



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

“Alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca por
obesidad en ratas hembra”

Tesis que para obtener el título de
Licenciado en Químico Farmacobiólogo

Presenta

María Fernanda Hernández Ramírez

Matrícula

201837693

Directora de Tesis:

Dra. Rosa Elena Arroyo Carmona

Director Externo:

Dra. Alondra Albarado Ibáñez

Puebla; Pue. Octubre 2025

Dedicatoria

A toda persona que quiera y haga investigación. Gracias por el esfuerzo. Cada descubrimiento es un paso hacia adelante.

Agradecimientos

A mi madre, la razón de mi existencia y mi motor más fuerte, gracias por tanto, perdón por tan poco. A mi papá y mi abuela que me ayudan siempre desde sus capacidades y entendimiento, ojalá pueda hacer más por ustedes. A mi hermano, mi apoyo y aunque él no lo crea, mi guía, espero que puedas encontrar en mi todo el confort y sustento que yo encuentro en tu persona.

A la Dra. Alondra, una excelente investigadora de carácter fuerte, gracias por todo lo aprendido en tantos aspectos, mi crecimiento académico universitario se lo debo. Gracias por ser un investigador auténtico en este mundo de mentiras. Mis palabras que dedico al grupo de investigación que me abrió las puertas y me invitó a su mesa. Muchas gracias.

A la Dra. Rosa por la paciencia y rigurosidad que me brindó a pesar de sus múltiples ocupaciones. Al Dr. Julián que sin tener responsabilidad directa sobre mí me apoyó a cada paso del camino compartiéndome su conocimiento y diluyéndolo para que lo entendiera.

Al grupo de investigación que me tocó, que no solo era un excelente ambiente, sino también un apoyo y una familia. Por todo lo que hicieron quedare eternamente agradecida.

A mi familia que no entendía nada de lo que hablaba, pero me escuchaba con atención y me brindó fuerza cuando dudé.

A la Michelada que no me dejó sola en mis noches de desvelo y al Filemón, a quien buscaré en cada estrella.

A todas las ratas de laboratorio que dieron y darán sus vidas en pro de la investigación.

A todos ustedes:

Mi infinita gratitud.

Contenido

Dedicatoria.....	2
Agradecimientos.....	3
Índice de figuras.....	6
Índice de abreviaturas.....	7
Resumen.....	8
Introducción.....	9
Obesidad.....	9
Epidemiología.....	10
Función del corazón.....	10
Actividad eléctrica del corazón.....	12
Electrocardiograma en mamíferos.....	14
Variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	15
Gráfico de Poincaré para analizar la variabilidad cardíaca.....	16
Sistema Nervioso Autónomo (SNA).....	18
Ciclo hormonal y efecto sobre la función cardíaca.....	21
Ciclo hormonal masculino.....	22
Ciclo hormonal femenino.....	22
Modelo animal con predisposición a la obesidad.....	26
Planteamiento del problema.....	30
Justificación.....	30
Pregunta de investigación.....	31
Hipótesis.....	31
Objetivo general.....	31
Objetivos específicos.....	31
Material y métodos.....	32
Características de los modelos animales.....	32
Evaluación de los parámetros metabólicos.....	32
Determinación del ciclo estral.....	33
Registro del electrocardiograma.....	34
Curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal.....	34
Análisis del diagrama de Poincaré.....	34
Diagrama de trabajo.....	37
Resultados.....	38
Parámetros zoométricos.....	38

Identificación del estado hormonal.....	39
Curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal	39
Variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	42
Gráficos de Poincaré.....	44
Discusión de resultados.....	48
Conclusión.....	50

Índice de figuras

Tabla 1 Las fases del ciclo estral en ratas (proestro, estro, metaestro y diestro)	27
Tabla 2 Características de las cepas de rata Wistar, Zucker Fatty y Long Evans.....	29
Tabla 3 Ejemplo de construcción de tabla para la realización de un diagrama de Poincaré.....	35
Tabla 4 Promedio de las diferentes cepas respecto a sus parámetros metabólicos.....	38
Tabla 5. Resultados prueba de tolerancia a la glucosa.	40
Tabla 6 Promedio de la frecuencia cardíaca, SD1, SD2 y SD1/SD2 de las tres cepas de rata comparando el estado estral. s.....	42
Ilustración 1. Estructura del miocito	11
Ilustración 2 Movimientos mecánicos y eléctricos de la contracción cardíaca.....	13
Ilustración 3 Representación de los potenciales de acción para construir un electrocardiograma.....	14
Ilustración 4 Ejemplos de electrocardiograma.....	17
Ilustración 5 Ejemplo de diagrama de Poincaré.....	18
Ilustración 6 Regulación del sistema nervioso en el corazón.....	20
Ilustración 7 Representación de los cambios en el útero y el ovario por las fluctuaciones de las concentraciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual.....	24
Ilustración 8 Fluctuaciones hormonales del ciclo estral.	25
Ilustración 9 Estados del ciclo estral de rata Long Evans.....	39
Gráfica 1 Curva de tolerancia a la glucosa en tres cepas de ratas hembra.....	41
Gráfica 2 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en ratas Long Evans comparando el estado de estro y diestro I del ciclo estral.....	44
Gráfica 3 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en ratas Wistar comparando el estado de estro y diestro I del ciclo estral.....	45
Gráfica 4 Variabilidad de la frecuencia cardíaca de ratas obesas hembra.....	46
Gráfica 5 Diagrama de Poincaré sobre la variabilidad cardíaca de tres cepas de rata..	47

Índice de abreviaturas

IMC: Índice de masa corporal.

SNA: Sistema nervioso autónomo.

SNS: Sistema nervioso simpático.

SNP: Sistema nervioso parasimpático.

ECG: Electrocardiograma.

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

LH: Hormona luteinizante.

FSH: Hormona foliculoestimulante.

DI: Diestro I.

W: Wistar.

LE: Long Evans.

ZDF: Zucker Diabetic Fatty.

SA: Nodo sinoauricular

AV: Nodo auriculoventricular

CTGi: Curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal

Resumen

La obesidad está estrechamente relacionada con las enfermedades cardiometabólicas y tiene un impacto negativo en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), lo que compromete la capacidad del corazón para adaptarse a eventos cardíacos repentinos. Esta disminución en la VFC reduce la capacidad del sistema cardiovascular para enfrentar de manera eficaz los cambios del entorno.

La VFC es un biomarcador no invasivo derivado de un electrocardiograma, que evalúa la interacción entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Este parámetro proporciona información sobre la salud cardiovascular y autonómica, siendo una herramienta útil para detectar alteraciones en la regulación de la frecuencia cardíaca.

El sistema nervioso autónomo (SNA), compuesto por los sistemas simpático y parasimpático, regula la VFC al equilibrar las respuestas de aumento o disminución de la frecuencia cardíaca según las necesidades del organismo. Además, el SNA se ha relacionado en diversos estudios con las fluctuaciones hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual.

En hembras, la obesidad aumenta las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca al interrumpir las fluctuaciones hormonales asociadas al ciclo menstrual, especialmente aquellas relacionadas con el estrógeno y la progesterona. Esta pérdida de variabilidad hormonal compromete los efectos cardioprotectores que estas hormonas ejercen de manera natural en hembras sanas, haciendo que su VFC se asemeje a los patrones observados en machos o en hembras con obesidad.

El objetivo de este trabajo fue demostrar que la obesidad afecta en mayor medida la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las ratas macho que en las hembras; encontramos que la obesidad no solo disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca, sino que también afecta a los sistemas nerviosos simpáticos y parasimpáticos porque inhibe la fluctuación hormonal, que es regulada por dichos sistemas.

Introducción

Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por un exceso de grasa en el organismo que puede ser perjudicial para la salud (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2024). Esta enfermedad es consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico total. Se diagnostica cuando una persona tiene índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m^2 en humanos independiente del sexo (OMS, 2024).

El IMC es la relación entre el peso y la estatura al cuadrado se utiliza para identificar el sobrepeso o la obesidad. Los valores de IMC se consideran normales cuando $18.5 \leq \text{IMC} < 25$, existe sobrepeso si $25 \leq \text{IMC} < 30$, obesidad grado I si $30 \leq \text{IMC} < 35$, obesidad grado II si $35 \leq \text{IMC} < 40$ y obesidad grado III si $\text{IMC} \geq 40$ (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018).

La obesidad puede tener un origen endógeno, como consecuencia de la disfunción de alguna glándula endocrina, por ejemplo, el síndrome de Cushing o un origen exógeno, debido a una sobrealimentación y/o hábitos sedentarios (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018).

Esta enfermedad se asocia con modificaciones en la respuesta inmunitaria porque los adipocitos secretan factores proinflamatorios como: factor de necrosis tumoral tipo alfa ($\text{TNF-}\alpha$); interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 beta (IL-1 β). La respuesta inflamatoria modifica el metabolismo del organismo, favoreciendo o suprimiendo la vía de señalización de la insulina, mediante las adipocinas sintetizadas en el tejido adiposo. El proceso inflamatorio está relacionado con la diabetes tipo II, hipertensión, dislipidemias y resistencia a la insulina (Blancas-Flores et al., 2009).

Algunas de las consecuencias de la obesidad incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes, trastornos neurológicos, enfermedades respiratorias o trastornos digestivos (OMS, 2024).

La obesidad también está relacionada con enfermedades, como el síndrome de ovario poliquístico, el cual se diagnostica en presencia de obesidad, hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria u ovarios poliquísticos. (Merino et al., 2009) o el síndrome metabólico. El diagnóstico del síndrome metabólico se basa en criterios como elevación de los triglicéridos, dislipidemia aterogénica, hiperglucemia e hipertensión arterial, estado proinflamatorio y obesidad (Ramírez-López et al., 2021).

Epidemiología

La prevalencia de la obesidad a nivel mundial ha aumentado durante los últimos 50 años. Se estima que alrededor de 315 millones de personas en todo el mundo padecen esta enfermedad (Blüher, 2019). Del total de la población con obesidad el 26% son hombres y el 31% son mujeres en edades reproductivas (Pan American Health Organization [PAHO], 2023).

En México, la prevalencia de la obesidad en adultos es del 38.9%, esta enfermedad es 13.2% más alta en mujeres que en hombres (Instituto Nacional de Salud Pública [INSP] 2023). A pesar del aumento en la obesidad, la principal causa de muerte a nivel mundial son las alteraciones cardíacas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020).

La obesidad es un factor para padecer enfermedades cardiovasculares, se ha reportado que la obesidad produce cambios anatómicos y eléctricos en pacientes obesos (López-Jiménez & Cortés-Bergoderi, 2011). Sin embargo, se ha observado que las defunciones por enfermedades cardíacas son más probables en hombres (18%) que en mujeres (13.5%) (PAHO, 2023).

El alto consumo de carbohidratos es un factor de riesgo para padecer enfermedades cardiometabólicas, es decir, aquellas enfermedades que afectan al corazón como las arritmias supraventriculares, lo que se ha observado en estudios con roedores sobrealimentados (Arroyo-Carmona et al., 2024).

Por lo tanto, no sólo es importante comprender la obesidad, sino también su relación con la función cardíaca.

Función del corazón

La función del corazón es bombear sangre a todas las células del organismo, para llevar a cabo la contracción y relajación, impulsando la sangre a través de vasos sanguíneos (Stephenson, 2020).

El acoplamiento excitación–contracción es el proceso mediante el cual la excitación eléctrica de las células del corazón (miocitos) inicia procesos fisicoquímicos que producen la contracción, lo que permite el bombeo de sangre desde corazón (López-Jiménez, Cortés-Bergoderi, 2011).

Durante este proceso, el potencial de acción cardíaco viaja a través del sarcolema y gracias a las invaginaciones de la membrana (túbulos T) permite que la señal eléctrica estimule los

canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, permitiendo la entrada de Ca^{2+} al interior de la célula (Véase ilustración 1). El aumento en la concentración de Ca^{2+} desencadena la liberación de calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico (Bers, 2002).

La relajación empieza cuando la concentración de Ca^{2+} disminuye en el medio intracelular provocando que se despegue el Ca^{2+} del complejo troponina-tropomiosina, restituyendo al complejo a su posición original, bloqueando los sitios de unión de la actina con miosina (Bers, 2002).

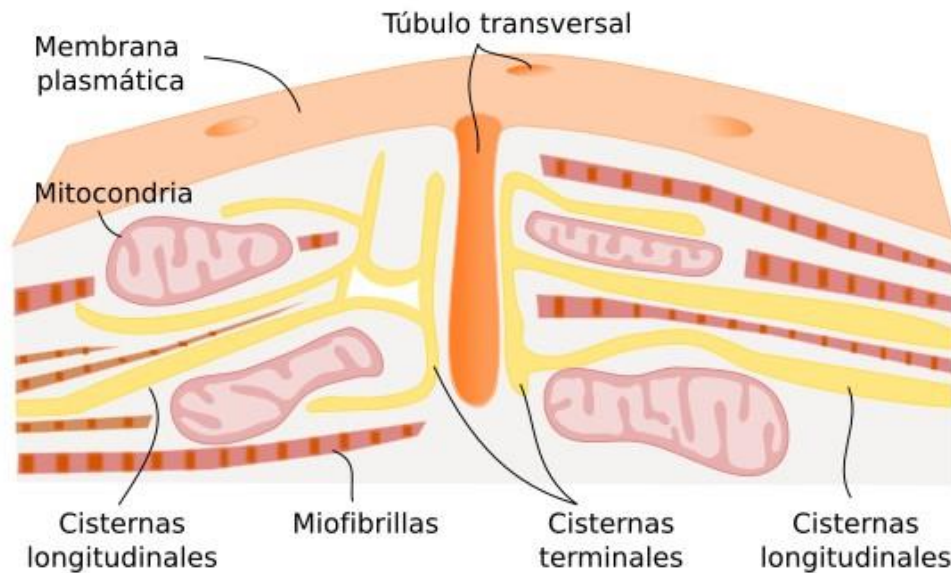


Ilustración 1. Estructura del miocito o fibra muscular cardíaca. Es una célula multinucleada cuya función es la contractibilidad del músculo, esto lo hace a partir de impulsos eléctricos que viajan sobre la membrana celular (sarcolema) y a través de sus invaginaciones (túbulos T) trasmite el potencial eléctrico para generar la entrada de calcio y contraerse. (Tomada de: Megías et al., 2023).

El corazón de los mamíferos tiene cuatro cavidades: dos superiores, llamadas aurículas, y dos inferiores, llamadas ventrículos. La primera cavidad a la que llega la sangre es la aurícula derecha, a través del flujo sanguíneo proveniente de las venas cavas, la aurícula derecha se conecta por medio de la válvula tricúspide con el ventrículo derecho, desde allí la sangre sale por la arteria pulmonar hacia los pulmones para que sea oxigenada.

Cuando la sangre ha sido oxigenada regresa a la aurícula izquierda, a través de las venas pulmonares, y luego la sangre pasa hacia el ventrículo izquierdo que envía la sangre a circulación sistémica (Ramírez-Ramírez, 2009).

Actividad eléctrica del corazón

El potencial de acción cardíaco es generado por el nodo sinoauricular (SA). Este nodo inicia el impulso eléctrico que se propaga a través del sistema de conducción cardíaco, estimulando secuencialmente las distintas partes del corazón para provocar la contracción.

