	68.6 ± 3.9	54.5±3.1	0.02

Figura 23. a) Potenciales de acción representativos de epicardio condición síndrome metabólico de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 10 animales, 24 células. Izquierda 8 animales, 19 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas).

Cuando se estimuló a 5 Hz, se encontró que la aurícula izquierda presenta una duración al 10% de la repolarización 20% mayor (figura 24).



c)	EPICARDIO	Derecha	Izquierda	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-76.9 ± 0.8	75±0.8	0.08
	Voltaje umbral	-69.7 ± 1.4	-67.9	0.5
	Amplitud (mV)	92.13 ± 1.5	91.3±1.6	0.7
	Sobretiro	15.5 ± 6.2	16.4±1.5	0.6
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	138.3 ± 7.4	133±6.9	0.6
	Duración al 10% (ms)	1 ± 0.1	1.2±0.8	0.01
	Duración al 30% (ms)	3.3 ± 0.3	3.8±0.3	0.1
	Duración al 60% (ms)	10 ± 0.8	10±0.7	0.6
	Duración al 90% (ms)	33 ± 1.9	29.3±2	0.2

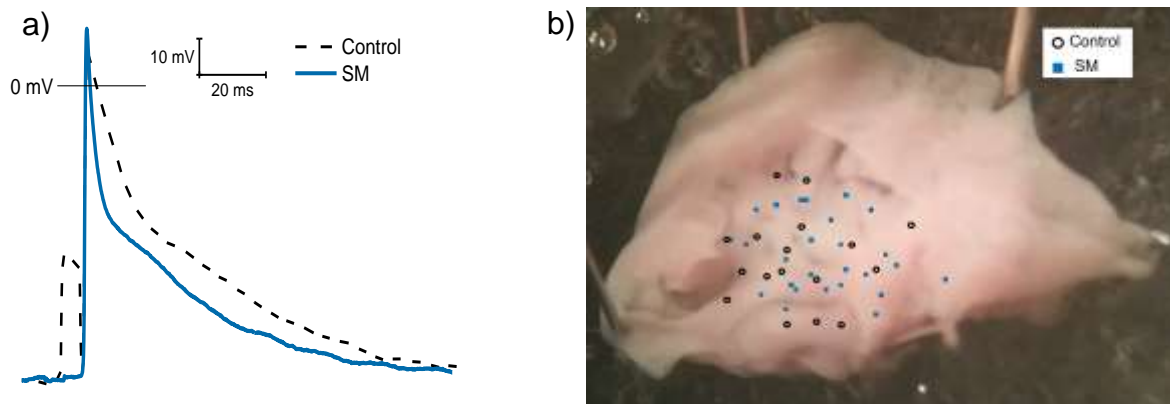
Figura 24. a) Potenciales de acción representativos de epicardio condición síndrome metabólico de aurícula derecha e izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Derecha 10 animales, 30 células. Izquierda 9 animales, 28 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas).

7.3.3 El SM modifica la duración del potencial de acción: potenciales de acción de grupo control comparado con el grupo de síndrome metabólico

7.3.3.1 Aurícula derecha

7.3.3.1.1 Endocardio de la aurícula derecha estimulada a 1 Hz

Cuando se compararon todos los registros de potencial de acción en endocardio de aurícula derecha en condición control contra los de síndrome metabólico a frecuencia de estimulación de 1 Hz se encontró que disminuye la duración de potencial de acción en el grupo de SM (figura 25) ya que estos registros presentan una duración 30% menor al 10 y 30% de la repolarización, 28% menor al 60% de la repolarización y 27% menor al 90% de la repolarización.



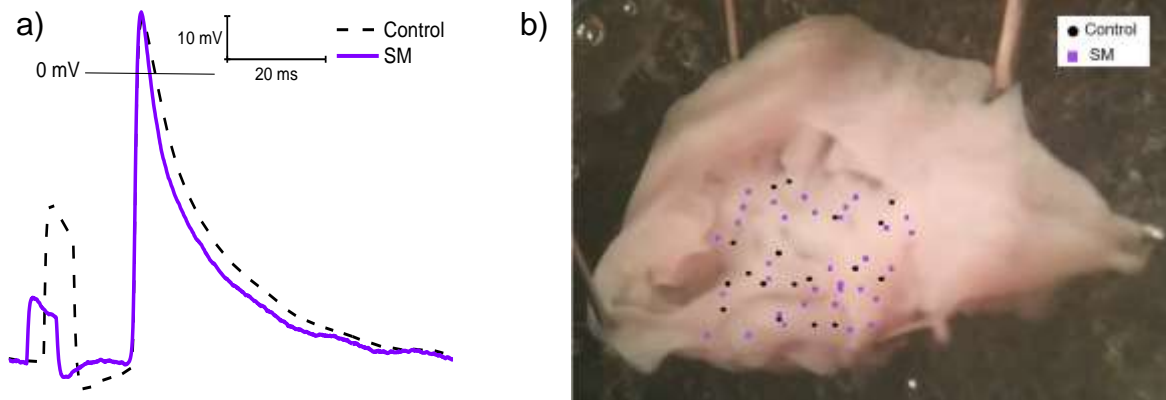
c) ENDOCARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
Potencial diastólico máximo (mV)	-74.4 ± 1.4	-75.5 ± 1	0.5
Voltaje umbral (mV)	-69.5 ± 1.6	-71.3 ± 1.2	0.4
Amplitud (mV)	91.9 ± 1.8	95.1 ± 2.1	0.2
Sobretiro	17.5 ± 1.2	19.8 ± 1	0.3
Vmax de la despolarización (mV/ms)	144.2 ± 12	159 ± 6.7	0.2
Duración al 10% (ms)	1.3 ± 0.16	0.9 ± 0.06	0.01
Duración al 30% (ms)	4.6 ± 0.6	3.2 ± 0.3	0.01
Duración al 60% (ms)	24.2 ± 2.1	17.4 ± 1.8	0.01
Duración al 90% (ms)	83.7 ± 4.9	61 ± 4	0.001

Figura 25. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en endocardio aurícula derecha a frecuencia de 1Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 7 animales, 17 células. SM 10 animales, 26 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

7.3.3.1.2 Endocardio de la aurícula derecha estimulada a 5 Hz

A frecuencia de estimulación de 5 Hz se encontró que se mantienen las mismas diferencias en donde disminuye la duración de potencial de acción en el grupo de

SM (figura 25), sin embargo, las proporciones cambian ya que estos registros tienen una duración 33% menor al 10% de la repolarización, 27% menor en la duración al 30% de la repolarización, 16% menor al 60% de la repolarización y 9% menor al 90% de la repolarización.

