



UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL SUR

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS**

**EFFECTOS DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA
SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA Y EL PATRÓN
ELECTROCARDIOGRÁFICO EN RATAS**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

PRESENTAN:

Jesús José Ibarra Leal

Luis Trinidad Yocupicio Valenzuela

NAVOJOA, SONORA

SEPTIEMBRE DE 2015

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



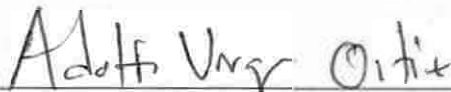
**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del jurado asignado para revisar la Tesis Profesional de **Jesús José Ibarra Leal** y **Luis Trinidad Yocupicio Valenzuela**, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el título de Químico Biólogo Clínico.



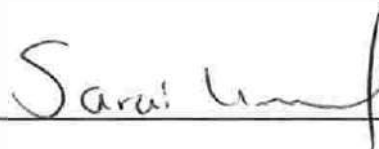
Dr. Adolfo Virgen Ortiz
Director de Tesis



Dr. José Guadalupe Soñanez Organis
Secretario



Dr. Jesús Alfredo Rosas Rodríguez
Vocal



M.C. Sarai Limón Miranda
Suplente

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permite y agradece las citas breves del material contenido en este trabajo sin permiso especial de los autores, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente a los autores y a la Universidad de Sonora, Unidad Regional Sur. La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos de este trabajo de tesis, deberá dar créditos a la Universidad de Sonora, previa aprobación del manuscrito en cuestión del director de tesis.

M.C. RAMONA ICEDO GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y

AGROPECUARIAS

AGRADECIMIENTOS

- A **Dios** por permitirme llegar hasta este nivel de mi formación académica y por todas las bendiciones recibidas en este trayecto.
- A mi madre, **Martina Leal**, por el inmenso apoyo emocional que ha significado para mí, por sus consejos de gran valor que me han encaminado por el buen camino, y sobre todo, porque siempre ha creído en mí. También todo el cariño y el amor que me ha dado, el estar conmigo día a día antes de salir de casa, es algo que no tiene precio alguno.
- A mi padre, **Gaspar Ibarra**, por su apoyo económico que financió mi formación académica.
- A mis hermanos, **Luz María Ibarra** y **Jamar Torres**, que siempre me han motivado bajo cualquier circunstancia y han estado a mi lado en todo momento.
- A mi abuela, **Epifanía Vázquez**, que es como mi segunda madre y ha estado siempre conmigo; aquellos días en los que llegaba tarde a casa y ella estaba ahí esperándome preocupada, preguntándome si ya había comido algo o porque había llegado tan tarde.
- A mi asesor, **Dr. Adolfo Virgen**, por aceptarme en sus proyectos de investigación y confiar en mí, por sus consejos, la motivación a seguirme formando académicamente; por esas charlas de Colima, como olvidarlas.
- A mis asesores, **Dr. Jesús A. Rosas**, **Dr. José G. Soñanez** y **M.C. Saraí Limón**, por sus dedicadas y detalladas observaciones hechas a este trabajo de investigación.

- A mi amigo y compañero de tesis, **Luis Yocupicio**, por esas horas de trabajo de laboratorio tan geniales y productivas que compartimos, en verdad, que buen equipo de trabajo formamos. Y por esos momentos de risas incontrolables, como olvidarlos.
- A mis grandes amigos, **María de Jesús Osuna** y **Miguel Ángel Soto**, con los cuales compartí durante toda la carrera, momentos de alegría, estrés, emoción, satisfacción, logros académicos, desesperación y drama, sobre todo ¡mucho drama!
- A todos mis **profesores** que me impartieron clases a lo largo de la Licenciatura.
- A mis **compañeros de clases** con los cuales compartí grandes momentos.
- A la **Universidad de Sonora** por ser mi Alma máter y haberme dado la oportunidad de formarme profesionalmente en ella.
- A la **Universidad de Colima** por brindarnos la oportunidad de desarrollar la parte experimental en sus laboratorios.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a **Dios** por haberme permitido llegar hasta esta etapa de mi vida, por sus bendiciones.

En segundo lugar quiero agradecer a mi **familia**, especialmente a mis padres, por su apoyo incondicional, económico y emocional, por siempre creer en mí, alentarme y motivarme a seguir echándole ganas. A mis dos hermanos, que siempre me han apoyado de manera distinta cada uno; a mi tía **Reyna Duarte**, por apoyarme, su confianza y por creer en mi.

A mi asesor, **Dr. Adolfo Virgen Ortiz** por haberme aceptado, y brindarme esta magnífica oportunidad de incursionarme en el maravilloso mundo de la investigación científica, por su confianza, paciencia, por sus consejos y sus interesantes charlas.

Al **Dr. Jesús A. Rosas**, **Dr. José G. Soñanez** y la **M. C Sarai Limón** por haber tomado el compromiso de ser nuestros asesores, por revisar detalladamente nuestro trabajo, por sus consejos y observaciones.

A mi compañero y amigo, **Jesús Ibarra**, por aceptar colaborar en el proyecto de tesis, por su disposición, paciencia y empeño por hacer un excelente equipo de trabajo. Por haber compartido esos increíbles momentos en el laboratorio. al igual que conocimientos, excelentes momentos.

A la **Universidad de Colima**, por permitirnos elaborar nuestra parte experimental de este trabajo, por prestar sus instalaciones y su excelente trato durante esa estancia.

A la **Universidad de Sonora**, que es mi Alma máter, y siempre la llevare en mi corazón, a todos y cada uno de los maestros de esta institución que han contribuido de manera importante en mi formación académica.

DEDICATORIA

Dedicamos esta tesis a esa persona tan especial que estuvo siempre a nuestro lado y que fue la motivación para finalizar con éxito este trabajo de investigación.

CONTENIDO

FORMA DE APROBACIÓN.....	II
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL.....	III
AGRADECIMIENTOS.....	IV
DEDICATORIA.....	VII
CONTENIDO.....	VIII
LISTA DE TABLAS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
OBJETIVO GENERAL.....	XIII
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	XIII
RESUMEN.....	XIV
INTRODUCCIÓN.....	XV
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIACAS.....	1
ELECTROCARDIOGRAFÍA: UN MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDIACAS.....	2
Electrocardiógrafo.....	2
Componentes Normales del ECG.....	3
Análisis del Electrocardiograma.....	14
Ritmo Cardíaco.....	14
Frecuencia Cardíaca.....	15
Características de las Ondas del Electrocardiograma.....	16
Intervalos del Electrocardiograma.....	17

Segmentos del Electrocardiograma.....	19
NANOMEDICINA.....	21
Nanociencia y Nanotecnología.....	21
Nanomedicina.....	23
Nanopartículas.....	24
Métodos de Síntesis.....	25
Nanopartículas de Plata (AgNPs).....	28
Toxicidad de las Nanopartículas de Plata.....	29
MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
Diseño Experimental.....	32
Registro Electrocardiográfico (ECG).....	33
Análisis de Datos.....	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIÓN.....	55
BIBLIOGRAFÍA.....	56

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Tabla propuesta por Ashmann que relaciona la frecuencia cardiaca con la longitud del espacio QTc.....	13
2.	Principales tipos de nanomateriales.....	22

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Despolarización auricular normal y su representación en onda P.....	4
2.	Despolarización ventricular normal y el complejo QRS.....	6
3.	Formas más comunes del complejo QRS.....	7
4.	Repolarización ventricular normal y la onda T.....	8
5.	Morfología normal de la Onda U.....	9
6.	Intervalos y segmentos del ECG.....	10
7.	Línea de base del ECG.....	14
8.	Representación esquemática de la estructura de una NP.....	27
9.	Rata con tricotomía, preparada para la adquisición de un ECG.....	33
10.	Efectos de las AgNPs sobre la duración del intervalo RR.....	35
11.	Efectos de las AgNPs sobre la frecuencia cardíaca.....	30
12.	Efectos de las AgNPs sobre la duración de la onda P.....	37
13.	Efectos de las AgNPs sobre la amplitud de la onda P.....	38
14.	Efectos de las AgNPs sobre la duración del intervalo PR.....	39
15.	Efectos de las AgNPs sobre la amplitud de la onda Q.....	40
16.	Efectos de las AgNPs sobre la amplitud de la onda R.....	41
17.	Efectos de las AgNPs sobre la amplitud de la onda S.....	42
18.	Efectos de las AgNPs sobre la duración del intervalo QRS.....	43
19.	Efectos de las AgNPs sobre la duración del intervalo JT.....	44
20.	Efectos de las AgNPs sobre la amplitud del segmento ST.....	45

21.	Efectos de las AgNPs sobre la amplitud de la onda T.....	46
22.	Efectos de las AgNPs sobre la duración del intervalo QT.....	47
23.	Efectos de las AgNPs sobre la duración del intervalo QTc.....	48

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de las nanopartículas de plata (AgNPs) sobre la frecuencia cardíaca y la actividad electrocardiográfica en ratas macho sanas de la cepa Wistar.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el efecto de nanopartículas de plata sobre la frecuencia cardíaca en ratas macho sanas de la cepa Wistar.
2. Evaluar los efectos de las nanopartículas de plata sobre el perfil electrocardiográfico al medir los parámetros: intervalo RR, segmento PR, onda P, complejo QRS, punto J, onda T, intervalo QTc y segmento ST.