La actividad eléctrica cardíaca da origen a una serie de movimientos mecánicos que permiten el bombeo de sangre. El cierre de las válvulas cardíacas y el movimiento de la sangre a través de las cavidades del corazón están determinados por los cambios de presión que ocurren durante la contracción y relajación del músculo cardíaco. Estos cambios de presión permiten el flujo de la sangre y aseguran el funcionamiento coordinado. A esta secuencia de eventos mecánicos se le denomina ciclo cardíaco.

Para que el potencial de acción se propague a través del corazón, el nodo SA genera un impulso eléctrico que provoca la contracción de las aurículas. Este impulso viaja hacia el nodo auriculoventricular (AV), donde se retrasa brevemente antes de propagarse por el Haz de His y las fibras de Purkinje, lo que estimula la contracción de los ventrículos, finalmente, la repolarización ventricular permite que los ventrículos se relajen y se complete el ciclo. (Koeppen & Stanton, 2017) (Véase ilustración dos).

Esta sucesión de movimientos eléctricos recorriendo el corazón es representada en un electrocardiograma (ECG) el cual registra y suma los potenciales de acción para dar un gráfico.

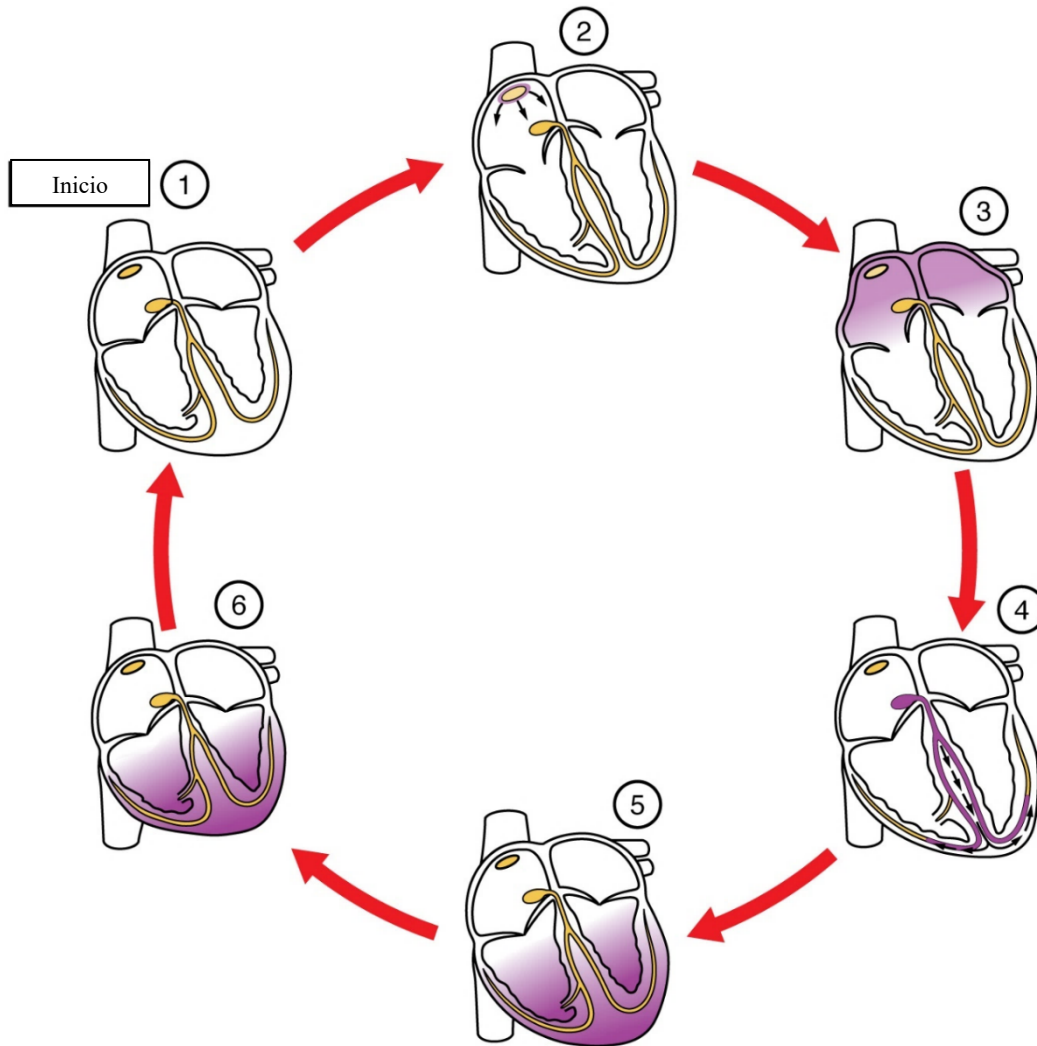


Ilustración 2 Movimientos mecánicos y eléctricos de la contracción cardíaca. 1) Sistema en reposo 2) El nodo sinoauricular (SA), localizado en la aurícula derecha, genera un impulso eléctrico., provoca la apertura de las venas cava y pulmonar lo que permite el ingreso de sangre a las aurículas. 3) El impulso eléctrico se propaga por las aurículas, lo que genera la contracción de estas cámaras. La contracción auricular aumenta la presión dentro de las aurículas, lo que causa la apertura de las válvulas auriculoventriculares (tricúspide en el lado derecho y mitral en el lado izquierdo). Esto permite el paso de la sangre hacia los ventrículos. 4) El impulso eléctrico viaja desde el nodo SA al nodo auriculoventricular (AV). Luego, el impulso continúa su viaje a través del haz de His y se propaga por las fibras de Purkinje, distribuyendo el impulso eléctrico hacia los ventrículos. 5) Las fibras de Purkinje transmiten el impulso eléctrico a las células contráctiles de los ventrículos. Esto provoca la despolarización y posterior contracción de las paredes ventriculares.6) Los ventrículos se contraen, lo que genera un aumento de presión que cierra las válvulas auriculoventriculares e impulsa la apertura de las válvulas aórtica y pulmonar. Como resultado, la sangre es expulsada. (Tomada de: Gordon Betts et al.,2013).

Electrocardiograma en mamíferos

El electrocardiograma (ECG) registra la actividad eléctrica del corazón mediante un gráfico de los cambios de voltaje con respecto al tiempo, resultado de la propagación del potencial de acción a través del corazón (Koeppen & Stanton, 2017).

Es la representación gráfica de la sumatoria espacial y temporal de los potenciales de acción de cada célula cardíaca. (Véase ilustración tres). Es un reflejo de las diferencias de voltaje que ocurren en las células cardíacas durante los fenómenos de despolarización y repolarización (Hamm, & Willems 2010).

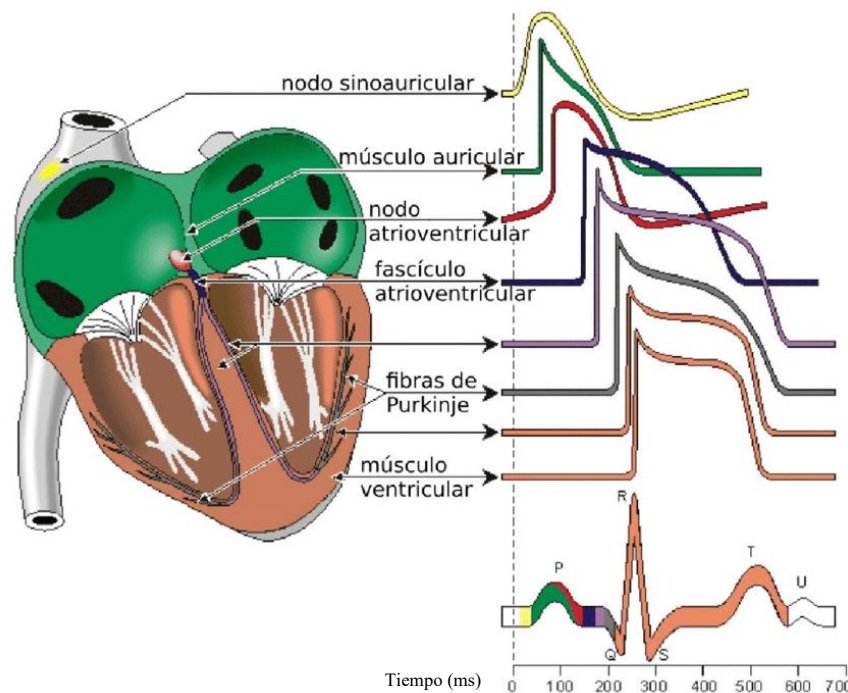


Ilustración 3 Representación de los potenciales de acción para construir un electrocardiograma. Se asocia un color con los potenciales de acción de cada parte del corazón. La elevación de la línea representa la despolarización y dependiendo de la sección del corazón cambia el tiempo y la forma en que se despolariza. En la parte inferior se encuentra la asociación de los potenciales de acción sumados en un electrocardiograma. La onda “U” representan la repolarización de las fibras de Purkinje, pero no siempre son visibles (Tomada y modificada de: Malmivuo, Plonsey, 1995).

La interpretación de un ECG comienza con la lectura de la onda P, que representa la despolarización auricular iniciada por el impulso eléctrico generado en el nodo SA. Esta despolarización provoca la contracción de las aurículas, lo que contribuye al llenado final de los ventrículos. El impulso eléctrico luego alcanza el nodo AV, donde se retrasa brevemente antes de propagarse por el Haz de His y las fibras de Purkinje, lo que genera la despolarización de los ventrículos, representada en el ECG por el complejo QRS.

Finalmente, la onda T corresponde a la repolarización ventricular, que permite que los ventrículos se relajen y se preparen para el siguiente ciclo cardíaco (Ramírez-Ramírez, 2009; López Ramírez, 2011).(Véase ilustración tres).

Para el análisis del ECG se utiliza el segmento RR, midiendo con ellos la duración del ciclo cardíaco. La onda R, en particular, señala el momento en que el impulso eléctrico atraviesa con mayor intensidad el miocardio ventricular, es decir, se encuentra en la fase más avanzada de su recorrido por los ventrículos. Aunque esta despolarización desencadena el cierre de las válvulas mitral y tricúspide, este cierre es un evento mecánico que ocurre inmediatamente después del complejo QRS y no se refleja directamente en el ECG (Fox & Rivera Muñoz, 2014; Berne and Levy, 1997).

Al identificar la onda R en el ECG es posible medir las fluctuaciones que hay entre los intervalos RR (Arroyo-Carmona et al., 2016). Con estos datos obtenemos un diagrama de Poincaré el cual brinda información acerca de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca se refiere al número de latidos que se dan en un minuto. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una medida que describe los cambios en los intervalos de tiempo entre latidos consecutivos (Arroyo-Carmona et al., 2016).

La VFC está regulada por diferentes causas entre ellas:

Los factores fisiológicos: la presión de la sangre, el intercambio de gases, el intestino, corazón y tono vascular (Shaffer & Ginsberg, 2017), factores patológicos que incluyen: asma, daño cerebral y enfermedades cardiovasculares. Neuropsicológicos: estrés y depresión; no modificables: edad, sexo y etnia. Factores relacionados con el estilo de vida: como el ejercicio, el consumo de tabaco y alcohol; diversos factores ambientales (Alvarado Fernández et al., 2017) y la obesidad (Blüher, 2019).

La VFC proporciona información de la regulación autonómica del ritmo cardíaco y permite concluir sobre la interacción general de las respuestas simpáticas y parasimpáticas (Dart et al., 2002). El cambio en la relación de las interacciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático predispone a sufrir enfermedades cardiovasculares (Arroyo-Carmona et al., 2024).

La VFC es una herramienta no invasiva valiosa para la evaluación clínica del pronóstico de eventos cardiovasculares, además se considera un indicador general de la salud (Arroyo-Carmona et al., 2024), la VFC se analiza mediante la construcción del gráfico de Poincaré.

Gráfico de Poincaré para analizar la variabilidad cardiaca

El gráfico de Poincaré es una herramienta utilizada principalmente para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la evaluación de sistemas dinámicos no lineales. Esta representación visual permite identificar patrones de variabilidad, así como posibles anomalías en el comportamiento del sistema (Layek, 2015).

Se trata de un método no lineal que analiza la variabilidad de una señal al graficarla contra sí misma, con un desfase temporal determinado (Bolaños Jojoa et al., 2021). En el caso del ECG, el diagrama se construye graficando el intervalo RR (RR_i), que corresponde al tiempo entre dos ondas R consecutivas, específicamente, entre el punto más alejado de la línea isoelectrica en el complejo QRS y el siguiente (Arroyo-Carmona et al., 2016).

Para ello, se utiliza el valor de RR_i en el eje X, mientras que en el eje Y se traza el valor del siguiente intervalo (RR_{i+1}) en función del anterior. De este modo, cada punto del gráfico representa una pareja consecutiva de intervalos RR.

Con el fin de facilitar su interpretación, se incluye una línea de identidad con la ecuación $x = y$, que sirve como referencia central. A partir de esta línea se calculan dos parámetros clave:

- SD1, que es la desviación estándar de las distancias de los puntos con respecto a la línea de identidad, y
- SD2, que representa la desviación estándar de las distancias de los puntos a una línea perpendicular a la línea de identidad.

El cociente $SD1/SD2$ se utiliza como un índice para evaluar el equilibrio entre la actividad del sistema nervioso simpático y parasimpático en el control cardíaco (Arroyo-Carmona et al., 2024).

Así, el diagrama de Poincaré ofrece una representación gráfica de la dispersión de los intervalos RR, es decir, del tiempo que transcurre entre una onda R y la siguiente en un ECG (véase ilustración 4).

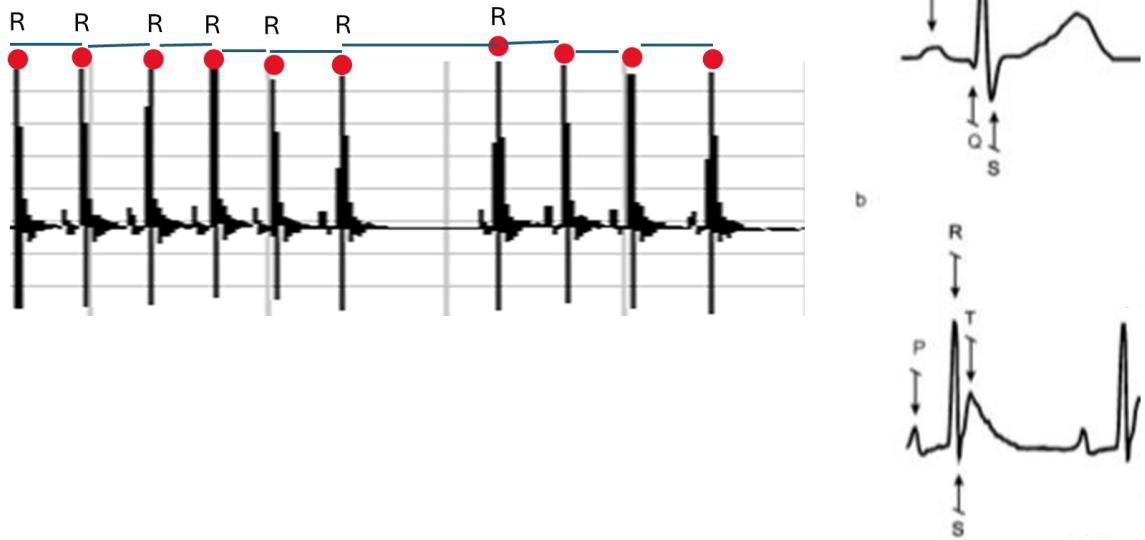


Ilustración 4 Ejemplos de electrocardiograma. A la izquierda: onda R señalada con un punto rojo y el intervalo RR destacado con una línea azul en un electrocardiograma de una roedora hembra de 12 semanas de edad. A la derecha: a) Electrocardiograma humano, con identificación de las ondas P, Q, R, S y T. b) Electrocardiograma de una rata Wistar macho, con señalización de las ondas P, R, S y T. Cabe destacar que la onda Q es difícil de identificar en roedores debido a su elevada frecuencia cardíaca (entre 200 y 500 latidos por minuto), lo que provoca que las ondas estén muy próximas entre sí, dificultando su distinción. (Imágenes modificadas de Arroyo-Carmona et al., 2024, y Cano Villamizar, 2022).