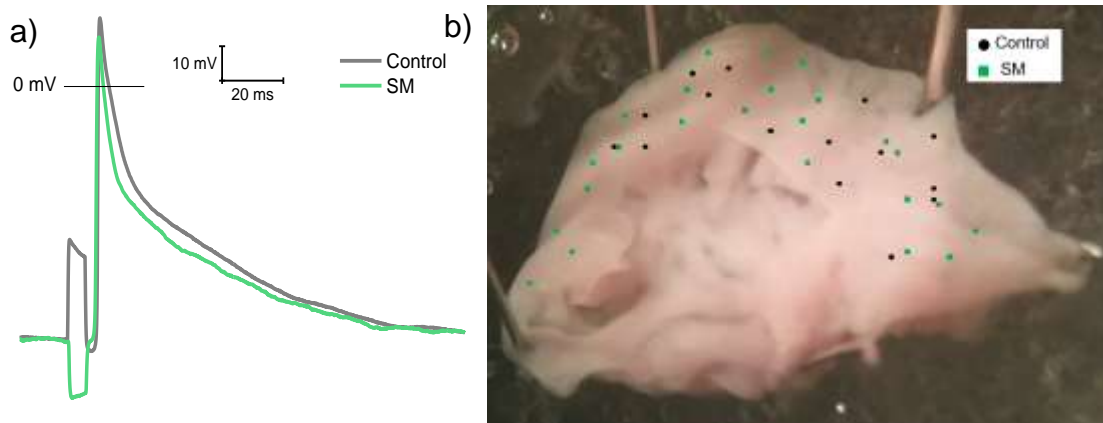


c)	ENDOCARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-77 ± 1.1	-76 ± 1	0.5
	Voltaje umbral	-69.5 ± 1.6	-71.3 ± 1.2	0.4
	Amplitud (mV)	94.1 ± 1.5	96.5 ± 1.2	0.2
	Sobretiro	17.1 ± 1.2	18.8 ± 1	0.1
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	147.2 ± 7.6	161.1 ± 5.6	0.1
	Duración al 10% (ms)	1.5 ± 0.1	1 ± 0.5	0.0002
	Duración al 30% (ms)	4.7 ± 0.4	3.4 ± 0.2	0.005
	Duración al 60% (ms)	12.6 ± 1.2	10.5 ± 0.8	0.000001
	Duración al 90% (ms)	35.1 ± 3	31.8 ± 2.5	0.001

Figura 26. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en endocardio aurícula derecha a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 6 animales, 18 células. SM 10 animales, 33 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con p < 0.05 (valores en negritas)

7.3.3.1.3 Epicardio de la aurícula derecha estimulada a 1 Hz

Se compararon todos los registros de potencial de acción en epicardio de aurícula derecha en condición control contra los de síndrome metabólico a frecuencia de estimulación de 1 Hz (figura 27) y 5 Hz (figura 28) sin encontrar diferencias significativas.

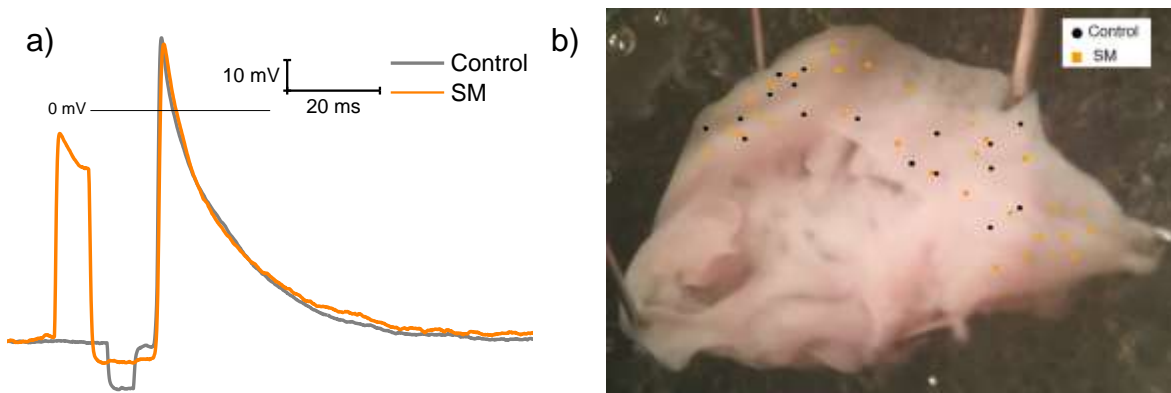


c)	EPICARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-73.6 ± 1	-75.4 ± 1	0.1
	Voltaje umbral	-61.4 ± 8.9	-69.7 ± 1.4	0.5
	Amplitud (mV)	88.6 ± 1.9	93.5 ± 1.5	0.05
	Sobretiro	15.4 ± 2	18 ± 1.2	0.2
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	131.5 ± 7.2	142.5 ± 6.5	0.2
	Duración al 10% (ms)	1.28 ± 0.2	0.9 ± 0.07	0.1
	Duración al 30% (ms)	4.5 ± 0.6	3.2 ± 0.3	0.08
	Duración al 60% (ms)	21.1 ± 0.3	16.7 ± 1.5	0.1
	Duración al 90% (ms)	78.3 ± 5.6	68.6 ± 3.9	0.1

Figura 27. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en epicardio aurícula derecha a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) Parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 6 animales, 15 células. SM 10 animales, 24 células.

7.3.3.1.4 Epicardio de la aurícula derecha estimulada a 5 Hz

Al igual que en los registros realizados a frecuencia de 1 Hz, cuando se compararon todos los registros de potencial de acción en epicardio de aurícula derecha en condición control contra los de síndrome metabólico a frecuencia de estimulación de 5 Hz (figura 28) no se encontraron diferencias significativas.



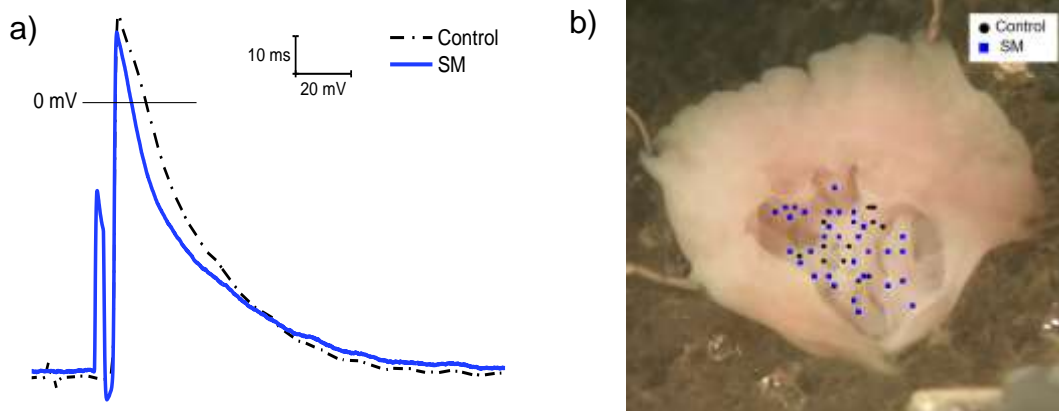
c)	EPICARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-75.5 ± 1.1	-76.9 ± 0.8	0.2
	Voltaje umbral	-61.4 ± 8.9	-69.7 ± 1.4	0.5
	Amplitud (mV)	91.6 ± 1.9	92.13 ± 1.5	0.8
	Sobretiro	15.4 ± 8.4	15.5 ± 6.2	0.9
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	140.8 ± 8	138.3 ± 7.4	0.8
	Duración al 10% (ms)	1.3 ± 0.2	1 ± 0.1	0.1
	Duración al 30% (ms)	4.2 ± 0.7	3.3 ± 0.3	0.1
	Duración al 60% (ms)	13.3 ± 2.1	10 ± 0.8	0.1
	Duración al 90% (ms)	36.4 ± 4.3	33 ± 1.9	0.4

Figura 28. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en epicardio aurícula derecha a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) Parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 7 animales, 17 células. SM 10 animales, 30 células.