RESUMEN

La investigación sobre la interacción de nanomateriales con los sistemas biológicos, con el sistema cardiovascular, ha aumentado con la creciente evolución de la nanotecnología aplicada a la nanomedicina. Por lo anterior, el propósito de este trabajo fue estudiar el efecto a nivel cardiaco de la administración de nanopartículas de plata a ratas machos de la cepa Wistar. Las nanopartículas administradas fueron sintetizadas a partir de un método de química verde a partir de la reducción de nitrato de plata (AgNO_3) por un extracto etanólico de la planta *Rumex hymenosepalus*. Se analizaron dos grupos de ratas, uno control (C) y otro tratado con nanopartículas de plata (T). Al grupo T se le administró diariamente las nanopartículas a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días por vía intraperitoneal. Se realizaron registros electrocardiográficos al día 3, 7 y 9 del grupo C y T, utilizando la Derivación II (DII), mediante un sistema para el registro electrocardiográfico. La adquisición y el análisis de los datos se realizó mediante el programa LabChart y la subrutina ECG Analysis. Los resultados muestran cambios significativos en los parámetros medidos del grupo C respecto al grupo T, como un aumento en la frecuencia cardiaca y un acortamiento en el intervalo QTc, los cuales son de importancia clínica en la valoración de la fisiología cardiaca.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas la investigación científica y tecnológica ha permitido la fabricación de estructuras atómicas y materiales a escalas nanométricas (Ávalos y col., 2013). El término nanotecnología (del prefijo griego *nanno* = “enano”) hace referencia a los materiales que se encuentran en el rango de tamaño entre 1 y 100 nanómetros. La nanotecnología es la capacidad de poder manipular los objetos a un nivel molecular, incluso, a nivel de átomos individuales; lo cual puede ser sumamente benéfico para las sociedades actuales y venideras (Mejías y col., 2009).

La nanotecnología es una ciencia multidisciplinar que proporciona productos con nuevas propiedades fisicoquímicas diferentes a las de las moléculas individuales o sólidos de la misma composición. La nanotecnología incluye estructuras del tipo de, nanotubos de carbono, nanocristales, puntos cuánticos, nanofibras, filtros nanoporos, nanohilos, nanopartículas de óxidos metálicos, nanocapilares, dispersión de nanopartículas, películas de nanopines, nanocompuestos de polímero, y otros (Oropesa y Jáuregui, 2012).

Las nanopartículas pueden ser producidas a partir de casi cualquier producto químico, sin embargo, la mayoría de las nanopartículas que están actualmente en uso han sido fabricadas a partir de metales de transición, silicio, carbono y óxidos de metal. Desde la antigüedad se ha conocido que entre las bondades de la plata se encuentra su efecto bactericida y su liberación lenta y constante (efecto oligodinámico) en el organismo (Coutiño y Pérez, 2007).

En los últimos años, la plata ha ganado mucho interés debido a su buena conductividad, estabilidad química, actividad catalítica y capacidad antibacteriana. Sin embargo, su gran capacidad antimicrobiana ha llevado a un aumento en el empleo de la plata como fármaco contra infecciones cutáneas y sistémicas. Por lo anterior, las nanopartículas de plata (AgNPs) se están convirtiendo en

una de las categorías de productos de mayor crecimiento en la industria de la nanotecnología. La plata posee una fuerte actividad antimicrobiana, y por esta razón, es la principal característica para el desarrollo de productos con AgNPs. En el ámbito médico, existen apósitos para heridas, dispositivos anticonceptivos, instrumental quirúrgico y prótesis óseas, todos ellos recubiertos o integrados con nanopartículas de plata para así evitar el crecimiento bacteriano (Ávalos y col., 2013).

Como ocurre con otras nanopartículas, la toxicidad de las AgNPs parece estar asociada con su naturaleza oxidativa e inflamatoria la cual genera genotoxicidad y citotoxicidad (Li y col., 2012). La ingesta desmedida de AgNPs, en solución, causa daños a la salud como úlceras intestinales y argiria (Wadhera, 2005). Tras la administración oral de AgNPs, estas se ionizan al entrar en contacto con el ácido estomacal y/o fluidos corporales. Los iones de plata son absorbidos en el intestino por los enterocitos y posteriormente ingresan al sistema sanguíneo que transporta los iones a todos los tejidos del organismo (Luoma, 2008). El órgano diana de las AgNPs es el hígado; una vez que se depositan en dicho órgano, las células fagocíticas (principalmente macrófagos) inician el proceso de eliminación de las partículas extrañas, al mismo tiempo que se desarrollan los cuadros inflamatorios (Hadrup y col., 2012). Otros órganos donde se han observado depósitos de AgNPs son cerebro, pulmones y testículos (Ávalos y col., 2013).

Los estudios de AgNPs y sus efectos en el sistema cardiovascular, muestran alteraciones en los niveles de hematocrito y hemoglobina (Hadrup y col., 2012), afectación de la hemodinámica y hemostasia (Haberl y col., 2015), disfunción endotelial (Guo y col., 2015) y alteración de la frecuencia cardíaca (Pryskoka, 2014). La escasa información respecto a los efectos de las AgNPs en la salud, y específicamente en el sistema cardiovascular, obliga a llevar a cabo más estudios para evaluar las alteraciones que causan dichas NPs en los distintos órganos y sistemas del organismo.

Por lo anterior, en el presente trabajo se evaluó el efecto de las nanopartículas de plata sobre la función cardíaca en un modelo de rata sana, evaluando su perfil electrocardiográfico tras la administración vía intraperitoneal de AgNPs.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIACAS

Las enfermedades cardiacas se refieren a todos aquellos padecimientos que afectan el correcto funcionamiento del corazón y su propio sistema sanguíneo (CDC, 2015). Mientras que las enfermedades cardiovasculares (ECV) son aquellos trastornos que afectan al corazón y además al sistema vascular de todo el cuerpo (arterias, venas, capilares) (WHF, 2012). Para fines estadísticos, se incluye el término de enfermedades cardiacas dentro de las enfermedades cardiovasculares para generalizar todos aquellos padecimientos que afectan la fisiología y anatomía del sistema circulatorio.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ECV son la causa número uno de muerte en el mundo. Se estima que 17.5 millones de personas murieron a causa de las ECV en 2012, lo que representa el 31% de todas las muertes a nivel mundial. De estas muertes, se estima que 7.4 millones se debieron a cardiopatía coronaria y 6.7 millones se debieron a una enfermedad cerebrovascular (OMS, 2015). Según la OMS, en el año 2000 la tasa de mortalidad de las ECV en México fue de 173.0 para hombres y 141.5 para mujeres por cada 100,000 habitantes; mientras que para el año 2012 la tasa de mortalidad disminuyó a 170.1 para hombres y 130.3 para mujeres (OMS, 2015). Siendo significativamente evidente que, las enfermedades cardiovasculares afectan más al sexo masculino que al sexo femenino.

Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México (INEGI), en el 2012 hubo un total de 602,354 defunciones; siendo las tres principales causas de muerte las enfermedades del corazón (no se incluye infarto) con 109,309 (18.15%), diabetes mellitus 85,055 (14.12%) y tumores malignos (12.15%).

ELECTROCARDIOGRAFÍA: UN MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDIACAS

La electrocardiografía tiene un papel importante en la cardiología, debido a que utiliza procedimientos efectivos y no invasivos para el diagnóstico de desórdenes cardiovasculares mediante el análisis de la actividad eléctrica del corazón en registros electrocardiográficos (Vera y col., 2006). El registro electrocardiográfico o electrocardiograma, es una herramienta que permite estudiar los trastornos funcionales del corazón, cambios morfológicos de sus cavidades, signos de isquemia cardíaca y lesión de los miocitos (Pozas, 2008). La despolarización y repolarización de la masa de tejido miocárdico genera un campo eléctrico que puede medirse a distancia, colocando en la piel electrodos (Dvorkin y col., 2010).