Dependiendo de la dispersión de los datos el diagrama de Poincaré toma una forma, ya sea elíptica, de bala o cometa. (Bolaños Jojoa, et al., 2021).

La frecuencia cardíaca es el inverso del intervalo “RRi” (Arroyo-Carmona et al., 2016).

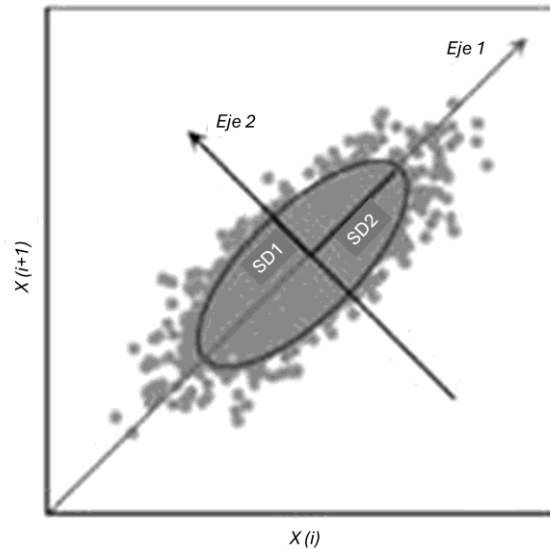


Ilustración 5 Ejemplo de diagrama de Poincaré. Respecto a una señal de tiempo graficar $X(i)$ contra $X(i+1)$. Es el tiempo siguiente a X_i . El punto medio de la nube de puntos corresponde al promedio (M_x). La línea que pasa sobre el corresponde al eje 1, mientras que su perpendicular al eje 2 (Modificado de Bolaños Jojoa, et al., 2021).

Con el gráfico de Poincaré podemos relacionar la interacción entre el sistema nervioso simpático y parasimpático (Arroyo-Carmona et al., 2024), los ejes uno y dos pasan a ser las representaciones para medir los estímulos del sistema nervioso autónomo (SNA) que es el encargado de modular las respuestas cardíacas.

Sistema Nervioso Autónomo (SNA)

El sistema nervioso autónomo (SNA) es responsable de regular funciones involuntarias del cuerpo: la respiración, la regulación cardíaca, la digestión y la regulación del metabolismo.

El SNA se divide en sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP). Las fibras nerviosas tanto del SNS como del SNP inervan la glándula adrenal, el hígado, páncreas, músculo esquelético, tejidos responsables de la producción y utilización de glucosa y ácidos grasos (Milagro et al., 2002).

El SNA, ejerce una influencia sobre el nodo SA que es responsable del aumento de la frecuencia cardíaca por medio de las fibras simpáticas cardíacas posganglionares que se originan en la columna intermediolateral de los cinco o seis segmentos torácicos superiores. Hacen sinapsis con neuronas posganglionares situadas en los ganglios y cervicales del mismo nivel, se acercan a la base del corazón a lo largo de la superficie adventicia de los grandes vasos, luego penetran en el miocardio (Berne y Levy, 1977). Por otro lado, el SNS

incrementa la movilización y oxidación de lípidos, lo que ayuda a una disminución del peso corporal (Milagro et al., 2002).

El SNP, disminuye la frecuencia cardíaca promoviendo un estado de relajación y conservación de energía, Las fibras parasimpáticas cardíacas se originan en células de la médula que se encuentran en el núcleo motor dorsal, las fibras del nervio vago pasan a través del cuello muy cerca de las arterias carótidas y a través del mediastino hacen sinapsis con las células posganglionares ubicadas dentro del corazón (Berne y Levy, 1977). En condiciones normales el SNP predomina en reposo (Albarado-Ibañez et al., 2019), manteniendo una frecuencia cardíaca baja, mientras que el SNS se activa cuando se necesita un aumento del gasto cardíaco. El aumento o disminución de la frecuencia cardíaca está en función de las necesidades fisiológicas del cuerpo (Alvarado Fernández et al., 2017).

El sistema parasimpático favorece la digestión y la saciedad al controlar funciones, entre estas la capacidad de metabolizar alimentos y quemar calorías. Tiene efectos anabólicos, contrarios al SNS (Milagro et al., 2002). La actividad parasimpática es predominante en el corazón (Arroyo-Carmona et al., 2024).

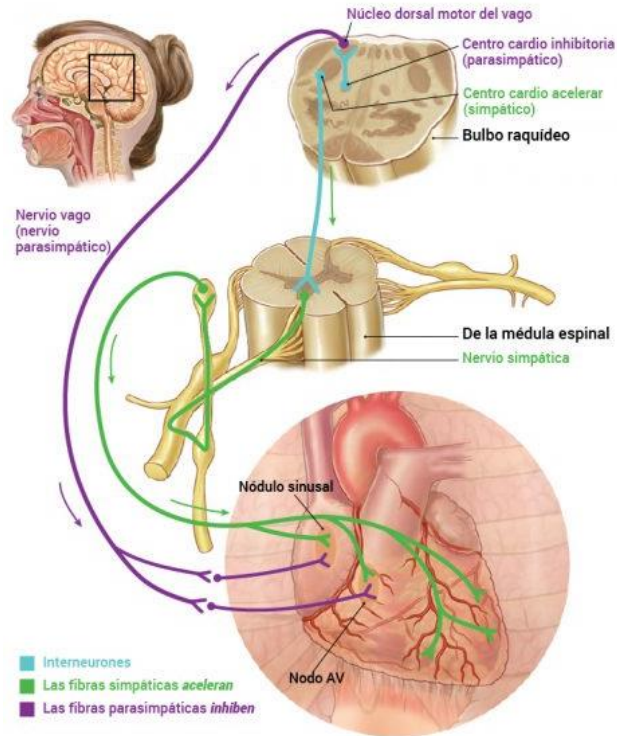


Ilustración 6 Regulación del sistema nervioso en el corazón. Representación del recorrido de los estímulos del sistema nervioso simpático y parasimpático. Se resalta los puntos estimulados en el corazón. Las fibras simpáticas tienen más conexiones comparado con las fibras parasimpáticas. Ambos conectan en el nodo sinusal responsable de los estímulos eléctricos que generan el acople excitación-contracción. Tomado de: DIMEANE, 2016.

Las anomalías en el balance simpático y vagal generan una mayor frecuencia cardíaca y una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en sujetos con obesidad. (López-Jiménez & Cortés-Bergoderi, 2011). Es decir, la obesidad produce una mayor frecuencia cardíaca y una menor variabilidad.

Las fluctuaciones del SNA también se relacionan con las variaciones (Brar, 2015). Estas pueden deberse a los efectos de los niveles predominantes de hormonas sexuales masculinas y/o femeninas, ya que se han observado mayores variaciones en la actividad del nervio simpático durante la fase lútea media en comparación con la fase folicular temprana (Dart et al., 2002).

Estas fluctuaciones hormonales son más destacadas en las hembras porque los efectos de las hormonas sexuales estrogénicas favorecen una mayor eficacia de la neurotransmisión parasimpática (Alvarado Fernández et al., 2017). El ciclo hormonal varía en duración y concentración hormonal dependiendo de la especie y el sexo del individuo. Por lo tanto, se analizan los ciclos hormonales de humanos y ratas, para respaldar las observaciones.

Ciclo hormonal y efecto sobre la función cardíaca

El ciclo hormonal se refiere a los cambios en las concentraciones de las hormonas sexuales en el plasma sanguíneo. La duración de este ciclo está en función del sexo, ya que el ciclo sexual masculino se presenta a lo largo de un día, mientras que el ciclo femenino humano tiene una duración normal de 28 días (Aguilar Macías et al., 2017).

Los machos y las hembras tienen las mismas hormonas, sólo que, en diferentes concentraciones. Existe una diferencia de los niveles de hormonas esteroideas sexuales (andrógenos, progestágenos y estrógenos) los machos muestran mayores niveles de testosterona que las hembras. Además, la relación testosterona/progesterona es también mayor en machos que en hembras (Barja et al., 2006).

Estas hormonas se denominan esteroideas porque se sintetizan a partir de colesterol: primero, el colesterol se convierte en pregnenolona, que, tras una serie de reacciones de hidrogenación y deshidrogenación, da lugar a la síntesis de progesterona; esta, a su vez, actúa como precursora de otras hormonas, entre ellas la testosterona, la cual, al hidrolizarse y perder un grupo metilo, se transforma en estrógeno (Dvorkin, 2010). (Véase ilustración 7)

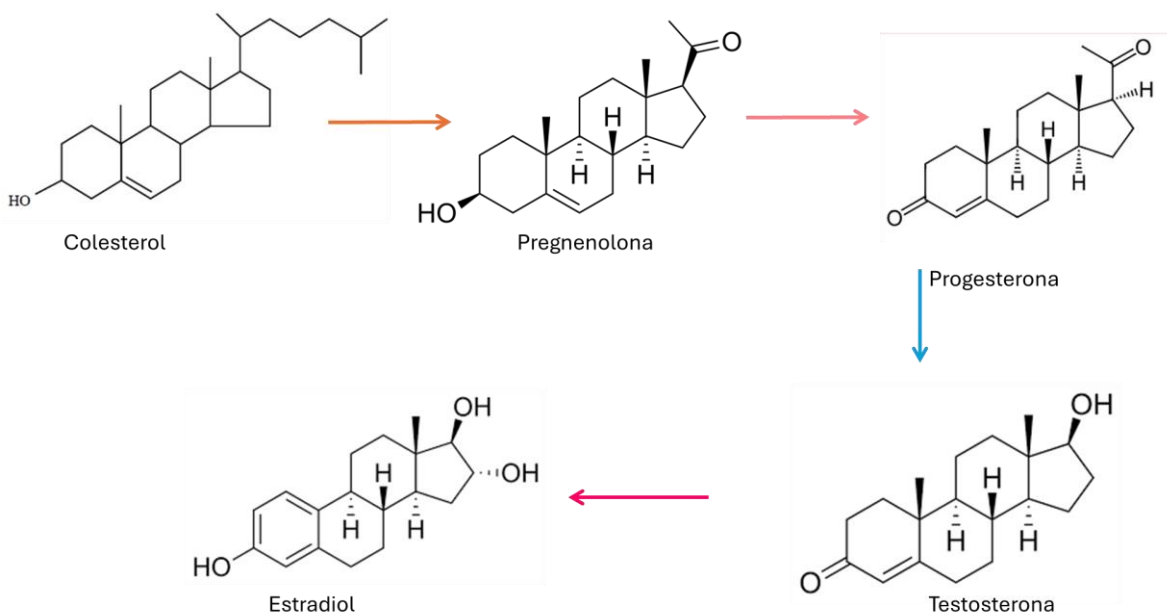


Ilustración 7 Ruta sintética de las hormonas esteroideas a partir del colesterol. El colesterol es convertido en pregnenolona por acción. La pregnenolona se transforma en progesterona mediante. A partir de la progesterona, se pueden sintetizar diferentes hormonas esteroideas: por un lado, la testosterona, a través de varias reacciones enzimáticas; y a partir de ésta, se forma el estradiol (Maldonado Saavedra et al., 2012), (NEUROtiker, 2007), (Edgar181, 2011), (Dvorkin, 2010).

El estradiol, principal forma de estrógeno en mujeres en edad reproductiva, modula la función cardiovascular mediante diversos mecanismos. Incrementa la entrada de calcio a los

miocitos cardíacos a través de la regulación de los canales de calcio y la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico (Yu et al., 2024), lo que favorece la contracción cardíaca y contribuye al aumento del flujo sanguíneo (Dvorkin, 2010).

Además, el estradiol estimula la producción de óxido nítrico, lo que promueve la vasodilatación, reduce la resistencia vascular y optimiza el flujo sanguíneo (Agarwal et al., 2015). Estos efectos combinados favorecen tanto la función del corazón como el suministro de oxígeno y nutrientes a los tejidos.

Ciclo hormonal masculino

La concentración de testosterona, hormona responsable de generar características físicas típicas masculinas, en el ciclo masculino tiene su pico máximo por la mañana y a lo largo del día la concentración decreciente (GALL et al., 1979).

La máxima concentración hormonal en los hombres es comparada con los niveles hormonales bajos en mujeres, esta etapa del ciclo corresponde a la fase lútea. La fase lútea se relaciona con las interacciones del sistema nervioso simpático (Zambotti et al., 2013).

Además de la mayor diferencia de sexo, que es el ciclo hormonal, existen otro tipo de diferencias, por ejemplo, la masa en los machos, en la mayoría de las especies, es físicamente más grande que en las hembras, también tienen un peso superior a una hembra de la misma especie y edad (Karubian & Swaddle, 2001).

Ciclo hormonal femenino

El ciclo menstrual consiste en cambios morfofuncionales que ocurren de manera periódica en el ovario y el útero. Los ciclos son regulados por interacciones complejas del eje hipotálamo-hipófisis, los ovarios y el aparato genital (Aguilar Macías et al., 2017).

Cuando hablamos del ciclo menstrual se refiere al humano ya que transcurre aproximadamente en 28 días con variaciones de 20 a 38 días, mientras que en el resto de los mamíferos (exceptuando algunos primates) nos referimos al ciclo reproductivo como ciclo estral (Wolcott et al., 2022).

Dependiendo de la especie, el ciclo estral varía en su duración y se compone de cuatro estados que son proestro, estro, metaestro (o diestro I) y diestro (o diestro II) (Rippe, 2009; Smith et al., 1975)

Las hormonas esteroideas y sus receptores son determinantes críticos de las diferencias de sexo cardiovasculares (Tsirka, Acosta, 2023). El estradiol es la principal hormona femenina producida por las mujeres en edad reproductiva. Se produce principalmente en los ovarios y es esencial para la fertilidad. Los hombres también producen pequeñas cantidades de estradiol en los testículos (Tsirka, Acosta, 2023). El estradiol regula varios procesos fisiológicos entre los que se incluyen: la fertilidad femenina, el humor, los comportamientos sexuales, las actividades cardiovasculares, la homeostasis metabólica, la energía y el balance de la glucosa (Yu et al., 2024).