7.3.3.2 Aurícula izquierda

7.3.3.2.1 Endocardio de la aurícula izquierda estimulada a 1 Hz

Se compararon todos los registros de potencial de acción en endocardio de aurícula izquierda en condición control contra los de síndrome metabólico a frecuencia de estimulación de 1 Hz (figura 29). En el grupo de SM se encontró una disminución del 4% en el potencial diastólico máximo, además la duración al 10% de la repolarización es 43% menor, y la duración al 30 % de la repolarización es 35% menor (figura 30).



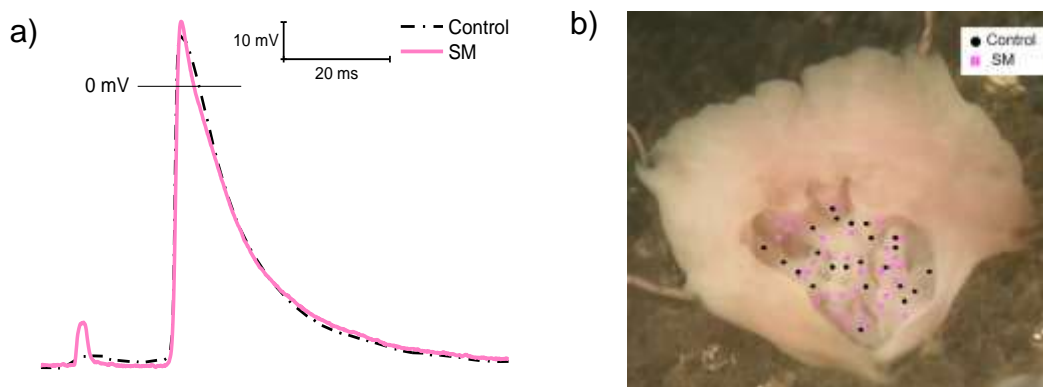
c)	ENDOCARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-73.5±1.5	-76.7±0.7	0.03
	Voltaje umbral	-70.2 ± 1.6	-72 ± 0.9	0.3
	Amplitud (mV)	90.45± 1.9	93.5±1.5	0.1
	Sobretiro	16.7±2	16.8±1.2	0.9
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	115.6±6.7	124.6±5.3	0.3
	Duración al 10% (ms)	3.7±0.5	2.1±0.2	0.001
	Duración al 30% (ms)	9.8±1.3	6.3±0.3	0.001

Duración al 60% (ms)	24.9±2.9	19.6±1.2	0.05
Duración al 90% (ms)	67.3±6.2	64.2±3.7	0.67

7.3.3.2.2 Endocardio de la aurícula izquierda estimulada a 5 Hz

Cuando se compararon los registros de potencial de acción en endocardio de aurícula izquierda en condición control contra los de síndrome metabólico a frecuencia de estimulación de 5 Hz no se encontraron diferencias significativas (figura 30).

Figura 29. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en endocardio aurícula izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) Parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 6 animales, 12 células. SM 9 animales, 32 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)



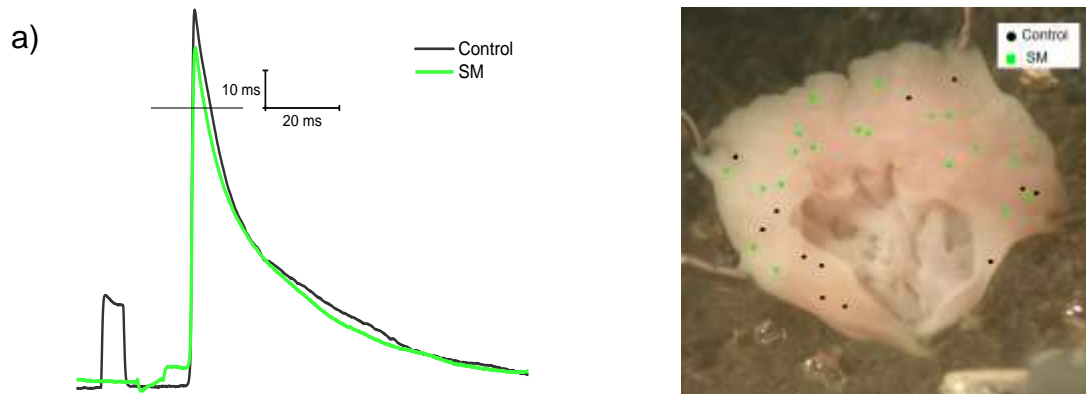
c)	ENDOCARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-74.3±0.9	-76.1±0.6	0.8
	Voltaje umbral	-70.2 ± 1.6	-72 ± 0.9	0.3
	Amplitud (mV)	86± 1.6	88.7±1.4	0.2
	Sobretiro	11.1±1.3	12.7±1.1	0.3
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	100.1±5.3	109.1±5.1	0.3
	Duración al 10% (ms)	2.9±0.4	2.1±0.2	0.06
	Duración al 30% (ms)	6.4±0.8	5.4±0.5	0.3
	Duración al 60% (ms)	12.9±1.4	12.3±1.2	0.8
	Duración al 90% (ms)	31.3±3.5	32.3±3.1	0.8

Figura 30. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en endocardio aurícula izquierda a frecuencia de 5 Hz. b) Sitios de registro c) Parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 7 animales, 23 células. SM 10 animales, 37 células.