Electrocardiógrafo

El equipo electrocardiográfico es un instrumento que permite registrar la actividad eléctrica cardíaca y muestra con ondas negativas y positivas la magnitud y dirección del impulso eléctrico generado en el corazón. Como el vector del impulso eléctrico se transmite hacia una dirección determinada y posteriormente regresa a su punto de origen, el electrocardiógrafo capta esta señal eléctrica a través de electrodos colocados en distintas partes del cuerpo y la muestra como un solo trazo o perfil electrocardiográfico (Uribe y col., 2005).

Componentes Normales del ECG

El electrocardiograma está compuesto por un conjunto de ondas denominadas P, Q, R, S, T y U de acuerdo con el orden de aparición en el tiempo, las ondas se unen por segmentos (ST, PQ), las ondas y segmentos forman intervalos (RR, PR, QRS, QT, JT) (Castellano y col., 2004). En un ciclo electrocardiográfico, primeramente se observa la onda P, que representa la despolarización auricular, después el registro retorna a la línea de base (silencio eléctrico) representando el tiempo de conducción a través del nodo auriculoventricular (AV) y las ramas del haz de His inclusive. Posteriormente se observa la despolarización ventricular la cual está determinada por las ondas Q, R y S (llamado también complejo QRS). Finalmente, se observa la repolarización ventricular con otra línea de base denominado segmento ST y la onda T en donde la morfología de cada una de estas ondas depende de donde se observe.

Onda P

Es la primera onda del ciclo cardiaco que representa la *despolarización auricular* (Figura 1 A). La duración de la onda P guarda relación con el tiempo de conducción a través de las aurículas (Constanzo, 2011). El nodo auriculoventricular (AV) se activa cuando se está inscribiendo la porción media de la onda P y esta activación prosigue lentamente hacia los ventrículos durante la porción final de la onda P (Uribe y col., 2005).

La onda P tiene un morfología redondeada y ligeramente ascendente (Figura 1 B) con una duración máxima de 0.10 s (2.5 mm) y un voltaje máximo de 0.25 mV (2.5 mm). Esta onda es prácticamente positiva en casi todas las derivaciones (Castellano y col., 2004). Una onda P sinusal normal indica

que el impulso eléctrico responsable de la onda P se originó en el nodo sinoauricular (SA) y que la despolarización normal de la derecha se ha producido aurícula izquierda (Wesley, 2011).

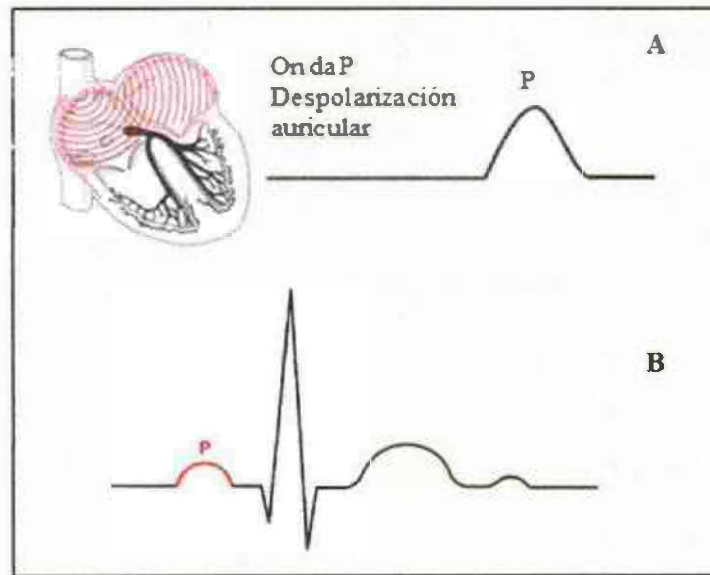


Figura 1. A) Despolarización auricular normal y su representación en la onda P (Wesley, 2011). B) Morfología normal de la onda P en un ciclo electrocardiográfico (Davis, 2010).

Complejo QRS

El complejo QRS está formado por las ondas Q, R y S que representa la despolarización de los ventrículos (Figura 2 A). Su duración oscila entre 0.06 y 0.10 s. Este complejo puede ser predominantemente positivo, negativo o bifásico, con una proporción positiva y otra negativa (Castellano y col., 2004). Por convención, toda onda negativa al comienzo del complejo QRS es llamada onda Q. La primera deflexión positiva que presenta un complejo QRS es llamada onda R

(exista o no onda Q). Una deflexión negativa que siga a una onda R es llamada onda S (Figura 2 B) (Uribe y col., 2005).

Las características de las ondas que componen el complejo QRS en una derivación II (electrodo negativo en brazo derecho y electrodo positivo en pierna izquierda) son los siguientes: **onda Q**, es la primera deflexión negativa en el complejo QRS no precedida de una onda R; **onda R**, es la primera deflexión positiva en el complejo QRS. Deflexiones positivas posteriores se denominan R prima (R'), R doble prima (R''), y así sucesivamente; **onda S**, es la deflexión negativa primera en el complejo QRS después de una onda R. Deflexiones negativas posteriores se llaman S prima (S'), S doble prima (S''), y así sucesivamente; **onda QS**, consiste en una gran deflexión negativa, no existe una deflexión positiva u onda R; y **muesca (m)**, que es una pequeña deflexión en las ondas R y S que no excede por debajo de la línea de base, un muesca en la onda R es una desviación negativa y una muesca en la onda S es una deflexión positiva (Wesley, 2011).

Los valores normales de las ondas del complejo QRS son: 1) ancho de la onda Q: ≤ 30 ms; 2) profundidad de la onda Q: ≤ 0.3 mV y $\leq 1/4$ de la amplitud máxima de R; y 3) ancho de la onda S: ≤ 60 ms.

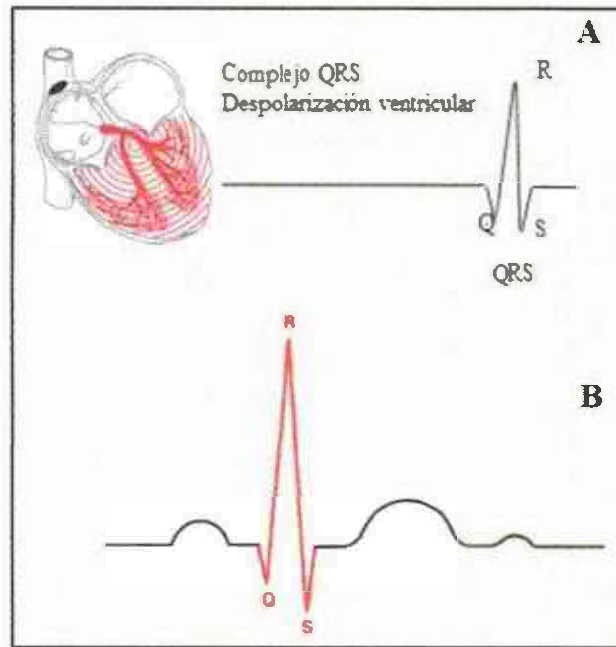


Figura 2. A) Despolarización ventricular normal y su representación con el complejo QRS (Wesley, 2011). B) Morfología normal del complejo QRS en un ciclo electrocardiográfico (Davis, 2010).

Las ondas que comprenden el complejo QRS se identifican generalmente por letras mayúsculas o minúsculas, dependiendo del tamaño relativo de las ondas. Las grandes ondas que forman las principales desviaciones se identifican por letras mayúsculas (Q, R, S). Las ondas pequeñas que son menos de la mitad de la amplitud de las principales se identifican por letras minúsculas (q, r, s). Así, el complejo despolarización ventricular se puede describir con mayor precisión mediante el uso de letras mayúsculas y minúsculas asignados a las ondas, por lo tanto, este complejo puede adoptar diferentes morfologías, como se presenta en la Figura 3 (Wesley, 2011).