Los estrógenos tienen efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular, porque tienen una función vasodilatadora lo que favorece una buena circulación en los vasos sanguíneos (Acuña et al., 2019; Dart et al., 2002), también aumentan las HDL, reducen las LDL y tienen un efecto antiinflamatorio. Hay una diferencia significativa (P -valor > 0.05) en los niveles de HDL y LDL entre hembras y machos, donde las hembras presentaron mayores valores que los machos (Osorio Orozco et al., 2015).

La LH (hormona luteinizante) y la FSH (hormona folículo estimulante) promueven la ovulación y estimulan la secreción de las hormonas estradiol y progesterona desde los ovarios (Tsirka, Acosta, 2023).

La fase de proestro/estro corresponde a la fase folicular humana, que se asocia con un aumento del estradiol, esto conduce a un aumento de liberación de LH y FSH. La fase folicular humana se lleva a cabo en el ovario y casi simultáneamente en el útero tiene lugar la fase proliferativa la cual se asocia principalmente con niveles elevados de estrógeno (Véase ilustración 7) (Rippe, 2009).

En la fase ovulatoria se produce la ovulación después del aumento de LH abarcando totalmente el estrógeno y finalmente la fase secretora (en el útero y fase lútea en los ovarios) se asocia con niveles altos de progesterona, que en el ciclo estral está representado por el metaestro/diestro (Ajayi & Akhigbe, 2020).

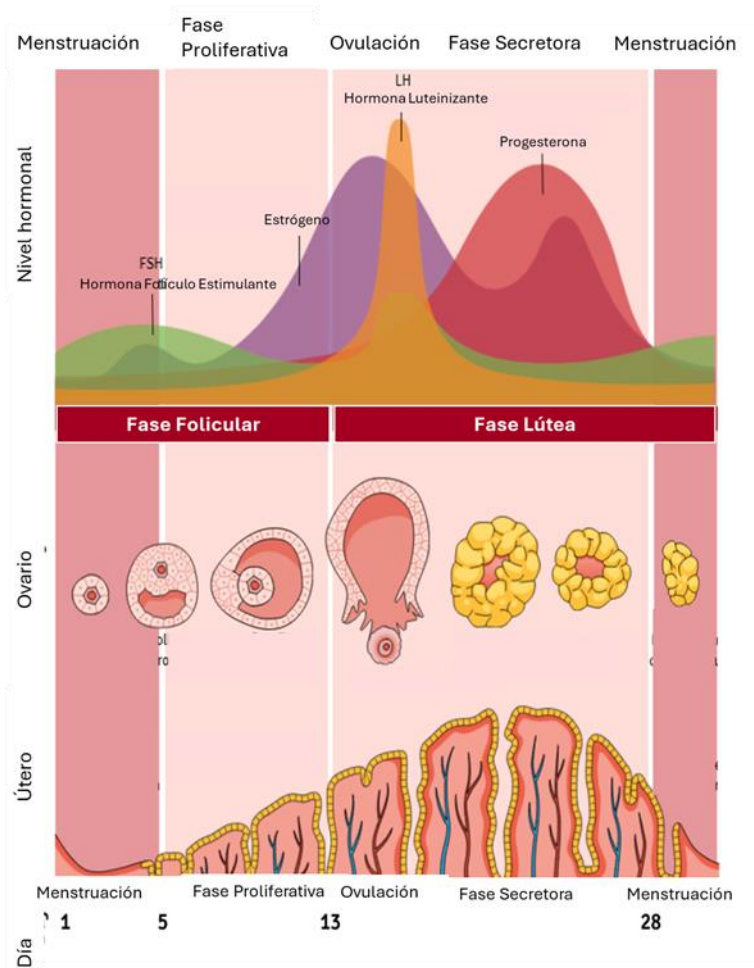
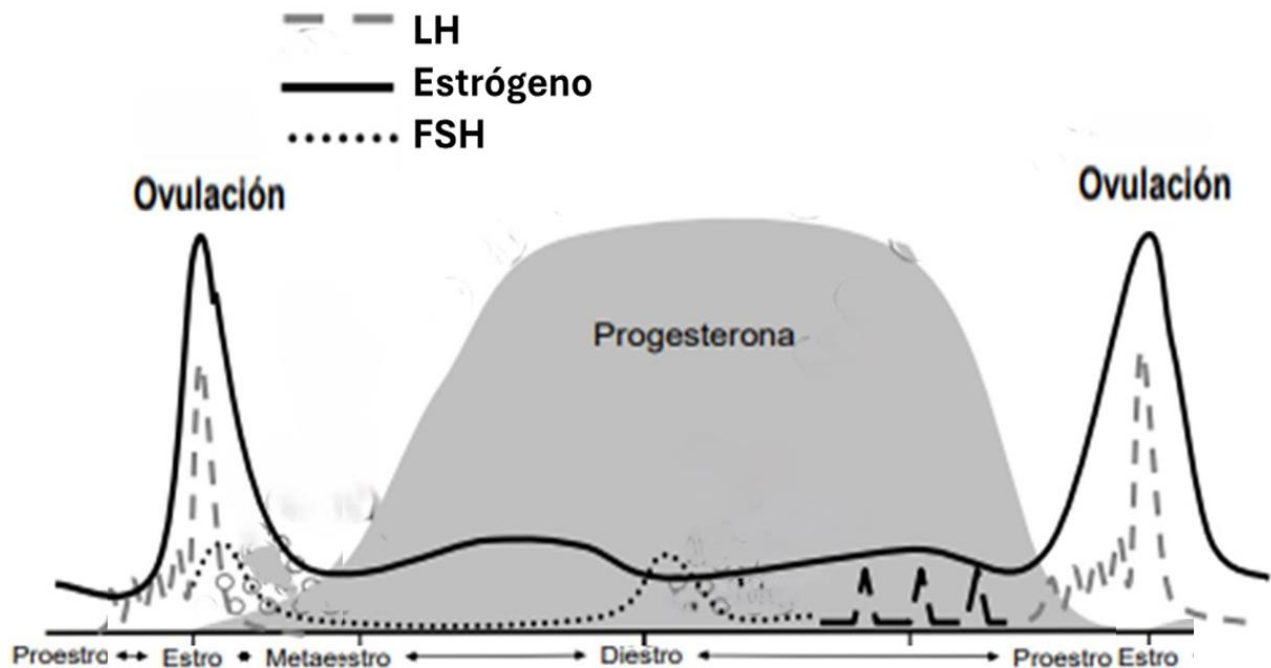


Ilustración 8 Representación de los cambios en el útero y el ovario por las fluctuaciones de las concentraciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual. Se presenta en verde la hormona foliculoestimulante encargada de preparar los óvulos para la ovulación e indicar a los ovarios que produzcan estrógeno. En naranja la hormona luteinizante a cargo de la liberación del óvulo y la preparación el útero para la implantación. La progesterona representada por el color rojo encargada del engrosamiento del endometrio y su eliminación. Señalada en morado está el estrógeno que también promueve el crecimiento del endometrio; nótese un aumento al final de la menstruación y a la mitad de la fase lútea, no comparado con su mayor concentración durante la ovulación (Modificada de Solares, 2019).

Las principales diferencias entre el ciclo estral y menstrual es que en el ciclo estral la receptividad sexual se limita al estro, mientras que en el ciclo menstrual puede ser durante cualquier etapa y el ciclo menstrual tiene metrorragia también llamada menstruación cuando descienden los niveles de estrógeno y progesterona (Rippe, 2009) y se desprende el endometrio del útero ocasionando un sangrado.



1

Ilustración 9 Fluctuaciones hormonales del ciclo estral. Se presenta un ciclo hormonal completo. Las etapas correspondientes al ciclo estral se asocian de acuerdo con la concentración de hormonas. (Modificada de Rippe et al., 2009). El SNS está relacionado con la fase lútea del ciclo menstrual, durante esta fase aumentan los niveles de estradiol y progesterona; ambas hormonas influyen en la variación del sistema cardiovascular (Agarwal et al., 2015).

El SNP tiene mayor relación con la fase folicular del ciclo y representa actividad vagal. Durante esta fase se presenta la mayor cantidad de FHS y LH, además que hay un descenso en los niveles de progesterona (Brar, 2015).

El SNP, como hemos dicho es responsable de la metabolización y acumulación de energía, lo que lo relaciona ampliamente con la obesidad. Este exceso de grasa en el organismo no es común en animales de tal manera que para estudiar este fenómeno es necesario reproducir la obesidad en un modelo animal. El modelo “Zucker Diabetic Fatty” es ideal para resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico u obesidad (Charles River Laboratories, 2024).

Modelo animal con predisposición a la obesidad

Las ratas Zucker Diabetic Fatty (ZDF) son el modelo animal mejor conocido de obesidad genética, porque tienen una mutación en el gen de leptina. Debido a esta mutación, presentan resistencia a la leptina, lo que conduce a una hiperfagia y, por lo tanto, a la obesidad. Además, presentan alteraciones semejantes al síndrome metabólico humano (Aleixandre & Miguel, 2008), por lo tanto, son seleccionadas para fungir como modelos representativos de obesidad y grupo experimental, evaluando los efectos de la obesidad.

Las ratas Wistar (W), ampliamente empleadas en la investigación biomédica, comparten un origen genético con las Zucker Fatty, dado que estas últimas derivan de una mutación de la cepa Wistar (IKEDA et al., 1981), lo que las convierte en un grupo control adecuado.

Por su parte, la cepa Long Evans (LE) es utilizada para ser grupo testigo porque esta cepa se utilizó para la reproducción de la cepa Zucker Diabetic Fatty (Yagihashi, 2023).

La mayoría de estas investigaciones se han centrado en machos, mientras que los estudios realizados en hembras han sido llevados a cabo por diferentes equipos de investigación, lo que dificulta la comparación directa. Por ello es importante considerar el ciclo estral de las hembras, ya que las concentraciones hormonales varían significativamente entre fases y pueden influir en los resultados fisiológicos y metabólicos observados.

Las fases del ciclo estral en ratas (proestro, estro, metaestro y diestro) se caracterizan por variaciones cíclicas en las concentraciones relativas de hormonas sexuales clave —estradiol, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y progesterona—, así como por cambios en la citología vaginal y en la duración específica de cada etapa. Durante el estro, la concentración de estradiol es relativamente baja (~5 pg/ml), pero comienza a aumentar progresivamente, alcanzando su pico máximo (~45 pg/ml) a mitad del proestro. Posteriormente, desciende de nuevo hasta los niveles basales observados en el estro. La LH se mantiene estable a lo largo del ciclo (~0.5 ng/ml), con la excepción de un aumento brusco a mitad del proestro, cuando alcanza aproximadamente 35 ng/ml. La FSH muestra un patrón similar, aunque con diferentes magnitudes: experimenta un aumento hasta cerca de 500 ng/ml en el proestro, disminuye ligeramente hacia el final de esta fase, se recupera al inicio del estro y luego desciende nuevamente hasta alcanzar niveles de alrededor de 100 ng/ml hacia el final del estro. La progesterona, por su parte, inicia con niveles aproximados de 5 ng/ml, incrementándose progresivamente hasta alcanzar su valor máximo (~60 ng/ml)

durante el proestro. Luego, desciende rápidamente en el estro, se mantiene en niveles bajos durante el metaestro y vuelve a aumentar hasta el diestro (~20 ng/ml), donde finalmente cae otra vez a niveles basales (~5 ng/ml) (Fernández Romero et al., 2022; Marco J. et al., 1978; Pérez Sánchez et al., 2015; Smith et al., 1975). (Véase tabla 1).

Concentración hormonal						
Etapa	Estradiol	LH	FSH	Progesterona	Citología	Duración (horas)
Estro	↓↓↓	↓↓↓	↑↓↓	↓↓↓	células epiteliales	24-48
Metaestro	↑	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	células epiteliales escamosas	6-8
Diestro	↑↑	↓↓↓	↑↓↓	↓↓	células epiteliales escamosas y pocos leucocitos	48-72
Proestro	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	Abundantes leucocitos y células epiteliales	14

Tabla 1. Fases del ciclo estral de la rata y su relación con los niveles hormonales característicos

Es importante considerar que las concentraciones hormonales varían según la cepa de rata. En particular, la cepa Zucker Fatty se caracteriza por presentar bajas concentraciones de testosterona, ciclos reproductivos irregulares en las hembras y un alto contenido de tejido adiposo, especialmente reportado en los machos. Dado que existe una mayor cantidad de datos disponibles sobre machos en comparación con hembras

Las ratas Zucker Diabetic Fatty (ZDF) presentan una frecuencia cardíaca en reposo promedio menor (312.1 ± 5.1 lpm) en comparación con las ratas Long Evans (349.8 ± 8.8 lpm), mientras que las ratas Wistar muestran un rango amplio (300-500 lpm). En cuanto a las concentraciones hormonales, las ratas ZDF exhiben niveles significativamente reducidos de testosterona y FSH en comparación con Wistar y Long Evans, mientras que sus niveles de estradiol y progesterona son elevados. Las concentraciones de LH se mantienen similares entre las tres cepas.

El tejido adiposo de las ratas ZDF presentan un peso significativamente mayor, acorde con su fenotipo obeso, en contraste con Wistar y Long Evans las cuales mantienen ciclos estrales regulares de 4 a 5 días, las ratas ZDF muestran ciclos estrales irregulares, indicando alteraciones en su función reproductiva. (Véase tabla 2).

	Wistar	ZDF (Zucker Fatty)	Long Evans
Frecuencia Cardíaca en reposo (lpm)	300-500	312.1 ± 5.1	349.8 ± 8.8
Concentración hormonal de Testosterona (pg/ml)	46 ± 8	14.0 ± 1.4	30.9 ± 5.2
Concentración hormonal de Estradiol (pg/ml)	40 a 50	59.3 ± 12.7	52.2 ± 4.4
Concentración hormonal de LH (pg/ml)	50	46.1 ± 8.6	50 ± 6
Concentración hormonal de FSH (pg/ml)	136 ± 70	66.3 ± 3.4	50 ± 5
Concentración hormonal de Progesterona (pg/ml)	18 ± 5	51 ± 16	15.7 ± 0.7
Tejido adiposo (pardo) (g)	3.6 ± 0.2	9.5 ± 0.7	2 ± 0.2
Ciclo estral (días)	4-5	Ciclos estrales irregulares	Entre 4 y 5 días

Tabla 2 Características de las cepas de rata Wistar, Zucker Fatty y Long Evans. Nótese una concentración baja de testosterona en la cepa Zucker Fatty además de una concentración de estradiol superior al resto. La cepa wistar presenta un alto contenido de FSH. Las diferencias en los datos se deben a que algunos datos se refieren a ratas macho y también a las diferencias en los procedimientos, así como lugares de trabajo. Los resultados resaltados en azul fueron reportados en ratas macho lean y obeso (ZDF). Información recuperada de Puga y Colmenares León (2019), Smith et al., (1975), Martínez Pérez (2022), Castellanos-Jankiewicz et al., (2015), Alonso J. (2019). “Efecto de la diabetes mellitus tipo 2 sobre las propiedades eléctricas del corazón”. [Tesis de maestría Benemérita Universidad Autónoma de Puebla] <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/6211402a-70d7-4e81-ac0e-ee4c0a9bb720/content>

Planteamiento del problema

La obesidad es una enfermedad en constante aumento tanto en México como en el resto del mundo, afectando de manera significativa a la población femenina. Este fenómeno representa un grave problema de salud pública, ya que está asociado con complicaciones cardiovasculares, que son la principal causa de muerte a nivel mundial (PAHO, 2023).