7.3.3.2.3 Epicardio de la aurícula izquierda estimulada a 1 Hz

Cuando se compararon los potenciales de acción registrados en epicardio de la misma aurícula a frecuencia de estimulación de 1 Hz (figura 31) no se encontraron diferencias significativas en ningún parámetro.

b)



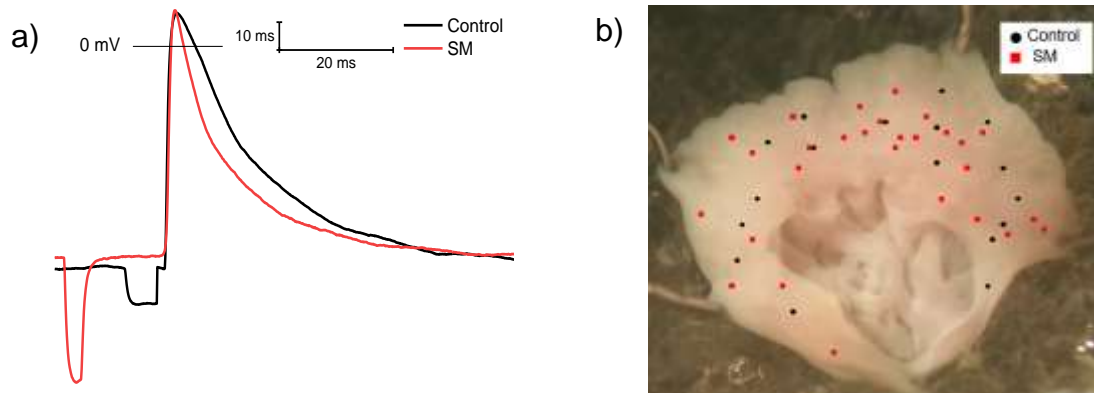
c)

EPICARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
Potencial diastólico máximo (mV)	-74.7±1.3	-73.9±1.1	0.06
Voltaje umbral	-71.7 ± 1.7	-67.9 ± 2.2	0.2
Amplitud (mV)	94.4± 1.4	89.1±2.1	0.09
Sobretiro	18.9±1.8	15.2±1.8	0.1
Vmax de la despolarización (mV/ms)	136.9±9.1	131.2±13.6	0.6
Duración al 10% (ms)	1.5±0.2	1.2±0.1	0.1
Duración al 30% (ms)	4.9±0.6	3.9±0.3	0.07
Duración al 60% (ms)	16.8±2.2	14.7±1.2	0.4
Duración al 90% (ms)	62.6±6.4	54.5±3.1	0.3

Figura 31. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en epicardio aurícula izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) Parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 6 animales, 10 células. SM 8 animales, 19 células.

7.3.3.2.4 Epicardio de la aurícula izquierda estimulada a 5 Hz

Cuando se compararon los potenciales de epicardio en condición control y SM a frecuencia de 5 Hz (figura 32) se encontró que disminuyó su duración ya que presentan 25% menos duración al 10% de la repolarización, 24% menos duración al 30% de la repolarización, 21% menor duración al 60% de la repolarización y 19% menor duración al 90% de la repolarización (figura 32).

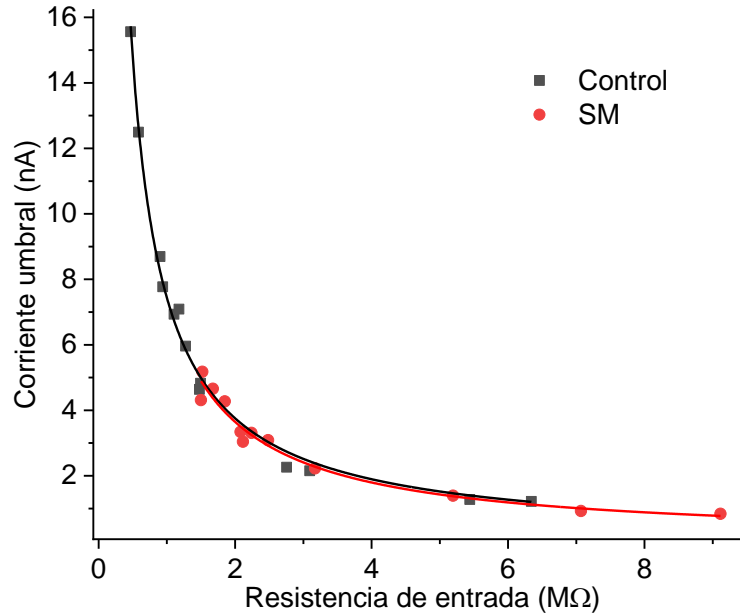


c)	EPICARDIO	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
	Potencial diastólico máximo (mV)	-77.3±0.8	75±0.8	0.05
	Voltaje umbral	-71.7	-67.9	0.2
	Amplitud (mV)	90.5 ± 1.2	91.3±1.6	0.7
	Sobretiro	13.2±1.8	16.4±1.5	0.2
	Vmax de la despolarización (mV/ms)	122.4±5.6	133±6.9	0.3
	Duración al 10% (ms)	1.6±0.1	1.2±0.8	0.02
	Duración al 30% (ms)	5±0.4	3.8±0.3	0.01
	Duración al 60% (ms)	12.7±1	10±0.7	0.03
	Duración al 90% (ms)	36.6±2.4	29.3±2	0.02

Figura 32. a) Potenciales de acción representativos de condición control y síndrome metabólico en epicardio aurícula izquierda a frecuencia de 1 Hz. b) Sitios de registro c) Parámetros de potencial de acción en el mismo tejido. Media ± EE. Tamaño de la muestra: Control 7 animales, 17 células. SM 9 animales, 28 células. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

7.4 Excitabilidad

Al observar la gráfica de excitabilidad (figura 33), se encontró un desplazamiento a la derecha de los valores de resistencia de entrada y una diferencia significativa en los valores de corriente umbral. El grupo de SM necesita 52% menos corriente para alcanzar el voltaje umbral y generar un potencial de acción.



	Control	SM	Valor de p en la prueba t de Student
Resistencia de entrada (MΩ)	2 ± 0.5	3.3 ± 0.9	0.1
Corriente umbral (nA)	6.2 ± 2	3 ± 0.4	0.02
Voltaje umbral (mV)	-73.1 ± 1.5	-72.4 ± 1.9	0.8

Figura 33. A) Gráfica de excitabilidad en condición control y SM. Se observa un desplazamiento a la derecha de los valores de excitabilidad del grupo de SM. Prueba de bondad de ajuste, valores control $R^2=0.99$, valores SM $R^2=0.96$ B) Parámetros de excitabilidad, media \pm EE. Tamaño de la muestra: Control 13 animales, SM 12 animales. Valor de P en la prueba t de Student se considera significativo cuando con $p < 0.05$ (valores en negritas)

8. Discusión

8.1 El síndrome metabólico

Como se ha reportado en diversos trabajos (58, 59, 64, 65), el modelo utilizado en este estudio desarrolla síndrome metabólico ya que presenta obesidad central dislipidemia y alteración en la homeostasis de la glucosa después de 8 semanas de una dieta alta en carbohidratos. Ya que este modelo no presenta tendencia genética a desarrollar enfermedades metabólicas como diabetes mellitus o síndrome metabólico, los cambios observados son debido a la dieta. Dado el aumento en la concentración de colesterol HDL y no encontrar diferencias significativas en la concentración de colesterol, podemos pensar que los cambios observados en el grupo de SM son debido a alteraciones metabólicas y no a la presencia de enfermedad coronaria obstructiva causada por ateromas.

8.2 Los cambios en el electrocardiograma reflejan alteraciones del potencial de acción, heterogeneidad y probablemente de la propagación.