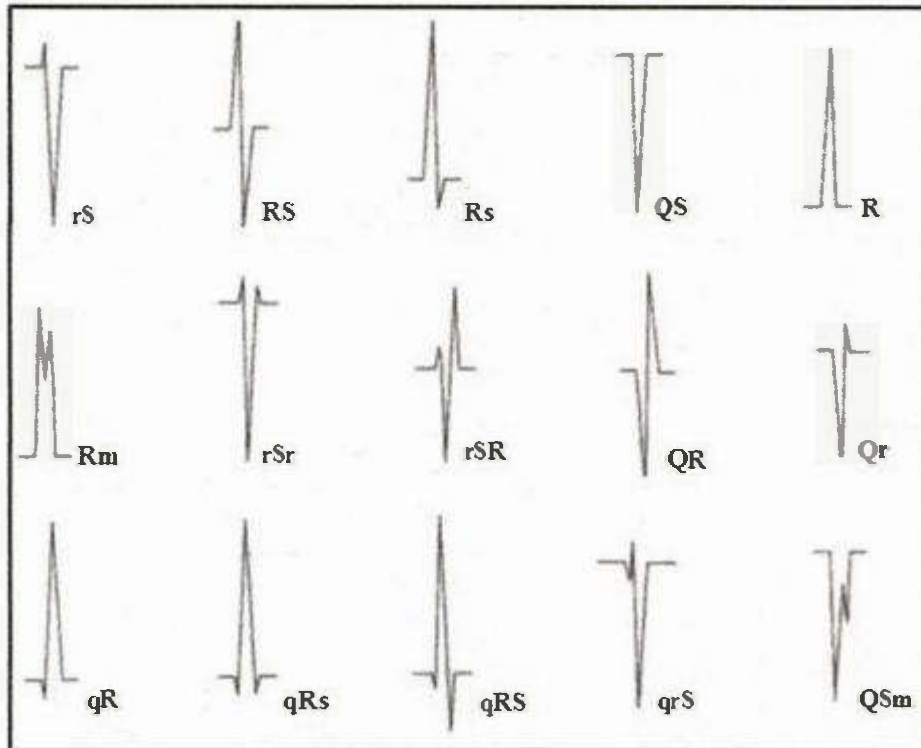


Figura 3. Formas más comunes del complejo QRS. Las grandes ondas se identifican por letras mayúsculas (Q, R, S) y las menores que son menos de la mitad de amplitud de las anteriores se identifican con letras minúsculas (q, r, s). La muesca que puede encontrarse en las ondas R o S se representa por la letra m minúscula. Tomada de Castellano y col., 2004.

Onda T

La onda T representa la repolarización ventricular (Figura 4 A). Es positiva en todas las derivaciones excepto en la aVR, ya que es negativa (Castellano y col., 2004). La onda T mayoritariamente tiene la misma dirección que el complejo QRS. Su duración es de 0.10 a 0.25 s,

por lo general su amplitud es menor a 5 mm. La onda T normal es redondeada y asimétrica (Figura 4 B), la primera parte es superior a la segunda parte (Wesley, 2011).

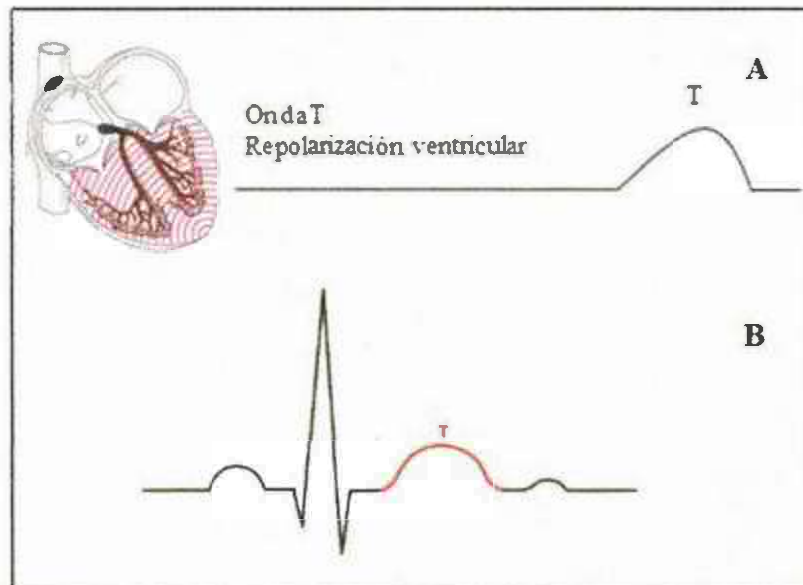


Figura 4. A) Repolarización ventricular normal y su representación con onda T (Wesley, 2011). B) Morfología normal de la Onda T en un ciclo electrocardiográfico (Davis, 2010).

Onda U

La onda U es una onda habitualmente positiva de poco voltaje que mayormente se observa en las derivaciones precordiales que sigue inmediatamente de la onda T (Castellano y col., 2004). Se postula que esta onda se relaciona con los sucesos de repolarización tardíos de los ventrículos, y debe tener la misma dirección de la onda T (Figura 5) (Davis, 2010).

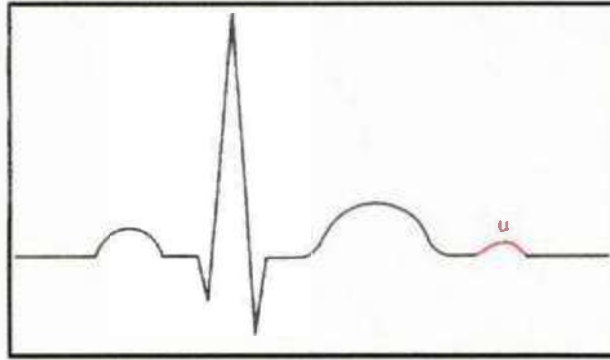


Figura 5. Morfología normal de la Onda U. Tomada de Davis, 2010.

Intervalo RR

El intervalo RR es la distancia que existe entre dos ondas R sucesivas. En un ritmo sinusal este intervalo debe mantenerse constante y su medida dependerá de la frecuencia cardíaca.

Intervalo PP

El intervalo PP es la distancia que existe entre dos ondas P sucesivas al igual que intervalo RR debe ser constante e igual depende de la frecuencia cardíaca (Castellano y col., 2004).

Intervalo PR

El intervalo PR se considera desde el inicio de la onda P hasta el comienzo del complejo QRS, exista o no onda Q (Figura 6). Este intervalo mide el tiempo entre el comienzo de la activación del miocardio auricular y el ventricular. El intervalo PR comprende el "Segmento PR" localizado entre

el final de la onda P y el inicio del complejo QRS. El segmento PR representa el retraso fisiológico del impulso sinusal en el nodo AV (Uribe y col., 2005).

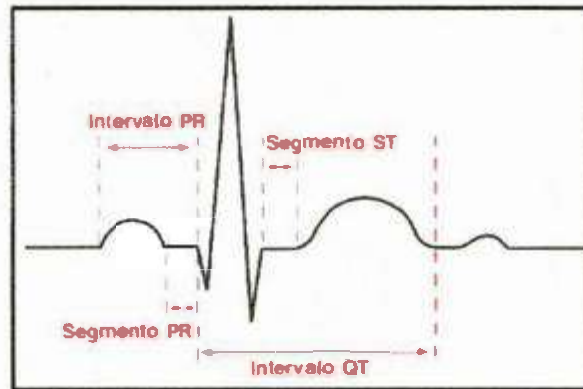


Figura 6. Intervalos y segmentos del ECG. Tomada de Davis, 2010.

El intervalo PR debe medir entre 0.12 y 0.20 s. La gran importancia de un intervalo PR normal es que el impulso eléctrico se ha realizado a través del nodo AV y haz de His, retardado normalmente y sin alteraciones (Wesley, 2011).

Intervalo QRS

El intervalo QRS se mide desde el comienzo de la inscripción de la onda Q o R hasta el final de la onda S. este intervalo mide el tiempo total de despolarización ventricular. Sus valores normales son entre 0.06 y 0.10 s (Castellano y col., 2004).

Segmento TP

El segmento TP es el espacio comprendido entre dos ciclos cardiacos, correspondiente al final de la onda T de un ciclo y el comienzo de la onda P del ciclo siguiente (Franco, 2005).

Segmento ST

El segmento ST es el periodo de inactividad que separa la despolarización ventricular de la repolarización ventricular. Este segmento es normalmente isoelectrico y va desde el final del complejo QRS hasta el comienzo de la onda T (Castellano y col., 2004).

El término de segmento ST se utiliza sin importar si la onda final del complejo QRS es una onda R o S. El sitio de unión entre el complejo QRS y el segmento ST se conoce con el nombre de Punto J (Junction point). Este punto se utiliza para determinar si el segmento ST está elevado o deprimido con respecto a la línea de base del ECG (Uribe y col., 2005).