En las mujeres, el ciclo hormonal y la síntesis de estrógenos desempeñan un papel cardioprotector al contribuir al buen funcionamiento del sistema cardiovascular (Yu et al., 2024). Sin embargo, la obesidad puede alterar estos efectos protectores debido a los cambios fisiológicos que genera, como hiperglicemia, hipertensión y la acumulación de tejido adiposo ectópico. Estas alteraciones están vinculadas con un desequilibrio en el sistema nervioso autónomo, el cual regula tanto la actividad eléctrica del corazón como las fluctuaciones hormonales (Arroyo-Carmona et al., 2024; Zambotti et al., 2013).

Dado que el sistema nervioso autónomo desempeña un papel central en la regulación cardiovascular y hormonal, las alteraciones producidas por la obesidad podrían influir en la variabilidad del ritmo cardíaco en diferentes fases del ciclo hormonal. Este estudio se enfoca en investigar si la obesidad afecta la VFC en ratas hembra de las cepas Zucker Diabetic Fatty, Wistar y Long Evans.

Justificación

La obesidad es un factor de riesgo conocido para una variedad de enfermedades cardiovasculares, las cuales son la principal causa de muerte a nivel mundial (PAHO, 2023). Gran parte de la investigación existente sobre los efectos de la obesidad se ha centrado en poblaciones masculinas, hay menos estudios que analicen la forma en que la obesidad afecta específicamente a las mujeres, particularmente en relación con la salud cardiovascular. Mediante el uso de biomarcadores como la VFC podemos medir las alteraciones relacionadas al corazón y su interacción con el SNA. Su alteración puede predisponer a las personas a un mayor riesgo de arritmias y otros trastornos cardíacos (Arroyo-Carmona et al., 2024).

Aunque comúnmente se considera que las mujeres están protegidas por los efectos cardioprotectores del ciclo menstrual (Acuña et al., 2019), este efecto puede verse afectado por la obesidad, lo que disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Este estudio busca analizar cómo la obesidad afecta la VFC en ratas hembra, proporcionando información valiosa sobre los efectos específicos de la obesidad en este modelo animal y en algún futuro utilizar estos resultados como base para estudios en humanos.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de la obesidad sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca en ratas hembra, evaluada mediante el análisis de intervalos entre ondas R del electrocardiograma?

Hipótesis

La obesidad disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca en ratas hembra, evaluada mediante el análisis los intervalos entre las ondas R del electrocardiograma (ECG), debido a alteraciones en la regulación del sistema nervioso autónomo.

Objetivo general

Determinar el efecto de la obesidad en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de ratas hembra.

Objetivos específicos

1. Comparar parámetros zoométricos en ratas hembra para determinar la presencia de obesidad en los sujetos experimentales (n=4 en cada grupo).
2. Analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante el diagrama de Poincaré para identificar diferencias en los patrones de dispersión entre ratas hembra obesas y no obesas.
3. Evaluar el efecto de la obesidad sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca utilizando métodos de análisis de sistemas no lineales, para cuantificar los cambios en la VFC y analizar su relación con la obesidad.
4. Comparar la variabilidad de la frecuencia cardíaca entre ratas hembra macho, con el objetivo de explorar las posibles diferencias sexuales, dada la escasez de información sobre hembras.

Material y métodos

Características de los modelos animales

Para este trabajo se utilizaron tres cepas de ratas hembra (n=4) adultas jóvenes de 10 semanas: Wistar (W), Long Evans (LE) y Zucker Diabetic Fatty (ZDF).

La cepa Zucker Fatty fue seleccionada para este estudio por su predisposición genética a padecer obesidad.

La cepa Zucker Fatty se deriva de la cepa Wistar usamos este modelo por su relación genética, así como la cepa Long Evans que se usa para la reproducción y conservación de la cepa Zucker Diabetic Fatty.

A los grupos Long Evans y Wistar se les dio libre acceso a alimento LabDiet® 5001 y agua potable, mientras que la cepa Zucker Fatty tuvo LabDiet® 5008 y agua con sacarosa al 20%. Los animales estuvieron en un ciclo luz-oscuridad de 12:12 horas. Estas condiciones se mantuvieron desde su destete hasta el sacrificio.

Evaluación de los parámetros metabólicos

Los parámetros metabólicos se midieron en la etapa de vida de adulto joven en cada rata el día del sacrificio. Esta etapa de vida comprende entre las 8 y 11 semanas (Acosta, 2016).

La medición de la cintura se obtuvo con una cinta métrica que se colocaba en posición transversal en la parte ventral del tronco, la longitud se midió desde la punta de la nariz hasta la base de la cola.

Con los parámetros anteriores, calculamos el IMC que, al ajustarlo para que los valores se asemejen a los propuestos por la OMS para evaluar enfermedades, queda la fórmula:

$$\frac{\text{peso (kg)}}{\text{longitud}^3(\text{m})}$$

Los parámetros metabólicos de triglicéridos y colesterol se midieron por medio del aparato Accutrend Plus® (ROCHE). La toma sanguínea para esta prueba se realizó haciendo una punción en la punta de la cola de cada rata, aplicando ligera presión ascendente desde la base de la cola para facilitar la recolección de sangre en la tira reactiva.

Determinación del ciclo estral

Se determino el ciclo estral de cada cepa para que los diferentes estados hormonales no fueran un factor que afectara los procedimientos. Para ello se siguió el siguiente protocolo en la toma de muestra del epitelio vaginal:

La obtención de la muestra fue de (9:00 am – 10:00 am) todos los días durante un periodo de tres meses a partir de que las ratas entraron en la etapa de la adultez-joven (3 meses de edad).

La obtención del frotis vaginal se llevó a cabo mediante un asa bacteriológica esterilizada al fuego y temperada con agua destilada para no hacer daño al sujeto. La muestra obtenida del conducto vaginal se extendió sobre un portaobjetos y se dejó secar a temperatura ambiente.

Los portaobjetos se etiquetaron con el grupo de rata, su respectivo número de identificación, la fecha y hora de la toma de muestra.

Una vez seca la muestra se realiza una tinción hematoxilina-eosina. Tiñendo con hematoxilina (10-15 minutos).

La hematoxilina es un colorante básico, lo que provoca que tenga afinidad por los ácidos nucleicos que posee el leucocito, tiene una tonalidad morada con la que tiñe células compatibles (Montalvo, 2010). Se enjuagó con suficiente agua destilada, sin dejarla caer sobre la muestra, después agregando eosina (10 segundos).

La eosina es un colorante ácido cuya afinidad es hacia las moléculas básicas, tiñe en tonos rosados y tiñe a las células epiteliales porque se une a las proteínas y otros componentes básicos del citoplasma y la matriz extracelular (Montalvo, 2010). Cuando se añade la eosina se debe volver a quitar el exceso de tinte con agua destilada y finalmente se dejó secar al ambiente.

La visualización al microscopio se usó para determinar el estado estral basándonos en la cantidad de células epiteliales y leucocitos (Montalvo, 2010).

Dependiendo de la cantidad de leucocitos, de la morfología y cantidad de las células epiteliales se puede determinar el estado estral de la rata.

- Estro: Se caracteriza porque sus células epiteliales son escamosas y tiene escaso número de células leucocitarias.
- Metaestro: El número de leucocitos aumenta y las células epiteliales carecen de núcleo. También llamado diestro I (Smith et al., 1975)

- Diestro: Las células epiteliales son nucleadas escamosas y es el estado hormonal con mayor cantidad de células leucocitarias. O diestro II (Smith et al., 1975)
- Proestro: Gran cantidad de células epiteliales con núcleo y carece de leucocitos.

Registro del electrocardiograma

El registro de su actividad eléctrica se realizó a las 10 semanas de vida del roedor. Los sujetos fueron anestesiados con ketamina/xilacina 2:1 intramuscular. La dosis fue de 40 a 90 mg.

Para hacer el registro se tomó un ECG de superficie convencional (López-Ramírez, 2011).

Se colocaron a los roedores en posición supina y se colocaron electrodos subcutáneos en la configuración de derivación I (Albarado-Ibañez et al., 2019). Después de colocar los electrodos se registró la señal eléctrica del corazón un mínimo de 10 minutos.

Se realizaron los ECG a cada rata (véase ejemplo en la ilustración 4) analizados con el programa Clampfit®, con el fin construir un gráfico de Poincaré y determinar VFC.

Curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal

La curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (CTGi) se llevó a cabo con un ayuno mínimo de 4 horas.

Se inició con una toma de sangre, donde se registró la concentración de glucosa en sangre en el tiempo 0 o basal, posteriormente se administró una solución glucosada (2mg/kg de peso) intramuscular para evaluar el metabolismo de la glucosa sanguínea a lo largo de 120 minutos.

La medición de glucosa sanguínea se realizó cada 30 minutos, salvo la primera toma que se realizó a los 15 minutos posteriores a la administración de la solución.

La toma de la concentración sanguínea se hizo por medio del aparato Accucheck® (ROCHE) haciendo una punción en la punta de la cola con una lanceta y presionando ligeramente de la base hasta la punta para obtener una cantidad suficiente de sangre en la tira reactiva.

Análisis del diagrama de Poincaré

La señal eléctrica registrada con el ECG fue exportada al programa Clampfit®. Para el análisis se seleccionaron 100 mediciones al azar, donde evaluamos el intervalo RR y esta información fue exportada al software Origin Pro-versión 8.0 ®.

En el programa Origin Pro® la información se acomodó de tal forma que el segmento RR, denominado RR_i corresponde al eje de las “X” y para el eje “Y” se ocupa el segmento RR_{i+1},

considerado el valor siguiente a RRi. De tal forma que, si el primer valor medido fuese, por ejemplo, 300, el siguiente 301 y el tercero 302 la tabla para generar el diagrama quedaría de la siguiente forma:

RRi	RRi+1
300	301
301	302
302	...

Tabla 3 Ejemplo de construcción de tabla para la realización de un diagrama de Poincaré

Al graficar estos datos forman una gráfica de dispersión de Poincaré. Agregamos una línea identidad, para que sirviera al medir la acción del sistema nervioso simpático sobre el corazón o SD2; y una línea perpendicular a la línea identidad, que pasa por los puntos RRm, RRm (valor medio de la línea identidad), que sirve como marcador para la medición de las interacciones del sistema nervioso parasimpático sobre el corazón o SD1.

Para analizar los puntos generados al tabular, se midió la distancia que el punto tenía con respecto a la línea identidad (véase fórmula 1) para obtener el valor SD1; al usar la formula dos, midiendo la distancia del punto a la recta perpendicular se calculó SD2. (véase fórmula 2).

Los datos reportados corresponden a la desviación estándar de los respectivos valores, ya que si se quisiera usar el valor absoluto los valores sobre la línea serían positivos y debajo de esta línea negativos, y al sumarse la resultante se aproximaría a cero que no es un valor representativo de la acción del sistema nervioso autónomo sobre la VFC.

Por su parte el índice SD1/SD2 se obtiene dividiendo los datos de SD1 sobre SD2.

Este experimento considera a la variable SD2 representativa de la acción del SNS, la variable SD1 como las interacciones de SNP y el nervio vago. El índice SD1/SD2 es la interacción del sistema nervioso autónomo (SNA).

$$\sqrt{\left(\frac{RRi - RRi+1}{2}\right)^2} \quad (1)$$

$$\sqrt{2\left(\frac{2\bar{R}Ri - RRi - RRi+1}{2}\right)^2} \quad (2)$$

Donde:

RR_i = Intervalo RR

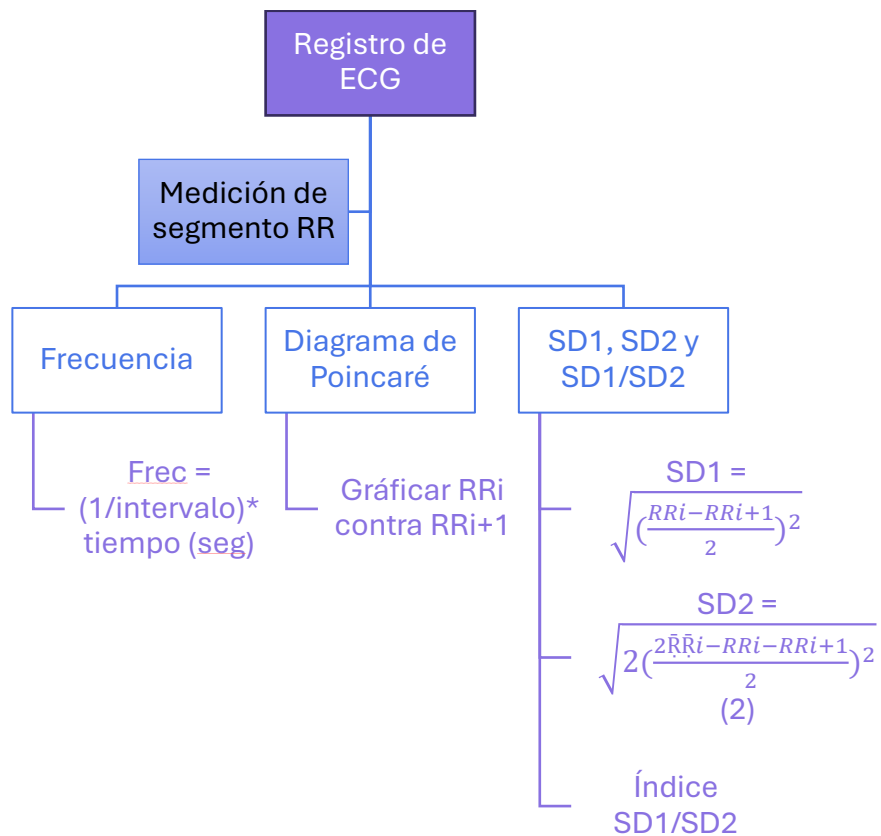
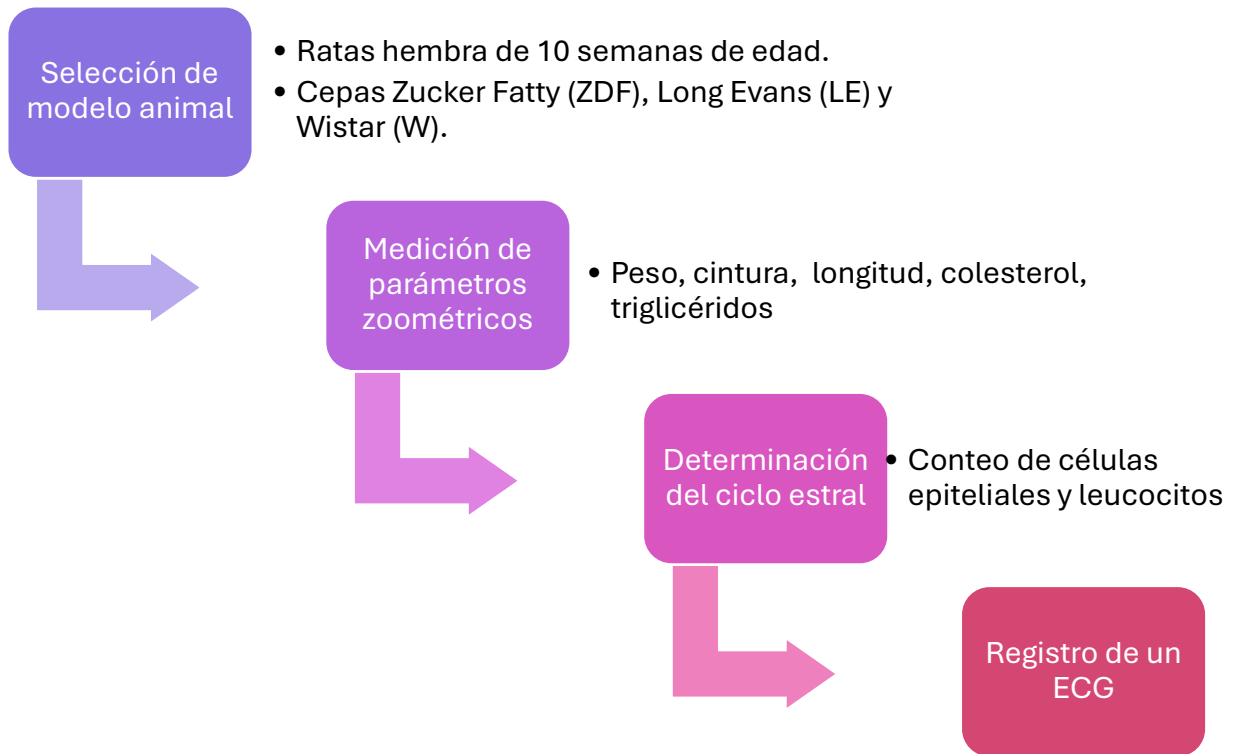
RR_{i+1} = Siguiente intervalo de RR