Históricamente los mamíferos grandes han sido preferidos como modelos para estudiar arritmias supraventriculares debido a la hipótesis de la masa crítica(66), sin embargo, en la actualidad se ha demostrado que la fibrilación auricular puede ocurrir incluso en el corazón de ratón(67, 68) y rata (69). Por lo anterior recientemente ha aumentado el interés en la electrofisiología cardíaca de roedores, aunque aún permanecen muchas incógnitas. El presente trabajo aporta información sobre la electrofisiología cardíaca supraventricular, incluyendo el corazón in situ mediante el estudio de las ondas y segmentos que constituyen el electrocardiograma y la variabilidad de su duración.

La onda P denota la despolarización auricular iniciada por el nodo senoauricular, que se propaga primero por la aurícula derecha y después por la aurícula izquierda. Se ha reportado que los cambios en su morfología (como la p mellada y bifásica) pueden ser indicadores de alteraciones de la velocidad de conducción interauricular (o incluso bloqueo) (70) así como de hipertrofia auricular(71) lo cual también debe ser confirmado en este modelo. Las alteraciones antes mencionadas se han reportado en pacientes con síndrome metabólico, (70) sin embargo la hipertrofia auricular se ha reportado en individuos que tienen hipertensión (72). Teniendo en cuenta que las alteraciones en la conducción intraauricular e interauricular (representadas por la morfología de la onda P) contribuyen a mayor riesgo de arritmias supraventriculares como la fibrilación (73), se ha propuesto el análisis de la onda P como marcador para evaluar el riesgo de padecer esta arritmia (74, 75), e incluso otro tipo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, evento cerebrovascular, y muerte súbita (76). En este trabajo se encontraron ondas P melladas y bifásicas, las cuales han sido reportadas en ratas Wistar(77), sin embargo, el grupo de SM presenta un mayor número de este tipo de ondas.

En cuanto al intervalo PP se ha reportado que el análisis de la variabilidad arroja información que puede ser mimetizada en el análisis del intervalo RR(62), como se demostró en ratón (78). Su alteración refleja cambios en la variabilidad de la generación del potencial de acción como lo demostró Albarado y colaboradores (59) quienes en el mismo modelo utilizado en este trabajo reportan cambios en el reloj de calcio del nodo senoauricular, aumento de la inervación simpática. En el presente trabajo se observó un aumento de la duración de este intervalo, sin embargo, al analizar la variabilidad de este no se encontraron cambios en SD1 ni SD2. La diferencia se encontró en el cociente SD1/SD2 el cual disminuyó significativamente en comparación al grupo control. Este hallazgo se atribuye la tendencia al aumento de SD2 (0.74 CT vs 1.43 SM), lo que refleja los cambios del sistema nervioso autónomo en el nodo senoauricular (59) probablemente sumado a cambios en el tejido auricular.

El intervalo RR, PP, PR y la duración de la onda P del grupo control reportados en este trabajo se encuentran dentro de los parámetros reportados previamente (63, 79), así como la variabilidad del intervalo RR en rata (59). El aporte de este trabajo al estudio electrocardiográfico del corazón es el análisis de la variabilidad del intervalo PP, PR y de la duración de la onda P en rata control y con síndrome metabólico, lo cual no había sido estudiado.

En un modelo de ratón con diabetes mellitus, se han reportado que cambios en la variabilidad del intervalo PP, dependiente de la cronicidad de la patología(80). En humanos con fibrilación auricular, se ha reportado disminución de la variabilidad de la duración de la onda P(81). En este trabajo no se encontraron cambios significativos en la variabilidad del intervalo PR (aunque si aumento en su duración, lo que está relacionado con un aumento en el riesgo de fibrilación auricular en humanos (82, 83), tampoco se encontraron cambios significativos en la variabilidad de la duración de la onda P, aunque en el humano se ha reportado que la dispersión de la duración de esta onda aumenta en pacientes con SM (84).

8.3 Potenciales de acción

8.3.1 Existen diferencias intraauriculares e interauriculares en los potenciales de acción de rata Wistar, y el SM las modifica.

Las heterogeneidades transmuralas electrofisiológicas están relativamente bien definidas en los ventrículos en modelos animales de rata, pero la medida en la que diferencias similares existen en las aurículas de esta especie no está bien definida. El trabajo de Charles Antzelevitch ha atraído atención a la importancia funcional de las diferencias en la morfología de los potenciales de acción de tejido epicárdico y endocárdico (transmural) de aurícula canina (22).

La importancia de la heterogeneidad de la morfología del potencial de acción reside en la relación con las corrientes iónicas que lo generan, las cuales determinan la entrada de calcio a la célula (y por lo tanto determinan en parte el acople excitación-contracción y la fuerza generada en cada sístole), duración del periodo refractario y la dirección de propagación del mismo potencial de acción. Los valores de cada uno de estos parámetros en el tejido sano son necesarios para el funcionamiento eficiente del corazón.

Comparando el endocardio contra el epicardio de la aurícula derecha no se encontraron diferencias en el grupo control en ninguna de las frecuencias de estimulación, esto probablemente es consecuencia de un mayor número de uniones comunicantes transmuralas (lo que tendría que ser confirmado), a diferencia de la aurícula izquierda en donde a frecuencia de estimulación de 1 Hz, el epicardio presenta una menor duración del potencial de acción al 10, 30 y 60% de la repolarización mientras que a 5 Hz el epicardio está hiperpolarizado en comparación

al endocardio, presentando una mayor velocidad máxima de la despolarización y menor duración al 10% de la repolarización. De lo anterior podemos pensar que existen diferencias en la cinética de la corriente I_{to} o de la corriente de calcio dependiente de voltaje.

El síndrome metabólico creó diferencias intraauriculares transmurales en la aurícula derecha (solo cuando se estimuló a 5 Hz) en los parámetros de velocidad máxima de despolarización, amplitud y sobretiro, lo que indica probablemente diferencias en la cinética de la corriente despolarizante de sodio. En la aurícula izquierda con SM se perdieron las diferencias en la duración del potencial de acción al 60% de la repolarización entre epicardio y endocardio indicando cambios en las corrientes de potasio o calcio, mientras que es significativamente diferente la velocidad máxima de despolarización (esto solamente a frecuencia de estimulación de 5 Hz) indicando también diferencias en la corriente despolarizante de sodio. Estos factores pueden ser indicadores de cambios en la propagación de los potenciales de acción, así como en la entrada de calcio a la célula.

En cuanto a las diferencias interauriculares en corazones sanos de perro y ratón, se ha reportado una mayor duración del potencial de acción en la aurícula derecha en comparación con la izquierda, esto debido a las diferencias en la densidad en las corrientes repolarizantes tardías I_{kr} en perro(85), I_{ss} e I_{kur} en ratón (86) en los que se observan diferencias al 90% de la repolarización. Al comparar los potenciales de acción de la aurícula derecha y la izquierda en la rata Wistar del grupo control, se observó como en los trabajos anteriormente mencionados menor duración del potencial de acción al 90% de la repolarización solamente en el endocardio cuando se estimula a frecuencia de 1Hz más no a 5 Hz, lo que puede indicar que la aurícula derecha e izquierda tienen diferencias en la cinética de las corrientes repolarizantes de potasio en el endocardio. Otra diferencia que resalta es la duración al 10% de la repolarización, la cual es significativamente mayor en el endocardio de la aurícula izquierda a frecuencia de estimulación de 1 y 5 Hz. Esto lleva a pensar que la corriente I_{to} puede ser diferente entre las aurículas derecha e izquierda, probablemente tiene una menor densidad en endocardio de aurícula izquierda.