Punto J

El punto J denota el final de la despolarización y el inicio de la repolarización ventricular, normalmente se inscribe a nivel de la línea isoelectrica después del final de la onda S, pero existen variantes fisiológicas que pueden originar un desnivel positivo o negativo (arriba o abajo respectivamente, a la línea de base). La desviación del punto J respecto a la línea isoelectrica depende de la edad, el género y la derivación estudiada (Pozas, 2008).

Intervalo QT

El intervalo QT se mide desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T y representa la duración de la despolarización y repolarización ventricular (Pérez y col., 2010). La medida de este intervalo depende de la frecuencia cardiaca, de manera que el intervalo QT se acorta cuando la frecuencia cardiaca es alta y se alarga cuando es baja. Por esta razón, la medida de este intervalo debe de corregirse de acuerdo a la frecuencia cardiaca, se puede corregir utilizando la fórmula de Bazzet la cual divide el valor del intervalo QT no corregido entre la raíz cuadrada del intervalo RR:

$$QTc = \frac{QT \text{ no corregido}}{\sqrt{\text{Intervalo RR}}}$$

Otra forma de medir el intervalo QT es usando tablas de correlación del intervalo QT no corregido con la frecuencia cardiaca. El intervalo QTc es normal hasta 0.44 s (Castellano y col., 2004). Ashmann estableció una tabla que relaciona la frecuencia cardiaca con la longitud del espacio QTc (Tabla 1) (Franco, 2005).

Tabla 1. Tabla propuesta por Ashmann que relaciona la frecuencia cardíaca con la longitud del espacio QTc. Tomada de Franco, 2005.

Frecuencia cardíaca	Hombres y niños (milisegundos)	Mujeres (milisegundos)
50	0.414	0.425
60	0.386	0.396
70	0.361	0.371
80	0.342	0.352
90	0.321	0.330
100	0.297	0.305
120	0.283	0.291
150	0.252	0.258

Línea de Base del ECG

La línea de base del ECG (línea isoeleétrica), en personas normales y a baja frecuencia cardíaca está representada por el “Segmento TP” (algunos incluyen el segmento PR como parte de la línea isoeleétrica del ECG, segmento TQ) (Figura 7). Es considerada como la línea de base para medir las amplitudes de las ondas y sirve como referencia para la elevación o depresión del punto J. Se debe tomar en cuenta que el segmento TP desaparece a frecuencias cardíacas altas cuando la T del complejo anterior empata con la P del complejo siguiente (en estos casos se puede utilizar el segmento PR) (Uribe y col., 2005).



Figura 7. Línea de base del ECG. Tomada de Davis, 2010.

Análisis del Electrocardiograma

Ritmo Cardíaco

El ritmo normal del corazón es el ritmo sinusal y el ritmo anormal se conoce como ritmo no sinusal, ritmo ectópico o arritmia. El ritmo sinusal se produce cuando la despolarización cardíaca se origina en el nodo sinusal y se conduce hasta la red de Purkinje. Para definir que un ritmo es sinusal existen ciertos criterios como: 1) debe haber una onda P positiva en DI, DII y aVF; 2) una onda P que precede a cada complejo QRS; 3) una onda P sin variaciones morfológicas en una misma dirección; 4) intervalo PR constante; 5) intervalo PP constante y no mayor a 0.12 s con intervalo RR constante; y 6) la frecuencia cardíaca debe de estar entre los 60 y 100 latidos por minuto (Uribe y col., 2005).

Frecuencia Cardiaca

La frecuencia cardiaca es el número de latidos que ocurre en un minuto. En un ECG la frecuencia cardiaca se mide de un intervalo RR para determinar la frecuencia ventricular, y del intervalo PP para determinar la frecuencia auricular. Existen varios métodos para calcular la frecuencia cardiaca:

1. En el papel milimétrico, conociendo la velocidad con que se mueve el papel (25 mm/s), se busca una onda R y que esta se encuentre sobre una de las líneas gruesas de la cuadrícula, y a partir de ella se cuenta el número de cuadros que hay hasta la siguiente onda R (intervalo RR). Se divide 300 (cuadros en 1 minuto) entre número de intervalos RR (Castellano y col., 2004).
2. En la parte superior del papel se encuentra una marca cada 3 s. Se cuenta el número de complejos QRS que se haya en un intervalo de 6 s y este valor se multiplica por 10. Es un método útil especialmente cuando el intervalo RR es muy irregular (Uribe y col., 2005).
3. Método de 300-150-100-75-60-50. Es el más fácil y rápido. Se busca una onda R que se encuentre sobre o muy cerca de una línea gruesa del papel. La primera línea gruesa hacia la derecha es la línea 300, la segunda es la línea 150, la tercera es la 100 y así sucesivamente hasta la sexta que es 50. La frecuencia se determina de acuerdo a la línea en la que se presente la siguiente onda R.
4. Tiempo entre ondas R. Se cuenta el tiempo en segundos entre dos ondas R y se divide 60 entre ese número; esa cifra es la frecuencia cardiaca (Davis, 2010).

Características de las Ondas del Electrocardiograma

Onda P. Su aspecto morfológico es útil como indicio de enfermedad en entidades que repercuten hemodinámicamente sobre las aurículas, especialmente la estenosis y la insuficiencia mitral, y la cardiopatía pulmonar hipertensiva (Franco, 2005).

Anormalidades de la onda P: 1) Onda P invertida: se produce cuando el impulso eléctrico viaja a través de la aurícula por una vía diferente a la normal y es causada por un ritmo auricular ectópico, una taquicardia atrial ectópica, un ritmo idiojuncional y un marcapaso migratorio; 2) Onda P ancha y/o mellada: se conoce con el nombre de *P Mitrale* y se observa principalmente en el crecimiento aislado de la aurícula izquierda (estenosis mitral). La onda P se considera ancha cuando su duración es >110 ms y mellada cuando entre pico y pico de la melladura hay más de 40 ms de distancia; 3) Onda P alta y picuda: se observa principalmente en el crecimiento de la aurícula derecha secundario a enfermedades pulmonares por lo que se le conoce como *P Pulmonale*. Tiene una anchura normal y un voltaje > 0.25 mV; y 4) Ausencia de onda P: se presenta en los pacientes con bloqueo sinoatrial completo o incompleto y en algunos con ritmo de escape idiojuncional (Uribe y col., 2005).

Complejo QRS. El complejo ventricular normalmente mide de 0.06 s a 0.10 s, la disminución de estos valores no describen perturbaciones. La amplitud y duración pueden aumentar, en cuanto a los aumentos en su duración, los aumentos de 0.08 a 0.10 s se refieren a hipertrofias ventriculares; los de 0.10 a 0.12 s a bloqueos incompletos de rama; y los de 0.12 en adelante, a bloqueos completos de rama.

Con respecto a la amplitud, este puede aumentar o disminuir. Cuando el voltaje de QRS disminuye en forma muy notoria, se asocia con enfermedades en las que el músculo cardíaco ve mermados

sus potenciales a causa de un infarto al miocárdico, infiltración acuosa (beri-beri miocárdico), edema intracelular (mixedema), cuando el corazón tiene capas gruesas de grasa en obesos y cuando el corazón está rodeado de aire (lengüeta pulmonar en los enfisematosos) o líquido (derrame pericárdico o edema subcutáneo). Por otro lado, el voltaje QRS alto aumenta cuando el grosor de las paredes ventriculares se incrementa, en las extensiones ventriculares y en el ritmo idioventricular, así como en los bloqueos de rama (Franco, 2005).

Onda T. La onda T se caracteriza porque normalmente es redonda y asimétrica. La onda T simétrica y positiva representa cualquiera de estas anomalías: isquemia subendocárdica, hiperkalemia o sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo (Guadalajara, 2006).

Onda U. Una onda U indica que se ha producido la repolarización de los ventrículos. Pequeñas ondas U de menos de 2 mm son un hallazgo normal. Ondas U anormalmente altas de más de 2 mm de altura pueden estar presentes en las siguientes situaciones: hipopotasemia, miocardiopatía, hipertrofia ventricular izquierda o administración excesiva de digitálicos, quinidina y procainamida (Wesley, 2011).