\bar{RR}_i = Valor promedio del intervalo RR

Para calcular el valor de la frecuencia cardíaca aplicamos:

$$\text{Frecuencia} = \frac{1}{\text{Intervalo}} * \text{tiempo de los eventos} \quad (3)$$

Diagrama de trabajo



Resultados

Parámetros zoométricos

Las tres cepas coinciden en longitud de 20cm; variando en un rango dos centímetros, respecto a parámetros previamente reportados (Charles River Laboratories, 2024).

En la tabla tres comparamos el peso de las diferentes cepas donde las ratas Zucker Fatty mantienen un peso de 371g que al equiparar con el grupo Wistar, de 218g, incrementa en 170%.

Se calculó la relación peso/longitud y al relacionarla con la rata Long Evans, cepa con la relación en criterio de salud, sugerido por la OMS, la cepa Zucker Fatty duplica el resultado. Por lo tanto, siguiendo los criterios establecidos por la OMS la cepa Zucker Fatty presenta obesidad grado III lo que la clasifica con obesidad mórbida.

Parámetros zoométricos de hembras	Wistar (n=4)	Long Evans (n=4)	Zucker Fatty (n=4)
Peso (g)	218 ± 13	239 ± 9	371 ± 17 ** +
Cintura (cm)	17 ± 0.6	16 ± 0.3	25 ± 0.4** ++
Longitud (cm)	20 ± 0.5	22 ± 0.4	20 ± 0.4
Colesterol (mg/dl)	141 ± 8	130 ± 0.01*	162 ± 2** ++
Triglicéridos (mg/dl)	118 ± 2.5	86 ± 4	236 ± 75* ++
IMC	27.25	22.44	46.37*

Tabla 4 Promedio de las diferentes cepas respecto a sus parámetros metabólicos. T- Student * p<0.05 Wistar; T-Student + p<0.05 Long Evans. ± EE.

Los parámetros metabólicos muestran una diferencia significativa en los valores de obesidad entre las ratas de la cepa Zucker Fatty y el grupo control, según lo indicado por una prueba t de muestras independientes ($t(6) = 3.18, p < 0.05$), lo que sugiere que la cepa Zucker Fatty presenta una mayor obesidad en comparación con el grupo control.

El nivel de colesterol y triglicéridos de las tres cepas de rata presentan diferencias significativas; la cepa Wistar tuvo colesterol: 141 mg/dl; triglicéridos: 118 mg/dl, la cepa Long Evans tuvo colesterol: 130 mg/dl, triglicéridos: 86 mg/dl y la cepa Zucker Fatty que

obtuvo los valores significativamente más altos de colesterol: 162 mg/dl y triglicéridos: 236 mg/dl.

Identificación del estado hormonal

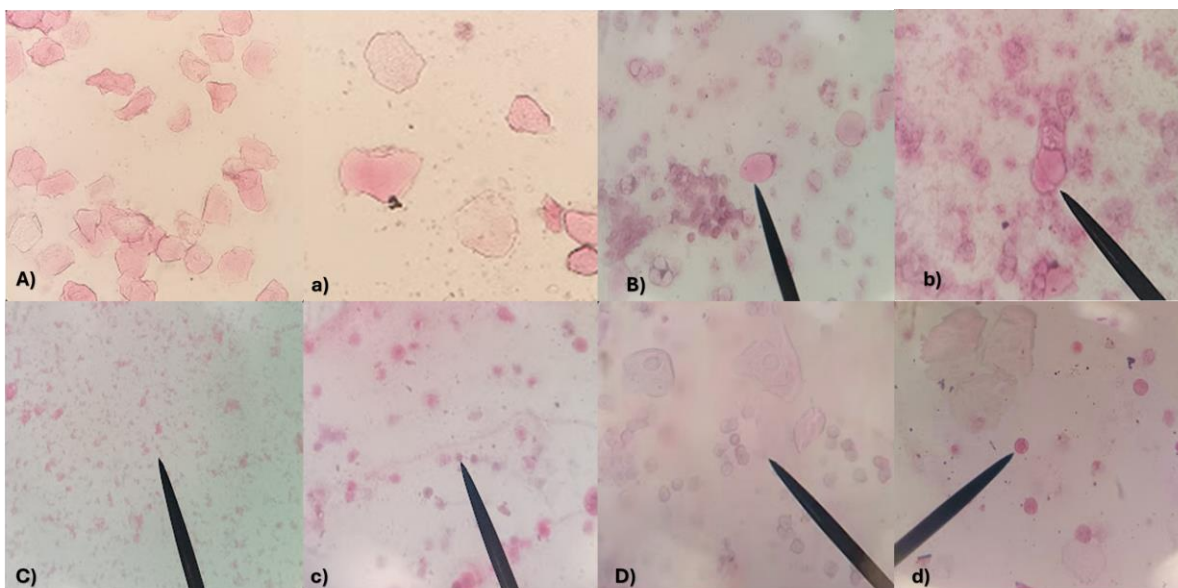


Ilustración 10 Identificación celular correspondientes a frotis vaginales teñidos con hematoxilina y eosina de rata, representativos de las fases del ciclo estral. A: estro (20x), a: estro (40x) B: metaestro (20x), b:metaestro (40x) C: diestro (20x), c: diestro (40x) D: proestro (20x), d: proestro (40x). En A, se observan células epiteliales cornificadas anucleadas, de gran tamaño, contornos irregulares y citoplasma teñido, indicativas de la fase de estro. En B, correspondiente a metaestro, se identifica una mezcla de leucocitos abundantes y células epiteliales nucleadas, reflejando la transición posterior a la ovulación. En C, característico de la fase de diestro, predominan los leucocitos, con escasa o nula presencia de células epiteliales. En D, correspondiente a proestro, se observa células epiteliales nucleadas, con citoplasma ligeramente teñido y núcleos definidos, la cantidad de leucocitos presentes disminuye considerablemente.

La determinación del ciclo estral se hizo con el fin de conocer del ciclo ovárico en la que se encontraba cada rata para que las diferentes concentraciones hormonales no supusieran un factor que modificara los ECG, por lo tanto, las tomas de la actividad eléctrica cardíaca se efectuaron en el mismo estado estral para todos los sujetos.

Curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal

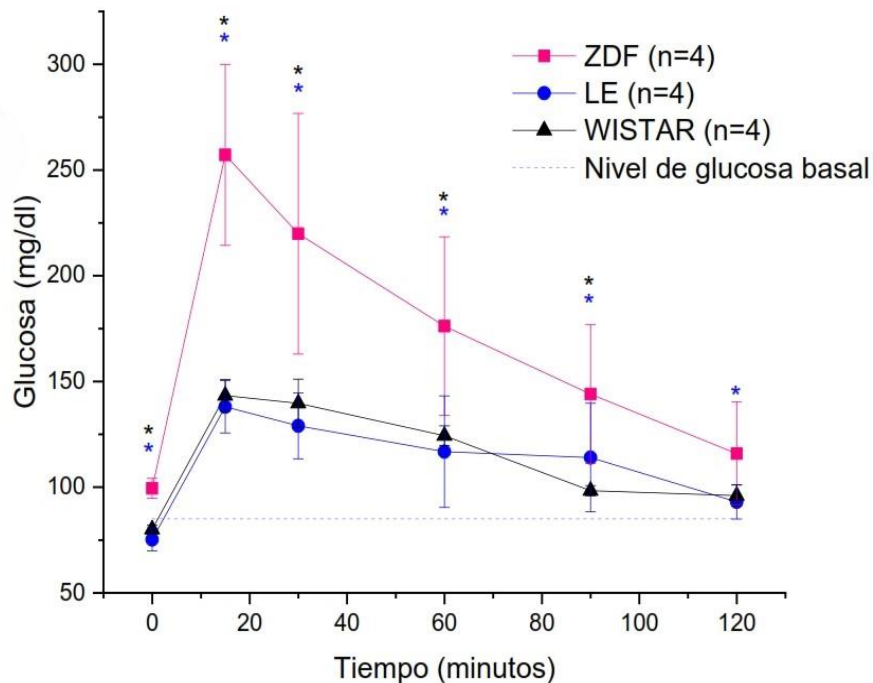
Al realizar la curva de glucosa la medición de su concentración sanguínea nos dio los siguientes datos, que nos permitieron construir la gráfica 1:

	Concentración de glucosa en sangre (mg/dl)		
Tiempo (min)	Zucker Fatty (ZDF)	Long Evans (LE)	Wistar (W)
0	99.4	75.3	80.0
15	257.1	138.0	143.3
30	219.9	129.0	139.7
60	176.1	116.8	124.3
90	144.0	114.0	98.3
120	115.9	93.0	96.0

Tabla 5. Resultados prueba de tolerancia a la glucosa. Toma de glucosa sanguínea, para la elaboración de curva de glucosa.

Las ratas de la cepa Zucker Fatty elevan su concentración de glucosa sanguínea 260% entre la administración y los primeros 15 minutos, a diferencia de las cepas Wistar y Long Evans que presentan el 98% de aumento en la glucosa durante el mismo intervalo de tiempo.

La mayor concentración de glucosa sanguínea se observa en el minuto 15 en todas las cepas de rata. Si compara esta medición la concentración de glucosa en el minuto 120, el descenso porcentual es de 55% cepa Zucker Fatty, 33.1% Long Evans y 32.7% Wistar.



Gráfica 1 Curva de tolerancia a la glucosa en tres cepas de ratas hembra. La línea rosa correspondiente a la cepa Zucker Fatty presenta una glucosa basal superior, comparada con las otras cepas, este incremento significativo se mantiene durante toda la curva siempre teniendo una mayor concentración de glucosa en sangre. El pico máximo en la concentración de glucosa se localiza a los 15 minutos en cada cepa, sin embargo, las cepas Long Evans y Wistar no descienden su concentración tan rápido como lo hace la cepa Zucker Fatty. Ninguna de las cepas regresa a su nivel basal transcurridos dos horas.

En la CTGi suponemos una línea recta entre las mediciones de la concentración de glucosa sanguínea del minuto 0 al 15, para hacer una comparación entre las pendientes de cada rata transcurrido el mismo tiempo.

La cepa Zucker Fatty tiene una pendiente de $10.5 \text{ mg}/(\text{dl} \cdot \text{min})$ transcurridos los primeros 15 minutos, mientras que las cepas Long Evans y Wistar tienen una pendiente de $4.2 \text{ mg}/(\text{dl} \cdot \text{min})$ en el mismo intervalo de tiempo.

La diferencia entre las pendientes muestra que la cepa Zucker Fatty absorbe tres veces más glucosa por vía intraperitoneal que las cepas Long Evans y Wistar.

Por otra parte, las cepas Long Evans y Wistar tienen un comportamiento similar en el metabolismo de glucosa, la diferencia radica en las últimas dos tomas donde la cepa Long Evans tarda más en metabolizar la glucosa porque entre los minutos 60 y 90 el descenso es mínimo; mientras que la cepa wistar presenta este comportamiento entre los minutos 90-120.

Comparando las tres cepas, la Zucker Fatty muestra un aumento más rápido en los niveles de glucosa en sangre y tarda más tiempo en normalizarlos. En contraste, la cepa Long Evans eleva su glucosa de manera más lenta y la elimina con mayor rapidez.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

	Wistar (Hembra) n=4		Long Evans (Hembra) n=4		Zucker Fatty (Hembra) n=4		Long Evans (Macho)	Zucker Fatty (Macho)
	Estro	DI	Estro	DI	Estro	DI		
Frecuencia (lpm)	223 ± 29	235 ± 22	259 ± 17*	270 ± 20*	268 ± 7*‡	NA	349.8 ± 8.8	312.1 ± 5.1
SD1	6.9 ± 2.8	1.6 ± 0.44	2.6 ± 0.7*	1.8 ± 0.52*	1.2 ± 0.3*‡	NA	0.51	0.56
SD2	7.6 ± 2.7	1.8 ± 0.64	5.0 ± 1.8*	2.0 ± 0.5*	1.5 ± 0.2*‡	NA	3.95	3.13*
SD1/SD2	0.8 ± 0.1	0.94 ± 0.09	0.6 ± 0.09*	0.9 ± 0.13*	0.8 ± 0.08 ‡	NA	0.13	0.2
Promedio ± EE; NA: No aplica								
T- Student * p<0.05 Wistar; T- Student p<0.05 ‡ Long Evans; T- Student * p<0.05 estro;							(Alonso Romero, 2019)	

Tabla 6 Promedio de la frecuencia cardíaca, SD1, SD2 y SD1/SD2 de las tres cepas de rata comparando el estado estral. La tabla destaca la comparación con machos de la misma cepa en datos reportados. Se hace énfasis en la anormalidad ovulatoria de la cepa Zucker Fatty hembras.

La Tabla 6 pone en comparación los estados estrales de cada una de las cepas, haciendo un promedio de su frecuencia cardíaca en los estados de estro y diestro uno.

La diferencia entre la frecuencia se torna significativa cuando comparamos el valor de las ratas Zucker Fatty, 268 lpm, contra el estro de las cepas Wistar, 223 lpm, y las Long Evans, 259 lpm.