8.3.2 El SM modifica la morfología de los potenciales de acción auriculares de diferente forma en la aurícula derecha e izquierda.

Ya que el endocardio de la aurícula derecha el grupo de SM presenta una disminución de la duración del potencial de acción en todos los parámetros tanto a 1 como a 5 Hz se sospecha de cambios en la cinética o densidad de las corrientes de potasio I_{to} , I_{kr} , I_{ss} e I_{k1} y corrientes de calcio I_{CaT} e I_{CaL} . En el epicardio de la aurícula izquierda, la disminución en todos los parámetros de duración se encontró en el grupo de SM solo a frecuencia de estimulación de 5 Hz, lo que indica que la alteración de las corrientes mencionadas antes se debe probablemente a cambios en la cinética. En el endocardio de la aurícula izquierda se encontraron diferencias

en la duración al 10 y 30% de la repolarización, esto solamente a frecuencia de 1 Hz. Probablemente la cinética de la corriente repolarizante de la fase 1 I_{to} es diferente en el grupo de SM en este tejido.

8.3.3 Los cambios transmurales en la duración del potencial de acción en SM pueden propiciar arritmias supraventriculares

Se ha reportado que la presencia de síndrome metabólico aumenta el riesgo de padecer arritmias supraventriculares, en especial la fibrilación auricular. En este trabajo se propone que uno de los factores que aumenta este riesgo es el cambio en la duración transmural del potencial de acción ya que se acorta la duración del potencial de acción en endocardio de la aurícula derecha y epicardio de la aurícula izquierda y, por lo tanto, se sospecha que cambia el periodo refractario de dichos tejidos, permitiendo excitación por reentrada. Como se observa en la tabla 3, la duración del potencial de acción al 90% de la repolarización entre epicardio y endocardio invierte su relación en la aurícula derecha y en la aurícula izquierda. Este tipo cambios en la heterogeneidad transmural han sido reportados como sustratos que se ha reportado contribuyen al inicio y perpetuación de la fibrilación auricular (87). Uno de los posibles mecanismos presentes es la infiltración de adipocitos y la fibrosis, causando un desacople transmural como ha sido estudiado en modelos de oveja(88)

			Endocardio (ms)	Epicardio (ms)	Valor de p	Mayor duración	Diferencia entre las medias de endocardio y epicardio en ms
Aurícula derecha	1 Hz	Control	83.7 ± 4.9	78.3 ± 5.6	0.5	Endocardio	+ 5.4
		SM	61 ± 4	68.6 ± 3.9	0.2	Epicardio	- 7.6
	5 Hz	Control	35.1 ± 3	36.4 ± 4.3	0.8	Epicardio	- 1.3
		SM	31 ± 4	33 ± 1.9	0.5	Epicardio	+ 2
Aurícula izquierda	1 Hz	Control	67.3±6.2	62.6±6.4	0.6	Endocardio	+ 4.7
		SM	64.2±3.7	54.5±3.1	0.1	Endocardio	+ 9.7
	5 Hz	Control	31.3±3.5	36.6±2.4	0.2	Epicardio	- 5.3
		SM	32.3±3.1	29.3±2	0.4	Endocardio	+ 3

Tabla 3. Valores de la duración del potencial de acción al 90% de la repolarización. El síndrome metabólico invierte la relación entre las duraciones de epicardio y endocardio.

En cuanto a las causas moleculares de los cambios eléctricos auriculares secundarios al SM se conoce poco. La mayoría de los estudios se ha centrado en los ventrículos, mientras que acerca de las aurículas existe poca información(89). En un modelo de cobayo con una dieta alta en carbohidratos el cual genera obesidad (90) se reportó que existe una disminución de la duración del potencial de acción debido a un aumento en la corriente I_K . Es necesario estudiar en este mismo modelo los cambios estructurales y funcionales, especialmente en las corrientes de calcio y repolarizantes de potasio.

8.4 El SM cambia la excitabilidad auricular

Basado en la gráfica de excitabilidad, se encontró que los cardiomiocitos auriculares son más excitables en el grupo de síndrome metabólico. De acuerdo con el trabajo de Mendez y Hernández (20) esto se relaciona con un menor número de conexinas o con cambios en su función, lo que causa aumento de la resistencia de entrada y disminución de la corriente necesaria para alcanzar el voltaje umbral, aumentando la excitabilidad del tejido. Esto es otro sustrato que puede facilitar la generación y mantenimiento de arritmias. Además, cambios en las conexinas alteran la velocidad de conducción en el tejido cardíaco supraventricular, de lo cual se encuentra evidencia en el electrocardiograma como cambios en la morfología de la onda P y en la longitud del segmento PR, por lo que es necesario estudiar en este modelo la velocidad de conducción en tejido auricular, así como la cantidad de conexinas presentes.

9. Conclusiones

Con los resultados expuestos en la presente investigación se confirma que el síndrome metabólico modifica la actividad eléctrica del músculo auricular de rata y propicia arritmias supra ventriculares. Así mismo se propone que los cambios transmurales en la duración del potencial de acción y en la excitabilidad de los cardiomiocitos auriculares contribuyen a la generación y mantenimiento de arritmias supraventriculares. Esta información proporciona nuevos panoramas para desarrollar herramientas diagnósticas y tratamiento de las arritmias supraventriculares.

10. Perspectivas

El estudio futuro de los mecanismos por los cuales se modifica el potencial de acción, investigar si se alteran las uniones comunicantes, la velocidad de conducción en este modelo, si existen cambios estructurales de la aurícula como hipertrofia o fibrosis, (especialmente en el plano transmural) así como en el acople excitación contracción son necesarios a la luz de los datos arrojados por esta investigación. Además, se debe señalar que aún queda mucha información valiosa que estudiar sobre la electrofisiología y función de la aurícula de rata ya que es un modelo para estudiar diferentes patologías que alteran la función auricular.