Intervalos del Electrocardiograma

Intervalo PR. Un intervalo PR mayor de 0.20 s representa la progresión retardada del impulso eléctrico a través del nodo AV, el haz de His o rara vez las ramas del haz. Un intervalo PR menor de 0.12 s suele estar presente cuando el impulso eléctrico se origina en un marcapasos ectópico en las aurículas cerca del nodo AV o en un marcapasos ectópico en la unión AV (Wesley,

2011). Si la duración de PR se prolonga por encima de 0.20 s nos referimos al bloqueo auriculoventricular de primer grado. Dicho trastorno suele asociarse a: 1) fiebre reumática; 2) algunos fármacos: digitálicos, quinidina, betabloqueadores; 3) cardioesclerosis; 4) enfermedades infecciosas: difteria, fiebre tifoidea, sífilis; 5) algunas cardiopatías congénitas; 6) cardiomiopatías; y 7) hipervagotonía.

El espacio PR se acorta en las siguientes eventualidades: 1) ritmo de la unión, sobre todo en sus modalidades altas; 2) extrasístoles de la unión; 3) síndrome de Wolff-Parkinson-White; y 4) síndrome de Lown-Ganong-White (Franco, 2005).

Intervalo QT. Un intervalo QT anormalmente prolongado, uno que excede el intervalo QT medio para cualquier frecuencia cardíaca dado en un 10%, representa una desaceleración en la repolarización de los ventrículos. Intervalos QT prolongados anormalmente pueden ocurrir en las siguientes situaciones (Wesley, 2011): 1) hipocalcemia; 2) acidosis; 3) isquemia miocárdica; 4) empleo de quinidina y propiofenona; 5) bradicardia; 6) hipotermia; 7) ensanchamientos del complejo QRS (alteraciones secundarias); 8) hipopotasemia y empleo de diuréticos; 9) forma hereditaria, asociada o no a sordera; 10) accidentes cerebrovasculares (en forma ocasional); 11) empleo de fenotiacinas y otros psicofármacos; 12) administración de propiofenona; y 13) miocardiopatías primarias.

Las causas de acortamiento del intervalo QT pueden deberse a: 1) empleo de compuestos digitálicos; 2) hiperpotasemia; 3) hipercalcemia; 4) taquicardia; 5) fiebre; y 6) adrenalina (Franco, 2005).

Intervalo RR. Los intervalos RR pueden ser iguales o desiguales en duración, dependiendo del ritmo subyacente. Nos referimos a esta igualdad como la regularidad.

Si los intervalos RR son iguales, la frecuencia ventricular es regular. Si no son iguales, la tasa es irregular. Ejemplos de ritmos irregulares incluyen las siguientes: 1) la fibrilación auricular y 2) bloqueos AV de segundo grado.

Intervalo JT. Es el intervalo entre el punto J (al finalizar el complejo QRS) y el fin de la onda T. Su medición es de utilidad en los casos de bloqueos de rama o pre-excitación ventricular en los cuales la medición del intervalo QT puede ser incorrecta por estar la repolarización falsamente prolongada al incluir una despolarización de mayor duración (Pérez y col., 2010).

Segmentos del Electrocardiograma

Segmento ST. Representa el instante de la activación, el reposo y el comienzo de la recuperación ventricular. Este segmento se mide desde el punto J hasta el comienzo de la onda T. Tiene una longitud hasta de 0.15 s, magnitud que carece de importancia clínica, ya que lo esencial es la presencia de sus desviaciones o desplazamientos de la línea isoeletrica. Estos desplazamientos pueden originarse en situaciones patológicas ya que son la forma de expresión de tejido miocárdico lesionado o como expresión del influjo de factores puramente fisiológicos, como los impulsos simpático-adrenérgicos emanados del sistema nervioso autónomo los cuales aumentan la conductividad, incrementando el voltaje de la onda P y en consecuencia influye en el aspecto de ST al causar una depresión en el punto J, el cual es su punto de partida. Además, sus

desplazamientos pueden ser primarios o secundarios a alteraciones previas a complejos ventriculares (Franco, 2005).

Las dos características más importantes de este segmento son el nivel y la forma. El nivel: normalmente, al igual que la línea de base, deber ser isoelectrico o estar levemente por encima o debajo de ésta. Se permite una elevación normal no mayor a 0.2 mV y una depresión no mayor a 0.5 mV. La elevación por encima de los valores normales sugiere un evento coronario agudo en evolución o una pericarditis, la depresión sugiere isquemia. La forma: el segmento ST debe iniciar isoelectrico y terminar ligeramente ascendente. Si el segmento ST es completamente recto se conoce con el nombre de depresión plana del ST y se observa frecuentemente en hipertensión arterial o en enfermedad cardíaca isquémica (Uribe y col., 2005).

Segmento TP. Como este segmento representa el espacio entre ciclos cardiacos, se ve acortado en taquicardias y prolongado en bradicardias (Franco, 2005).

NANOMEDICINA

El prefijo nano- proviene del latín *nanus*, que significa “enano” y actualmente tiene la acepción de una milmillonésima parte. Así un nanómetro (nm) es una milmillonésima parte (1/1,000,000,000) de un metro. Para tener una idea de qué tan pequeño es un nanómetro, pensemos en el diámetro de un cabello humano, el cual mide aproximadamente 75,000 nm. El tamaño del objeto más pequeño que se puede ver a simple vista es de aproximadamente 10,000 nm, el diámetro de un glóbulo rojo de 3,000 nm y la distancia entre dos átomos en un anillo, en una moneda o en cualquier objeto de oro es de 0.3 nm (Takeuchi, 2012).

Nanociencia y Nanotecnología

La nanociencia es el estudio de las propiedades y fenómenos asociados con los materiales a nanoescala, las cuales son reguladas en función de su tamaño (Hornyak y col., 2008). Por otro lado, el concepto de nanotecnología fue establecido por primera vez en 1974 por el japonés Taniguchi Norio, pero fue Richard Feynman, en su conferencia internacional “Hay mucho espacio en el fondo”, quien inició el camino para el desarrollo de la Nanociencia y la Nanotecnología (Mejías y col., 2009).

La nanotecnología pertenece a la rama de las Ciencias Aplicadas, la cual se centra en el diseño, desarrollo, caracterización y empleo de objetos en el rango de la escala nanométrica, la cual es de 1-100 nm. La nanotecnología es una disciplina reciente cuyos inicios se remontan a finales de los años 90s del siglo XX. Es una ciencia multidisciplinar, que abarca los campos de la física, química, informática, biología, entre otras ciencias (Blanco y col., 2011).

La nanobiotecnología es una subdisciplina de la nanotecnología, la cual se encarga de investigar las interacciones entre los objetos y/o dispositivos nanométricos y los sistemas biológicos. La nanobiotecnología en conjunto con la farmacología, producen nanomedicamentos, vehículos para el transporte específico y liberación controlada de fármacos y nanomateriales adyuvantes en el diagnóstico clínico (Oropesa y Jáuregui., 2012). La nanotecnología proporciona productos con nuevas propiedades fisicoquímicas diferentes a las de las moléculas individuales o sólidos de la misma composición. Los nanomateriales o nanopartículas (NP) pueden, ser procesados a partir de casi cualquier sustancia química, por lo que su diversidad es muy extensa (Tabla 2) (Gutiérrez y col., 2009). En los últimos 10 años, el número de publicaciones dedicadas al estudio de los materiales nanoestructurados ha crecido casi exponencialmente (Murty y col., 2013).

Tabla 2. Principales tipos de nanomateriales.

Tomada de Gutiérrez y col., 2009.

Liposomas
Polímeros
Nanopartículas de cerámica
Nanopartículas metálicas
Nanopartículas de oro
Nanomateriales de carbono (Fullerenos, nanotubos)
Puntos cuánticos
Dendrímeros

La nanotecnología ha tenido un fuerte impacto en el campo de la medicina, lo cual da origen a una nueva disciplina, la nanomedicina, que se define como la rama de la medicina que emplea nanomateriales para el diagnóstico, tratamiento, monitoreo y control de padecimientos que pudiesen presentarse en un individuo. De este concepto surgen tres nuevas áreas: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de medicamentos y la medicina regenerativa (Mejías y col., 2009).

El nanodiagnóstico diseña nanomateriales de análisis e imagenología, con el fin de descubrir alteraciones celulares en las etapas más tempranas posibles de la enfermedad. Los nanodispositivos de liberación de medicamentos, se encargan de transportar los fármacos específicamente a las áreas afectadas por algún trastorno; de esta manera la terapia es más efectiva y con menos efectos adversos sobre la salud. La medicina regenerativa tiene como objetivo reparar o reemplazar tejidos y órganos que hayan sido dañados durante el curso de un padecimiento, esto se logra con el empleo de herramientas nanobiotecnológicas (Blanco y col., 2011).