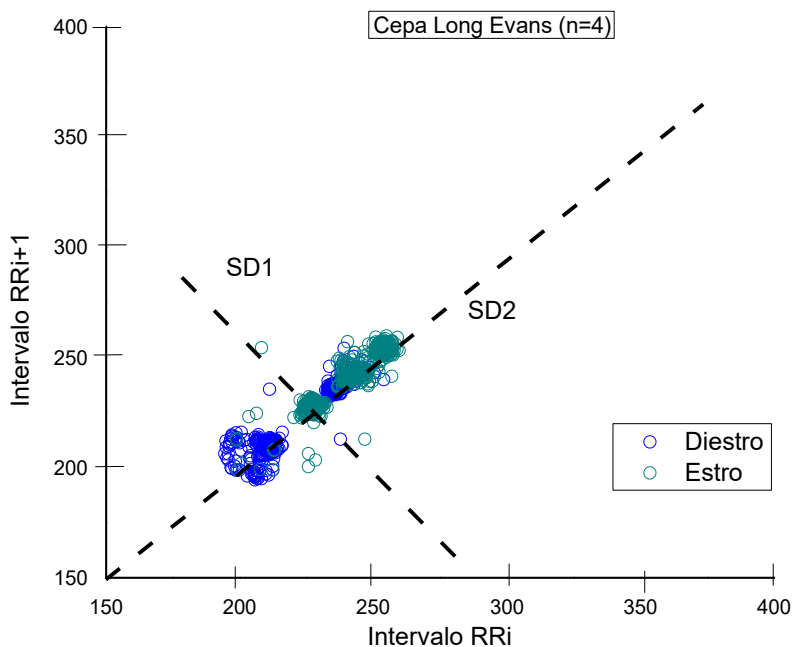
En el parámetro SD1 la diferencia vuelve a ser significativa en la cepa Zucker Fatty con un valor de 1.2, en comparación de la Long Evans: 2.6 o la cepa Wistar: 6.9; condición que se repite para el parámetro SD2, en este la cepa Zucker Fatty tiene 1.5, Long Evans: 5.0 y la cepa Wistar: 7.6.

Sin embargo, este no es el caso del índice SD1/SD2 donde la cepa Zucker Fatty solo tiene diferencia significativa con la cepa Long Evans, 0.6, ya que la diferencia con la cepa Wistar radica en el error estándar (0.8 ± 0.1 cepa Wistar y 0.8 ± 0.08 cepa Zucker Fatty).

La cepa Zucker Fatty presenta un prolongado estado de estro, provocando que carezca de un ciclo estral habitual y por lo tanto no fue posible obtener diestro I; no obstante, al comparar el estro de las cepas Wistar y Zucker Fatty, se indica un aumento considerable en su frecuencia cardíaca, lo que se sugiere como una variación considerable, incluso mayor a la Long Evans; misma cepa que presentó un aumento de frecuencia cardíaca durante el diestro, las respectivas desviaciones estándar muestran una diferencia significativa sobre el estro de la misma cepa. Este aumento en la frecuencia cardíaca no necesariamente se relaciona con su variabilidad.

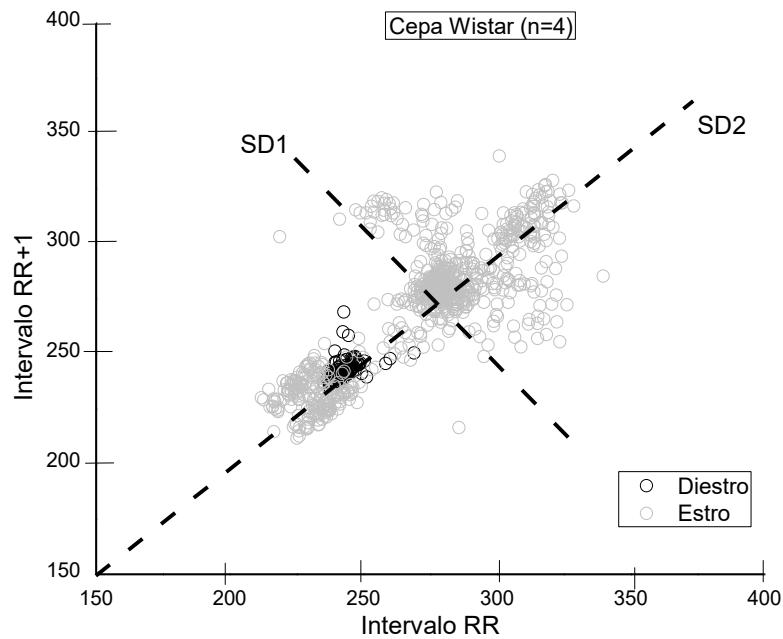
En la tabla 6 los parámetros obtenidos se comparan con una revisión bibliográfica en machos, en esta tabla podemos ver que el índice SD1/SD2 es más cercano a 0 en machos, mientras que en hembras es más cercano a la unidad. Lo que indica que en machos hay un sistema que actúa predominantemente sobre el otro, mientras que en las hembras los dos sistemas interactúan en casi la misma medida.

Gráficos de Poincaré



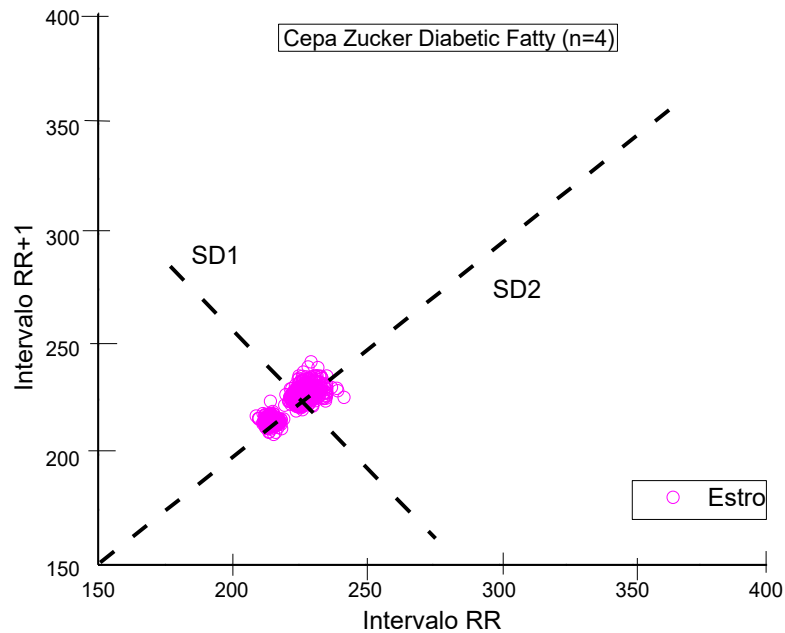
Gráfica 2 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en ratas Long Evans comparando el estado de estro y diestro I del ciclo estral. Se aprecia una clara disminución en la dispersión de los intervalos RR durante el diestro I, lo que indica una menor variabilidad cardíaca en comparación con el estro. Esto resalta la influencia del estado hormonal en la modulación autonómica del corazón.

La fluctuación de los estados estrales en la cepa Long Evans, le permite ampliar su variabilidad de la frecuencia cardíaca. Podemos observar que el estado del diestro inclina la dispersión hacia los 200-250. Mientras que el estro tiene una tendencia al rango 250-275, lo que comparado con el estado estral diestro I indica que la frecuencia cardíaca incrementa en el estro. (véase gráfica 2)



Gráfica 3 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en ratas Wistar comparando el estado de estro y diestro I del ciclo estral. Durante el estado de estro, se observa una mayor dispersión de los intervalos RR, reflejando una elevada variabilidad de la frecuencia cardíaca. Esta respuesta es pronunciada en la cepa con Wistar, superando en variabilidad a las cepas Long Evans y Zucker Fatty. Esta mayor capacidad de variación podría representar una mejor preparación fisiológica ante eventos cardíacos agudos o cambios súbitos.

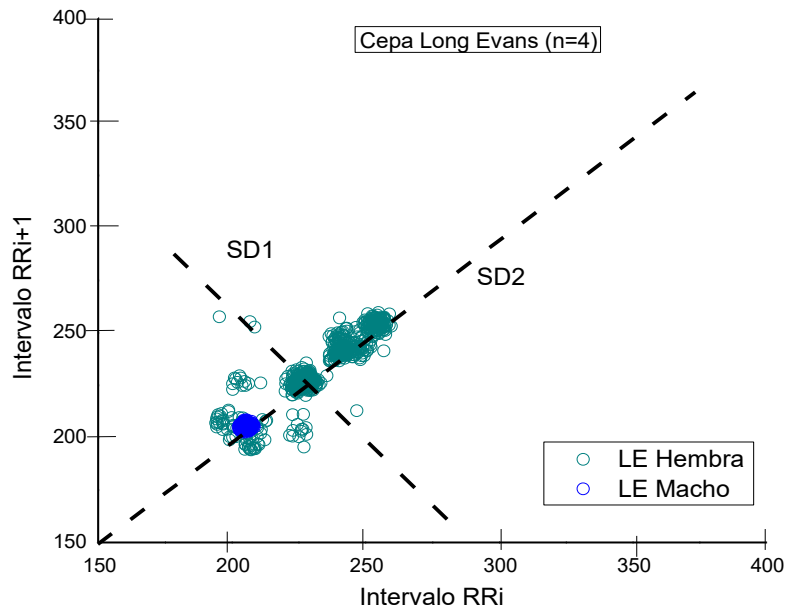
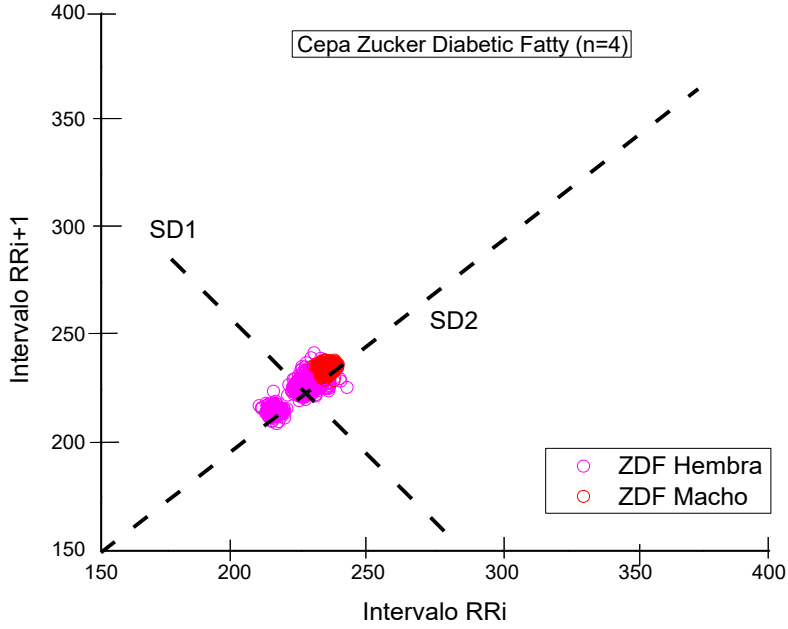
La siguiente representación (véase gráfica 3) nos muestra las distribuciones de frecuencia cardíaca en dos estados del ciclo estral de la cepa Wistar, notamos que en el estro hay una amplia variabilidad de los datos teniendo un rango entre 215 a 340, mientras que en el estado de diestro I hay mayor uniformidad en la concentración de datos teniendo un rango de 230 a 270; lo que confiere una diferencia de al menos 70 unidades entre los sus estados del estrales y representa aumento de la frecuencia cardíaca en el estro.



Gráfica 4 Variabilidad de la frecuencia cardíaca de ratas obesas hembra. En ratas Zucker Fatty se observa una reducción en la dispersión de los intervalos RR, lo cual indica una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca. A diferencia de las hembras con ciclo estral regular, donde las fluctuaciones hormonales promueven una mayor variabilidad, estas ratas obesas no presentan un ciclo estral funcional, lo que podría contribuir al patrón más rígido observado en el gráfico.

La gráfica 4 nos confirma que la obesidad disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca en ratas hembra, nos demuestra que las fluctuaciones hormonales del ciclo estral amplían la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

En un ciclo hormonal regular la concentración de hormonas provoca cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca; no siendo el caso de la cepa Zucker Fatty cuyos valores gráficamente se asemejan más a los diagramas de Poincaré de los machos (véase gráfico 5).



Gráfica 5 Diagrama de Poincaré sobre las diferencias sexuales en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. A la izquierda se representa la variabilidad de la frecuencia cardíaca en hembras, y a la derecha, en machos. Las cepas homólogas comparten la misma gama de color para facilitar la comparación. Se observa que las hembras presentan una mayor dispersión de los intervalos RR, reflejando una mayor variabilidad cardíaca. En contraste, los machos muestran patrones más compactos, lo que indica una baja variabilidad que puede asociarse con un mayor riesgo de eventos cardíacos letales.

Las gráficas 5 son diagramas de Poincaré, ilustran la variabilidad la frecuencia cardíaca en función del sexo. El diagrama 5 izquierdo corresponde a cepa Zucker Fatty y el 5 derecho a la cepa Long Evans. Como se muestra en la gráfica la cepa Zucker Fatty tiene una clara agrupación que sitúa a los valores del grupo entre 200 a 250 siendo la cepa femenina con menor dispersión entre sus datos.

Los machos representan el control negativo por ser un sistema idéntico al modelo experimental con la excepción del parámetro a evaluar en este caso el ciclo hormonal, que, si bien los machos también tienen un ciclo reproductivo, no tiene la misma duración, ni la concentración hormonal que el ciclo femenino (Aguilar Macías et al., 2017), usualmente para el control negativo se usan hembras ovariectomizadas, pero para nosotros fue más fácil el acceso a machos de la misma cepa.

Comparando ambos diagramas se observa que la variabilidad de la frecuencia cardíaca de las hembras es mayor a la de los machos, la tabla tres compara esta información matemáticamente con valores ya reportados.

En ratas macho de la cepa Long Evans el valor de la frecuencia es 349 lpm, la variable SD1 es 0.51, SD2 es 3.95 y la relación SD1/SD2 es de 0.13; mientras que en la cepa Zucker Fatty frecuencia: 312 lpm, SD1: 0.5, SD2: 5.03 y SD1/SD2: 0.2 (Alonso Romero, 2019, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, tesis de maestría) como se ve en la tabla 5, donde reconocemos la interacción del ciclo hormonal con la función cardíaca.

Discusión de resultados

Al examinar las pendientes de descenso en la curva de glucosa, se observa que la cepa Zucker Fatty mantiene niveles más elevados de esta molécula en sangre durante períodos prolongados, en comparación con las cepas Long Evans y Wistar. Este comportamiento sugiere dificultades en el metabolismo de la glucosa, un factor clave en el desarrollo del síndrome metabólico.

El diagnóstico de síndrome metabólico requiere la presencia de glucosa plasmática elevada, hipertensión, triglicéridos elevados, colesterol elevado y obesidad. En la cepa Zucker Fatty se identifican cuatro de estos signos: obesidad, colesterol elevado, triglicéridos elevados y un

manejo ineficiente de la glucosa, como se detalla en la Tabla 5, que resume los parámetros zoométricos de las tres cepas estudiadas.