11. Referencias Bibliográficas

1. WHO. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010
Resumen de orientación. Ginebra: WHO; 2010. Contract No.: ISBN: 978 92 4 156422 9.
2. Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. *J R Soc Med.* 2004;97(11):511-20.
3. Vilahur G. The burden of cardiovascular risk factors and coronary heart disease in Europe and worldwide. *European Heart Journal Supplements.* 2014;16(A):A7–A11.
4. WHO. The top 10 causes of death 2018 [Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
5. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation.* 2015;132(17):1667-78.
6. Murakoshi N, Aonuma K. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia. *Circ J.* 2013;77(10):2419-31.
7. Lin YK, Chen YJ, Chen SA. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses.* 2010;74(6):1026-9.
8. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation--the growing epidemic. *Heart.* 2007;93(5):542-3.
9. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's the heart.* 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2004. 2 v. (xxix, 2472, 65 p.), [48] p. of col. plates p.
10. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of anatomy and physiology.* 12th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2010.
11. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular physiology.* 3d ed. Saint Louis: Mosby; 1977. ix, 282 p. p.
12. *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force* 2001.
13. Cingolani E, Goldhaber JI, Marban E. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(3):139-50.
14. Kusumoto F, Bernath P. *ECG interpretation for everyone : an on-the-spot guide.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. x, 394 p. p.
15. Uribe-Arango W. D RM, Medina, D. E. *Electrocardiografía y arritmias.* Bogotá: PLA Export; 2005.
16. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1998;98(18):1928-36.
17. Blaustein MP, Kao JPY, Matteson DR. *Cellular physiology and neurophysiology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby; 2012. 1 online resource (xx, 337 pages) p.
18. Johnston D, Wu SM-s, Gray R. *Foundations of cellular neurophysiology.* 5th printing. ed. Cambridge, Mass. ; London: MIT Press; 2001. xxxi, 676 p. p.
19. Fozzard HA. Cardiac muscle: Excitability and passive electrical properties. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 1977;19(5):343-59.
20. Mendez C, Hernandez V. Inverse relation between input resistance and threshold current in canine cardiac syncytium. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2001;12(3):337-42.
21. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev.* 2005;85(4):1205-53.
22. Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, Panfilov AV, Tsaturyan AK, Tsyvian PB. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016;120(1-3):249-54.

23. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2011;3(1):23-45.
 24. Pandit SV, Jalife J. Rotors and the Dynamics of Cardiac Fibrillation. *Circulation research*. 2013;112(5):849-62.
 25. Weiss JN, Qu Z, Chen P-S, Lin S-F, Karagueuzian HS, Hayashi H, et al. The Dynamics of Cardiac Fibrillation. *Circulation*. 2005;112(8):1232-40.
 26. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67:200-20.
 27. Qi A, Yeung-Lai-Wah JA, Xiao J, Kerr CR. Regional differences in rabbit atrial repolarization: importance of transient outward current. *Am J Physiol*. 1994;266(2 Pt 2):H643-9.
 28. Spach MS, Dolber PC, Anderson PA. Multiple regional differences in cellular properties that regulate repolarization and contraction in the right atrium of adult and newborn dogs. *Circ Res*. 1989;65(6):1594-611.
 29. Burashnikov A, Mannava S, Antzelevitch C. Transmembrane action potential heterogeneity in the canine isolated arterially perfused right atrium: effect of IKr and IKur/Ito block. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(6):H2393-400.
 30. Aslanidi OV, Butters TD, Ren CX, Ryecroft G, Zhang H. Electrophysiological models for the heterogeneous canine atria: computational platform for studying rapid atrial arrhythmias. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:1693-6.
 31. Mendez C, Mueller WJ, Merideth J, Moe GK. Interaction of transmembrane potentials in canine Purkinje fibers and at Purkinje fiber-muscle junctions. *Circ Res*. 1969;24(3):361-72.
 32. Ebong IA, Bertoni AG, Soliman EZ, Guo M, Sibley CT, Chen YD, et al. Electrocardiographic abnormalities associated with the metabolic syndrome and its components: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(2):92-7.
 33. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
 34. Asociación Nacional de Cardiólogos de México A. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2002;13(1):4-30.
 35. Secretaría de Salud. Manual de guía clínica para el tratamiento del síndrome metabólico 2015 [
- MG-SMD-02:[Available from: <http://iso9001.inr.gob.mx/Descargas/iso/doc/MG-SMD-02.pdf>.
36. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2008;117(10):1255-60.
 37. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Visweswariah R, Fox DJ. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era? *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(3):190-8.
 38. Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids Health Dis*. 2005;4:26.
 39. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):90-100.
 40. Erickson JR, Pereira L, Wang L, Han G, Ferguson A, Dao K, et al. Diabetic hyperglycaemia activates CaMKII and arrhythmias by O-linked glycosylation. *Nature*. 2013;502(7471):372-6.
 41. Kenchaiah S, Pfeffer MA. Cardiac remodeling in systemic hypertension. *Med Clin North Am*. 2004;88(1):115-30.

42. Hung C-L, Chao T-F, Lai Y-H, Yen C-H, Wang K-L, Tsao H-M, et al. The Relationship Among Atrium Electromechanical Interval, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(10):1263-8.
43. Yilmaz M, Arican Ozluk FO, Akgumus A, Peker T, Karaagac K, Vatanserver F, et al. Left atrial mechanical functions in patients with the metabolic syndrome. *Acta Cardiologica*. 2017;68(2):133-7.
44. Kurt M, Tanboga IH, Karakas MF, Buyukkaya E, Akcay AB, Sen N, et al. The relationship between atrial electromechanical delay and P-wave dispersion with the presence and severity of metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(8):663-70.
45. Li S-H, Yang B, Gong H-P, Tan H-W, Zhong M, Zhang Y, et al. Impaired atrial synchronicity in patients with metabolic syndrome associated with insulin resistance and independent of hypertension. *Hypertension Research*. 2009;32(9):791-6.
46. Hohl M, Lau DH, Müller A, Elliott AD, Linz B, Mahajan R, et al. Concomitant Obesity and Metabolic Syndrome Add to the Atrial Arrhythmogenic Phenotype in Male Hypertensive Rats. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9).
47. Tada Y, Kagota S, Matsumoto M, Naito Y, Shibata H, Nejime N, et al. Characterization of Cardiac Size and Function in SHRSP.Z-Leprfa/IzmDmcr Rats, a New Animal Model of Metabolic Syndrome. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2010;33(12):1971-6.
48. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
49. Gutierrez-Solis AL, Datta Banik S, Mendez-Gonzalez RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):395-405.
50. Chamberlain AM, Alonso A, Gersh BJ, Manemann SM, Killian JM, Weston SA, et al. Multimorbidity and the risk of hospitalization and death in atrial fibrillation: A population-based study. *Am Heart J*. 2017;185:74-84.
51. Hess PL, Al-Khalidi HR, Friedman DJ, Mulder H, Kucharska-Newton A, Rosamond WR, et al. The Metabolic Syndrome and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8).
52. Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. What do we currently know about metabolic syndrome and atrial fibrillation? *Clin Cardiol*. 2013;36(11):654-62.
53. Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, Kitta Y, Kawabata K, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J*. 2007;71(2):252-5.
54. Zarkali A, Cheng SF, Dados A, Simister R, Chandratheva A. Atrial Fibrillation: An Underestimated Cause of Ischemic Monocular Visual Loss? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(6):1495-9.
55. Moazzami K, Shao IY, Chen LY, Lutsey PL, Jack CR, Mosley T, et al. Atrial Fibrillation, Brain Volumes, and Subclinical Cerebrovascular Disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study [ARIC-NCS]). *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(2):222-8.
56. Caplan Louis R. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovascular Diseases*. 2018;45(3-4):149-53.
57. Cha Y-M, Redfield MM, Shen W-K, Gersh BJ. Atrial Fibrillation and Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2004;109(23):2839-43.
58. Larque C, Velasco M, Navarro-Tableros V, Duhne M, Aguirre J, Gutierrez-Reyes G, et al. Early endocrine and molecular changes in metabolic syndrome models. *IUBMB Life*. 2011;63(10):831-9.