Nanomedicina

La nanomedicina hace uso de nanomateriales y/o nanodispositivos para el transporte específico y liberación controlada de medicamentos en la terapia de alguna afección en el individuo. Es un área que ha tenido un gran desarrollo durante los últimos decenios, donde convergen los campos de la química, biología, ingeniería, medicina, entre otros (Santa y col., 2013).

Como subdisciplina de la medicina, la nanomedicina integra el extenso campo de la nanobioingeniería; ésta hace uso de los conocimientos de la ingeniería genética y nanobiotecnología para el desarrollo de nanofármacos más específicos contra alguna afección. La

nanomedicina tiene la capacidad de hacer un diagnóstico poco invasivo al igual que una terapia mínimamente perjudicial para el individuo; esto se logra con el empleo de nanopartículas que transportan fármacos específicamente a las zonas afectadas. Además de un tratamiento terapéutico efectivo, las nanopartículas permiten un monitoreo en tiempo real más certero. En cuanto al nanodiagnóstico, este puede llevarse a cabo ya de sea de manera *in vitro* o *in vivo* en muestras como sangre, esputo, orina, saliva, heces y sudor. Una de las grandes ventajas del uso de nanopartículas en medicina, es que son capaces de interactuar con sistemas biológicos e identificar trastornos a nivel celular, lo cual es el inicio de la medicina personalizada (Castagnino, 2013).

Nanopartículas

Las nanopartículas se definen como estructuras sólidas que se encuentran en el rango de tamaño de 1-1.000 nm que pueden ser biodegradables o no (Hernández y col., 2010). Las nanopartículas pueden ser fabricadas de diversos materiales y con formas variadas, ya sean esferas, alambres, barras y tubos. Es posible controlar las condiciones de reacción y el método de síntesis durante la producción de las nanopartículas, lo cual permite obtener estructuras diversas como nanopartículas poliméricas, liposomas, nanopartículas metálicas, dendrímeros, entre otras; y el tipo de nanomaterial que se desea obtener va depender en gran medida de la aplicación específica para cual se desea utilizar (Paredes, 2011).

Las nanopartículas de metales, de óxidos metálicos o de compuestos basados en metales muestran interesantes propiedades biológicas, ópticas, magnéticas, electrónicas, catalíticas, etc. que, en general, se relacionan con el tamaño y la forma de los nuevos materiales y pueden ser interesantes desde el punto de vista de su aplicación práctica (Love y col., 2012). Las propiedades que presentan

las nanopartículas metálicas derivan de la relación entre su forma y tamaño, la densidad electrónica presente en su superficie (resonancia de plasmones) y sus capacidades superparamagnéticas (Monge, 2009). Las nanopartículas metálicas sintetizadas a partir de metales nobles como oro (Au) y plata (Ag) son ampliamente utilizadas por sus propiedades antimicrobianas para el tratamiento de infecciones por virus, hongos y bacterias (Oropesa y Jáuregui, 2012).

Las nanopartículas magnéticas, como las de óxido de hierro (Fe_2O_3), tienen especial interés porque pueden tener aplicación en áreas tan dispares como la del almacenamiento magnético, la fabricación de ferrofluidos (sustancias líquidas que incorporan estas nanopartículas) o para el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades (Serena, 2010).

Métodos de Síntesis

Los métodos de síntesis de las nanopartículas se clasifican en dos tipos según el tamaño del material del cual se parte para su elaboración. El método de arriba – abajo, en el que se utilizan procesos físicos de trituración, donde se parte de un material de mayor tamaño hasta obtener cuerpos de escala nanométrica. Y el método de abajo – arriba, en el que se utilizan procesos de químicos de nucleación en solución coloidal, donde se parte de un núcleo de algún material, y a partir de fenómenos de agregación, las partículas se van agrupando hasta formar estructuras de mayor tamaño que el núcleo original. Los métodos físicos tienen la ventaja de producir gran cantidad de nanopartículas, pero hay poco control sobre el tamaño de estas, además de consumir gran cantidad de energía. Los métodos químicos tienen como ventajas obtener nanopartículas con un tamaño mucho más uniforme que los métodos físicos y requerir poca cantidad de energía en el proceso de

síntesis, pero su desventaja es que se obtienen pequeñas cantidades de nanopartículas (Leyva, 2013).

El método más utilizado para la síntesis de nanopartículas es el método químico, específicamente la reducción química de sales metálicas en solución coloidal en presencia de agentes estabilizadores. El método de reducción química consiste en la reducción de una sal de un metal noble, esto da origen a átomos como puntos de nucleación los cuales formaran los “clusters” o agregados, cuyo tamaño aumentará conforme se sigan agregando más átomos al núcleo original; de esta manera se forman partículas o estructuras de mayor tamaño y formas complejas. Para evitar que las nanopartículas sintetizadas se aglomeren, es necesario utilizar un agente estabilizador (generalmente se emplean polímeros) el cual se adhiere en su superficie formando una especie de envoltura (Figura 8) que impide el proceso de aglomeración. Las principales ventajas que presenta el método de reducción química son su alta reproducibilidad y la capacidad de obtener nanopartículas con un tamaño más uniforme en comparación con los métodos físicos. (Sifontes y col., 2010).

Las nanopartículas metálicas pueden ser sintetizadas mediante una gran variedad de métodos, sin embargo la reducción química ha sido y es uno de los métodos más ampliamente utilizados. La síntesis biológica ha surgido como una opción para la obtención de materiales a escala nanométrica, debido principalmente a la creciente necesidad por utilizar métodos de síntesis más amigables con el medio ambiente (Monge, 2009).

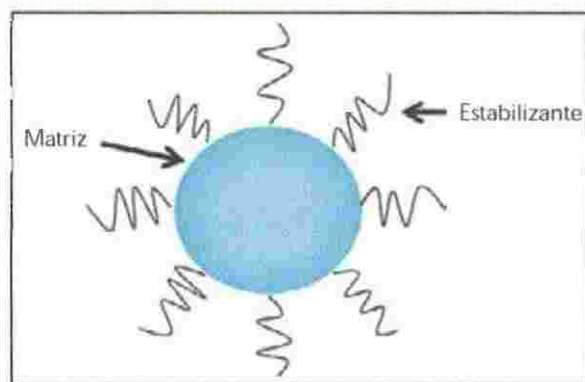


Figura 8. Representación esquemática de la estructura de una NP. Tomada de Leyva, 2013.

Síntesis verde de nanopartículas (método ecológico). Los organismos vivos pueden producir nanopartículas ya sea intra o extracelularmente, siendo ésta última la técnica más utilizada por los investigadores debido a que es más aceptable y menos costosa. Se han sintetizado nanopartículas de plata de alrededor de 10 nm, empleando el hongo *Aspergillus flavus*. También se han utilizado bacterias como la *Rhodospseudomonas capsulata* para producir nanopartículas de oro de diferentes formas y tamaños. Los tiempos de reacción empleando microorganismo son bastantes largos, con variaciones de 24 hasta 120 horas, además de presentar bajas escalas de producción. . En comparación con los microorganismos, el empleo de extractos de plantas como agentes reductores es una vía más rápida para la preparación de nanopartículas (Ronquillo y col., 2011).

En el método de síntesis verde con extractos de plantas, se utiliza una sal de plata como precursor metálico para la formación de las nanopartículas; este precursor reacciona con el extracto de planta (rico en potentes agentes reductores) y se lleva a cabo una reacción de óxido-reducción que da origen a nanopartículas con forma y tamaño específicos según las variantes controladas durante su síntesis (Rodríguez y col., 2013).

Nanopartículas de Plata

Hipócrates, padre de la medicina moderna, fue de los primeros en utilizar sales de plata como terapia para úlceras y heridas cutáneas. En los siglos XVII y XVIII se utilizaba el nitrato de plata para la curación de úlceras cutáneas; y fue solo hasta el siglo XIX cuando quedó establecida la gran capacidad antimicrobiana de la plata. Pero en el año 1940, tras la introducción de los antibióticos, el uso de sales de plata como tratamiento contra infecciones disminuyó considerablemente (Monge, 2009).