El síndrome metabólico también está asociado con alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Albarado-Ibañez et al., 2020). Los gráficos de Poincaré muestran que la cepa Zucker Fatty tiene una variabilidad más baja en comparación con las hembras Long Evans y Wistar. Esta reducción limita la capacidad del corazón para adaptarse a estímulos repentinos, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares graves.

La obesidad impacta los mecanismos de regulación de la frecuencia cardíaca al alterar el equilibrio entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La activación crónica del sistema simpático debilita la capacidad del sistema parasimpático para modular adecuadamente la frecuencia cardíaca. Además, la inflamación crónica y el mal manejo de la glucosa, promovidos por la obesidad, contribuyen a esta disminución en la variabilidad cardíaca.

Los gráficos de Poincaré sugieren también que la variabilidad de la frecuencia cardíaca puede diferir según la etnia de las ratas, lo cual podría extrapolarse a humanos. Una amplia dispersión en el gráfico indica un individuo sano, mientras que una menor dispersión, como en la cepa Zucker Fatty, señala un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, se requiere un tamaño de muestra mayor para confirmar estas observaciones.

Aunque los gráficos de Poincaré no miden directamente la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la dispersión de los puntos alrededor de la línea identidad refleja cambios en este parámetro. Una baja variabilidad implica una menor capacidad de adaptación a eventos cardiovasculares, incrementando el riesgo de daño al músculo cardíaco o incluso la muerte.

En condiciones normales, las hembras de las cepas Wistar y Long Evans completan todas las fases de su ciclo hormonal, lo que se refleja en estados de estro y diestro I, que contribuyen a una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca. Durante el estro, los puntos en los gráficos se desplazan hacia la parte positiva de la línea identidad, mientras que en el diestro I lo hacen hacia la parte negativa.

El diestro I se caracteriza por niveles reducidos de estrógeno, LH y FSH, similares a los observados en machos. Las hormonas en mayores concentraciones durante el estro aumentan la variabilidad cardíaca (Brar, 2015). En humanos, la fase lútea, con su pico de progesterona

y LH, se equipará al diestro I, mientras que la fase secretora, dominada por el estradiol y FSH, corresponde al estro (Zambotti et al., 2013).

La cepa Zucker Fatty no presenta la etapa de diestro I, esencial para la neurotransmisión parasimpática (Dart et al., 2002). Esta omisión, combinada con la obesidad, reduce la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático, disminuyendo la variabilidad cardíaca. El parasimpático regula las concentraciones de estradiol y progesterona, que juntas disminuyen la frecuencia cardíaca, pero el predominio del simpático en la cepa Zucker Fatty perpetúa un estado continuo de estro, limitando la variabilidad cardíaca.

En condiciones de salud, el parasimpático predomina sobre el simpático en la regulación de la variabilidad cardíaca (Arroyo-Carmona et al., 2024). Estas fluctuaciones hormonales dependen del estradiol, que regula múltiples procesos fisiológicos como fertilidad, balance de glucosa y actividades cardiovasculares (Yu et al., 2024). La ausencia de un ciclo hormonal completo en hembras obesas interrumpe estas variaciones, reduciendo los efectos cardioprotectores del estrógeno y aumentando el riesgo cardiovascular (López-Jiménez & Cortés-Bergoderi, 2011).

El estrógeno, con propiedades vasodilatadoras y su influencia en el equilibrio autonómico, mejora el flujo sanguíneo y optimiza la capacidad del corazón para responder a estímulos. Estas características lo convierten en un modulador crítico de la salud cardiovascular, especialmente en hembras (Yu et al., 2024).

Conclusión

La obesidad disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), lo que respalda la pregunta de investigación. Este estado altera la regulación autonómica cardíaca y aumenta la probabilidad de sufrir arritmias mortales. En hembras obesas, se observa que la VFC es menor que en hembras sanas, lo que confirma que la obesidad interfiere en los mecanismos fisiológicos responsables de la modulación del ritmo cardíaco, cumpliéndose así el objetivo general del estudio.

En las hembras sanas, la VFC varió a lo largo del ciclo estral, siendo mayor durante la fase de mayor concentración de estrógeno, lo que coincide con el marco teórico que describe su efecto cardioprotector. Este patrón sugiere que el estrógeno favorece la regulación de la

frecuencia cardíaca y la estabilidad cardiovascular, en concordancia con estudios previos que reportan su acción vasodilatadora y moduladora del sistema nervioso autónomo.

En contraste, las hembras obesas experimentaron alteraciones en el ciclo hormonal que impidieron su desarrollo completo y modificaron las fluctuaciones típicas de estrógeno. No obstante, la VFC de estas hembras fue mayor que la de los machos sanos, lo que refuerza el papel protector del estrógeno aun en condiciones de obesidad.

El alcance de estos hallazgos se limita a un modelo experimental en ratas, por lo que la extrapolación a otras especies, incluido el ser humano, requiere mayor investigación. Futuros estudios podrían centrarse en caracterizar los mecanismos que vinculan la obesidad con la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y en evaluar intervenciones hormonales que modulen dicho efecto. En caso de confirmarse estos hallazgos, sería posible establecer una relación entre la VFC y los niveles hormonales, lo que a su vez permitiría caracterizar padecimientos como el síndrome de ovario poliquístico. El objetivo final es avanzar hacia el diagnóstico de diferentes enfermedades mediante una técnica no invasiva, como el electrocardiograma.

Bibliografía

- Acuña, M., Zamorano, C., Sanhueza, M., Torres, R., Toro, L., Valencia, M., Valenzuela, T., & Valenzuela, A. (2019). Terapia Estrogénica y Prevención Cardiovascular Primaria. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 84(6), 514–524. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262019000600514>
- Agarwal, G., Kumar, R., Kumar, J., & Bijaraniya, K. (2015). Study of Sympathetic Function Tests during Different Phases of Menstrual Cycle. En *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS)* (Vol. 3, Número 3F). www.saspublisher.com
- Aguilar Macías, A. S., & Quintana Díaz, A. (2017). La mujer, el ciclo menstrual y la actividad física The woman, the menstrual cycle, and the physical activity. En *Arch Med Camagüey* (Vol. 21, Número 2).
- Ajayi, A. F., & Akhigbe, R. E. (2020). Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertility Research and Practice*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00074-3>
- Albarado-Ibañez, A., Arroyo-Carmona, R. E., Sánchez-Hernández, R., Ramos-Ortiz, G., Frank, A., García-Gudiño, D., & Torres-Jácome, J. (2019). 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. <https://doi.org/10.1155/2019/5157024>
- Albarado-Ibañez, A., Elena Arroyo-Carmona, R., Alexandra Bernabé-Sánchez, D., Limón-Cantú, M., López-Silva, B., Lucía Ita-Amador, M., & Torres-Jácome, J. (2020). Heart Rate Variability as Biomarker for Prognostic of Metabolic Disease. En *Autonomic Nervous System Monitoring - Heart Rate Variability*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88766>
- Alexandre, A., & Miguel, M. (2008). Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades. En *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 55, Número 5, pp. 217–222). Ediciones Doyma, S.L. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(08\)70670-3](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(08)70670-3)
- Alonso Romero, J., Berra Romani, R., & Albarado Ibañez, A. (2019). “Efecto de la diabetes mellitus tipo 2 sobre las propiedades eléctricas del corazón” [Repositorio de la]. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/4838>
- Alvarado Fernández, V., Camacho Vargas, S., Monge Rodríguez, S. L., Rodríguez Umaña, D., & Fernández Ramírez, A. (2017). *VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO INDICADOR DE LA ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: IMPLICACIONES EN EL EJERCICIO Y PATOLOGÍAS*.
- Arroyo-Carmona, R. E., López-Serrano, A. L., Albarado-Ibañez, A., Mendoza-Lucero, F. M. F., Medel-Cajica, D., López-Mayorga, R. M., & Torres-Jácome, J. (2016). Heart rate variability as early biomarker for the evaluation of diabetes mellitus progress. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8483537>
- Arroyo-Carmona, R. E., Mitre-Velasco, Y., Martínez-Laguna, Y., Torres-Jácome, J., & Albarado-Ibañez, A. (2024). A maternal diet high in carbohydrates causes bradyarrhythmias and changes in heart rate variability in the offspring sex-dependent in mice. *Laboratory Animal Research*, 40(1). <https://doi.org/10.1186/s42826-024-00222-6>
- Barja, I., Silván, G., Carlos Illera, J., Rosellini, S., & Piñeiro, A. (2006). *LA CUANTIFICACIÓN DE HORMONAS ESTEROIDES SEXUALES EN HECES DE LOBO IBÉRICO (CANIS LUPUS SIGNATUS): UN MÉTODO NO INVASIVO DE SEXADO COMO ALTERNATIVA A LOS ANÁLISIS MOLECULARES*.

- Bers, D. M. (2002). Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature*, *415*(6868), 198–205. <https://doi.org/10.1038/415198a>
- Blancas Flores, G., Almanza Pérez, J. C., López Roa, R. I., Alarcón Aguilar, F. J., García Macedo, R., & Cruz, M. (2009). *La obesidad como un proceso inflamatorio*. <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v67n2/v67n2a2.pdf>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. En *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 15, Número 5, pp. 288–298). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Brar, T. K. (2015). Effect of Different Phases of Menstrual Cycle on Heart Rate Variability (HRV). *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13795.6592>
- Dart, A. M., Du, X.-J., & Kingwell, B. A. (2002). Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. En *Cardiovascular Research* (Vol. 53). www.elsevier.com/locate/cardiores
- Fox, S. Ira., & Rivera Muñoz, Bernardo. (2014). *Fisiología humana*. McGraw-Hill.
- GALL, H., GLOWANIA, H. -J., & FISCHER, M. (1979). Circadiane Rhythmik des Plasmatestosteronspiegels: I. Physiologische Schwankungen des Plasmatestosteronspiegels innerhalb von 24 h. *Andrologia*, *11*(4), 287–293. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1979.tb02207.x>
- HITOSHI IKEDA, A. S., TAKAO MATSUO, HISASHI IWATSUKA, & ZIRO SUZUOKI. (1981, diciembre). A New Genetically Obese-Hyperglycemic Rat (Wistar Fatty). *DIABETES*, VOL. 30, 1045–1050. <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/30/12/1045/351300/30-12-1045.pdf>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018). *Diagnóstico y Tratamiento DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EXÓGENA*. <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- Karubian, J., & Swaddle, J. P. (2001). Selection on females can create “larger males”. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *268*(1468), 725–728. <https://doi.org/10.1098/rspb.2000.1407>
- Layek, G. C. (2015). An introduction to dynamical systems and chaos. En *An Introduction to Dynamical Systems and Chaos*. Springer India. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-2556-0>
- López Ramírez, J. H. (2011). *La alegría de leer el electrocardiograma*. Editorial médica Celsus.
- López-Jiménez, F., & Cortés-Bergoderi, M. (2011). Obesidad y corazón. *Revista Espanola de Cardiología*, *64*(2), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.10.010>
- Megías, M., Molist, P., & Pombal, M. A. (2023). *Tipos celulares CARDIOMIOCITO*. <https://www.latex-project.org/>
- Merino, P., Schulin-Zeuthen, C., & Codner, E. (2009). Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Revista médica de Chile*, *137*(8). <https://doi.org/10.4067/S0034-98872009000800012>
- Milagro, F., Marques-Lopes, I., & Yoldi, F. I. M. (2002). Sistema nervioso y obesidad. En *ANALES Sis San Navarra* (Vol. 25, Número 1).
- Montalvo Arenas, C. (2010). *TÉCNICA HISTOLÓGICA*.
- Osorio Orozco, J. H., Barrera Ocampo, L. M., & Pérez, J. E. (2015). Comparación del perfil lipídico por sexo y edad en ovinos. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, *62*(1), 11–19. <https://doi.org/10.15446/rfmvz.v62n1.49381>
- Ramírez Ramírez, Fco. J. (2009). Fisiología cardiaca. *Revista Médica MD*.

- Rippe, C. (2009). EL CICLO ESTRAL. *Dairy Cattle Reproduction Conference*, 111–116.
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. En *Frontiers in Public Health* (Vol. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Smith, M. S., Freeman, M. E., & Neill, J. D. (1975). *The Control of Progesterone Secretion During the Estrous Cycle and Early Pseudopregnancy in the Rat: Prolactin, Gonadotropin and Steroid Levels Associated with Rescue of the Corpus Luteum of Pseudopregnancy 1 ' 2*.
- Stephenson, R. B. (2020). *Electrical Activity of the Heart*.
- Tsirka, S. E., & Acosta-Martinez Editors, M. (2023). *Handbook of Experimental Pharmacology 282 Sex and Gender Effects in Pharmacology*.
- Wolcott, N. S., Sit, K. K., Raimondi, G., Hodges, T., Shansky, R. M., Galea, L. A. M., Ostroff, L. E., & Goard, M. J. (2022). Automated classification of estrous stage in rodents using deep learning. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22392-w>
- Yagihashi, S. (2023). Contribution of animal models to diabetes research: Its history, significance, and translation to humans. En *Journal of Diabetes Investigation* (Vol. 14, Número 9, pp. 1015–1037). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jdi.14034>
- Yu, M., Yin, N., Feng, B., Gao, P., Yu, K., Liu, H., Liu, H., Li, Y., Ginnard, O. Z., Conde, K. M., Wang, M., Fang, X., Tu, L., Bean, J. C., Liu, Q., Deng, Y., Yang, Y., Han, J., Jossy, S. V., ... Xu, Y. (2024). Identification of an ionic mechanism for ER α -mediated rapid excitation in neurons. En *Sci. Adv* (Vol. 10). <https://www.science.org>
- Zambotti, M., Nicholas, C. L., Colrain, I. M., Trinder, J. A., & Baker, F. C. (2013). Autonomic regulation across phases of the menstrual cycle and sleep stages in women with premenstrual syndrome and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2618–2627. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.005>
- Acosta, Nancy. (2016). Modelo murino comparativo pediátrico de injuria renal aguda isquémica y descripción histopatológica en tres grupos etarios.
- Bolaños Jojoa, J. D., Valencia Murillo, J. F., Vallverdú Ferrer, M., Valencia Vargas, D. F., Borrat, X., & Garnbús, P. L. (2021). Time-delay selection in poincaré plot: assessing sedation-analgesia levels with eeg signals Selección del tiempo de retardo en el gráfico de poincaré: Medición de los niveles de sedación y analgesia con señales eeg. *Ingeniare*, 29(1), 27-40.
- Dvorkin, C. (2010). Best & Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Ed. Médica Panamericana.
- Hamm, C. W., & Willems, S. (2010). El electrocardiograma: su interpretación práctica; 32 cuadros. Ed. Médica Panamericana.
- Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2017). Berne and Levy Physiology: Berne and Levy Physiology E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Malmivuo, Jaakko & Plonsey, Robert. (1995). Bioelectromagnetism. 6. The Heart.
- Outbred rats. (2024). Charles River. <https://www.criver.com/products-services/research-models-services/animal-models/rats/outbred-rats?region=3616>
- Ramírez-López, L. X., Aguilera, A. M., Rubio, C. M., & Aguilar-Mateus, Á. M. (2021). Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales. *Revista colombiana de cardiología*, 28(1), 60-66.