59. Albarado-Ibanez A, Avelino-Cruz JE, Velasco M, Torres-Jacome J, Hiriart M. Metabolic syndrome remodels electrical activity of the sinoatrial node and produces arrhythmias in rats. *PLoS one*. 2013;8(11):e76534.
60. Nussinovitch U, Cohen O, Kaminer K, Ilani J, Nussinovitch N. Evaluating reliability of ultra-short ECG indices of heart rate variability in diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):450-3.
61. Farraj AK, Hazari MS, Cascio WE. The utility of the small rodent electrocardiogram in toxicology. *Toxicol Sci*. 2011;121(1):11-30.
62. Albarado-Ibañez REA-C, Daniela Alexandra Bernabé-Sánchez, Marissa Limón-Cantú, Benjamín López-Silva, Martha Lucía Ita-Amador and Julián Torres-Jácome. Heart Rate Variability as Biomarker for Prognostic of Metabolic Disease. 2019 September 3 2019. In: *Autonomic Nervous System Monitoring* [Internet]. London: IntechOpen. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/heart-rate-variability-as-biomarker-for-prognostic-of-metabolic-disease>.
63. Konopelski P, Ufnal M. Electrocardiography in Rats: a Comparison to Human. *Physiological Research*. 2016:717-25.
64. Velasco M, Larque C, Gutierrez-Reyes G, Arredondo R, Sanchez-Soto C, Hiriart M. Metabolic syndrome induces changes in KATP-channels and calcium currents in pancreatic beta-cells. *Islets*. 2012;4(4):302-11.
65. Bernabé-Sánchez DA. Cuantificación de corrientes repolarizantes de K⁺ en ventrículo de rata con síndrome metabólico. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2019.
66. Garrey WE. The Nature of Fibrillary Contraction of the Heart.—Its Relation to Tissue Mass and Form. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1914;33(3):397-414.
67. Vaidya D, Morley GE, Samie FH, Jalife J. Reentry and fibrillation in the mouse heart. A challenge to the critical mass hypothesis. *Circulation research*. 1999;85(2):174-81.
68. Wakimoto H. Induction of atrial tachycardia and fibrillation in the mouse heart. *Cardiovascular research*. 2001;50(3):463-73.
69. Zaman JA, Patel PM, Peters N. Wavefront Propagation Velocities Correlate with Phosphorylation Ratios of Connexin 43 and Fibrosis in Rodent Atria Capable of Sustaining Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10).
70. Chhabra L, Devadoss R, Chaubey VK, Spodick DH. Interatrial block in the modern era. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):181-9.
71. Zeng C, Wei T, Zhao R, Wang C, Chen L, Wang L. Electrocardiographic diagnosis of left atrial enlargement in patients with mitral stenosis: the value of the P-wave area. *Acta Cardiol*. 2003;58(2):139-41.
72. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens*. 2005;23(4):875-82.
73. Smith JW, O'Neal WT, Shoemaker MB, Chen LY, Alonso A, Whalen SP, et al. PR-Interval Components and Atrial Fibrillation Risk (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(3):466-72.
74. Magnani JW, Lopez FL, Soliman EZ, Maclellan RF, Crow RS, Alonso A. P wave indices, obesity, and the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(3):666-72.
75. Spodick DH, Ariyaratnam V. Interatrial block: the pandemic remains poorly perceived. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(5):667-72.

76. Kabutoya T, Ishikawa S, Ishikawa J, Hoshide S, Kario K. P-wave morphologic characteristics predict cardiovascular events in a community-dwelling population. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(3):252-9.
77. Caracciolo Santiago F, BGC, Arini Pedro D. . Electrocardiography in Wistar Rat Experimental Model: Analysis and Characterization. *Revista Argentina de Bioingeniería.* 2018;22(1):7-12.
78. Albarado-Ibanez A, Arroyo-Carmona RE, Sanchez-Hernandez R, Ramos-Ortiz G, Frank A, Garcia-Gudino D, et al. The Role of the Autonomic Nervous System on Cardiac Rhythm during the Evolution of Diabetes Mellitus Using Heart Rate Variability as a Biomarker. *Journal of diabetes research.* 2019;2019:5157024.
79. Lin MT, Lin KW, Young MS. Effects of body temperature on cardiovascular functional parameters in rats. *Journal of Thermal Biology.* 1994;19(2):123-8.
80. Albarado-Ibañez A, Arroyo-Carmona RE, Sánchez-Hernández R, Ramos-Ortiz G, Frank A, García-Gudiño D, et al. The Role of the Autonomic Nervous System on Cardiac Rhythm during the Evolution of Diabetes Mellitus Using Heart Rate Variability as a Biomarker. *Journal of diabetes research.* 2019;2019:1-10.
81. Censi F, Corazza I, Reggiani E, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, et al. P-wave Variability and Atrial Fibrillation. *Scientific Reports.* 2016;6(1).
82. Nielsen JB, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart rhythm.* 2013;10(9):1249-56.
83. Smith JW, O'Neal WT, Shoemaker MB, Chen LY, Alonso A, Whalen SP, et al. PR-Interval Components and Atrial Fibrillation Risk (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *The American Journal of Cardiology.* 2017;119(3):466-72.
84. Wang W, Zhang F, Xhen J, Chen X, Fu F, Tang M, et al. P-wave dispersion and maximum duration are independently associated with insulin resistance in metabolic syndrome. *Annales d'Endocrinologie.* 2014;75(3):156-61.
85. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res.* 2001;88(11):1168-75.
86. Lomax AE, Kondo CS, Giles WR. Comparison of time- and voltage-dependent K⁺ currents in myocytes from left and right atria of adult mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(5):H1837-48.
87. Gutbrod SR, Walton R, Gilbert S, Meillet V, Jais P, Hocini M, et al. Quantification of the transmural dynamics of atrial fibrillation by simultaneous endocardial and epicardial optical mapping in an acute sheep model. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2015;8(2):456-65.
88. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *European Heart Journal.* 2017;38(1):53-61.
89. Aromolaran AS, Boutjdir M. Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Frontiers in physiology.* 2017;8:431.
90. Aromolaran AS, Colecraft HM, Boutjdir M. High-fat diet-dependent modulation of the delayed rectifier K⁽⁺⁾ current in adult guinea pig atrial myocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;474(3):554-9.