En tiempos más recientes, las AgNPs han sido utilizadas en una gran variedad de aplicaciones sanitarias. Las nanopartículas de plata suspendidas en gel permiten tratar quemaduras y evitar infecciones. Se ha demostrado que un gel elaborado a partir de AgNPs, aplicado sobre una quemadura, tiene la capacidad de eliminar las bacterias y, de este modo, disminuir el riesgo de infección y acelerar la cicatrización (Trop y col., 2006). También se utilizan AgNPs para el tratamiento de SIDA; investigadores de la Universidad de Texas han demostrado que cuando las AgNPs están unidas al VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1) se evita la adherencia del VIH-1 a las células huésped. Por otra parte, encontramos en el mercado algunos productos que contienen AgNPs, como calcetines con nanopartículas incorporadas, que inhiben los malos olores por las bacterias, o lavadoras de alta tecnología que desinfectan la ropa y suponen un ahorro energético. (Menéndez, 2010).

Toxicidad de las Nanopartículas de Plata

Recientemente los avances de la nanotecnología han llevado a una exposición continua de nuevos productos que contienen NPs metálicas. Los estudios de nanotoxicología se han mantenido por detrás de los avances de esta ciencia. Sin embargo los estudios de nanotoxicología existentes muestran una tendencia general de aumento en la toxicidad conforme el tamaño de las partículas disminuye. La toxicidad se asocia con factores como: 1) aumento del área de superficie; 2) la capacidad de pasar a través de barreras celulares; 3) aumento de la capacidad de activar a los neutrófilos; y 4) estimular la liberación de inflamatorios (Hubbs y col., 2009).

El desarrollo de las nanopartículas efectivas contra alguna enfermedad se debe fundamentalmente a sus propiedades fisicoquímicas, las cuales también pueden contribuir a su toxicidad en los organismos vivos. Además, algunas de las variables que determinan su toxicidad son su forma, tamaño, tipo de material, pureza, área superficial, carga eléctrica, características estructurales, dosis, vía de administración, concentración en el órgano diana y duración de la acción. (Gutiérrez y col., 2009). Se ha encontrado que las AgNPs presentan cierta toxicidad cuyo grado va depender de la relación que guardan sus características con el sistema biológico en el que son administradas (Love y col., 2012). Los principales efectos tóxicos que se han observado son en pulmón, tracto gastrointestinal, piel y corazón (Hadrup y Lam, 2014).

Toxicidad pulmonar. Las AgNPs depositadas en las cavidades y zona alveolar de los pulmones provocan una respuesta inflamatoria, ya que la fagocitosis de las AgNPs desencadena la activación de los macrófagos alveolares y la consecuente liberación de quimiocinas, citoquinas,

EROs (especies reactivas de oxígeno) y otras sustancias mediadoras que dan lugar a una inflamación continua (Sung y col., 2009).

Toxicidad gastrointestinal. El consumo de AgNPs en suspensión está relacionada a alteraciones perjudiciales, entre las que se encuentra la argiria y las úlceras intestinales (Wadhwa y col., 2005). Se ha sugerido que después de la ingesta de AgNPs, éstas se pueden ionizar debido a la acidez estomacal (Luoma y col., 2008). Diversos estudios han demostrado que es probable que las AgNPs o sus iones se trasladen desde el intestino al sistema sanguíneo, y pasar a la vía sistémica, induciendo alteraciones como la argiria y daño en el hígado.

Toxicidad dérmica. En experimentos realizados sobre piel con lesiones mecánicas, se han observado depósitos de plata dentro de ésta, a lo que comúnmente se le conoce como argiria. Las nanopartículas al ser fagocitadas por queratinocitos de la piel dan lugar a una respuesta inflamatoria (Monteiro y col., 2005). Además, también se observa incremento de las transaminasas hepáticas que demuestra afectación del hígado como resultado de la terapia con AgNPs. Por lo tanto, este suceso pone de manifiesto la disponibilidad de las AgNPs a nivel sistémico posterior al contacto dermal (Trop y col., 2006).

Toxicidad cardiovascular. La exposición y, por lo tanto, los efectos tóxicos a AgNPs, también puede suceder a través de un suministro intravenoso de dichas nanopartículas, como es en el caso de la liberación prolongada de medicamentos o su direccionamiento al sitio de acción. Las células del epitelio endotelial ubicadas en la cara luminal de los vasos sanguíneos son importantes para la generación de nuevos vasos sanguíneos a partir de unos ya preexistentes o por angiogénesis

(Clapp y col., 2006). Se han estudiado los efectos específicos de las AgNPs sobre las células endoteliales de las arterias coronarias y el tono vascular regular en los anillos de la aorta.

Se ha observado que las AgNPs interaccionan de dos maneras con las células del epitelio endotelial: cuando las AgNPs se encuentran a bajas concentraciones actúan como factores anti-proliferativos/vasoconstrictores que afectan la síntesis de óxido nítrico (NO). A concentraciones altas, las AgNPs estimulan la proliferación/ vasorrelajación mediada por NO (Rosas y col., 2009). Investigaciones previas han encontrado un incremento en el recuento eritrocitario, hemoglobina y hematocrito (Kim y col., 2010). Espinoza-Cristóbal y colaboradores (2013), además de observar incremento en el número de eritrocitos y la cantidad de hemoglobina, observaron aumento en el nitrógeno ureico en sangre. Los aumentos en estos parámetros de la sangre sugieren una mayor necesidad de transportar oxígeno o alternativamente, que la plata afecta los mecanismos que subyacen a la fisiología celular de la sangre. Las AgNPs también afectan el tejido hematopoyético (disminución de la pulpa roja y aumento de la pulpa blanca) y causan necrosis en los riñones, afectando la homeostasis de fluidos corporales (Sardari y col., 2012).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño Experimental

El estudio se realizó en ratas de la cepa Wistar (N = 8), machos, adultas, tomadas aleatoriamente del Bioterio de la Universidad de Colima. El peso de los animales al inicio de los experimentos osciló entre 266 ± 12 gramos para el grupo control (n = 4) y 272 ± 12 gramos para el grupo tratado (n = 4). Las ratas fueron alojadas en jaulas individuales de acrílico, tuvieron acceso libre a agua y alimento (cubos para roedores: 18% de proteínas, 5% de grasas, 5% de fibras, enriquecidos con minerales y vitaminas) y estuvieron aisladas en un cuarto con ciclos de luz-oscuridad controlados (12 hrs. / 12 hrs.) y temperatura regulada de 24 °C.

Se estudiaron 2 grupos experimentales: control y tratado. El grupo tratado se le administró durante 9 días nanopartículas de plata (disueltas en NaCl 0.9%) a una dosis de 1 mg/ kg de peso corporal por vía intraperitoneal, mientras el grupo control solo recibió solución salina. Los registros electrocardiográficos de ambos grupos fueron tomados a los días 3, 7 y 9 del tratamiento.

Nanopartículas de Plata (AgNPs)

Las AgNPs utilizadas en este trabajo, fueron adquiridas del Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Universidad de Sonora, las cuales fueron sintetizadas utilizando un método de síntesis verde según lo descrito en Rodríguez y colaboradores (2013).

Registro electrocardiográfico (ECG)

Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico a una dosis de 40 mg/kg de peso corporal por vía intraperitoneal. Alcanzada la sedación, la rata se sometió a un proceso de tricotomía en las zonas pectoral derecha, mesogastrio y flanco izquierdo, en las cuales fueron colocados los electrodos de registro (Figura 9).



Figura 9. Rata con tricotomía, preparada para la adquisición de un ECG.

El ECG fue obtenido utilizando la derivación electrocardiográfica DII. El patrón electrocardiográfico fue tomado por periodos de 60 segundos, tomando al menos 10 patrones para su posterior análisis. Los registros electrocardiográficos se realizaron con el equipo PowerLab 8/35 y la unidad Animal Bio Amp (ADInstruments), utilizando el programa LabChart versión 8.0.7 para la adquisición de datos.

Análisis de Datos

Los registros electrocardiográficos obtenidos, fueron procesados y analizados utilizando el ECG Analysis versión 2.4, una subrutina del programa LabChart versión 8.0.7. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SigmaPlot versión 12. Cada grupo tratado fue comparado con el grupo control utilizando la Prueba t de Student con un nivel de significancia del 95 %.

RESULTADOS

Intervalo RR

Se observó una disminución significativa en la duración del intervalo RR en el día 3 de iniciado el tratamiento con las AgNPs, después de 7 días del tratamiento aumentó significativamente respecto al control y se mantuvo hasta el día 9 de tratamiento. La disminución de la duración del intervalo RR fue acompañado con una elevación de los latidos por minuto después de 3 días de tratamiento con AgNPs (Figuras 10 y 11).

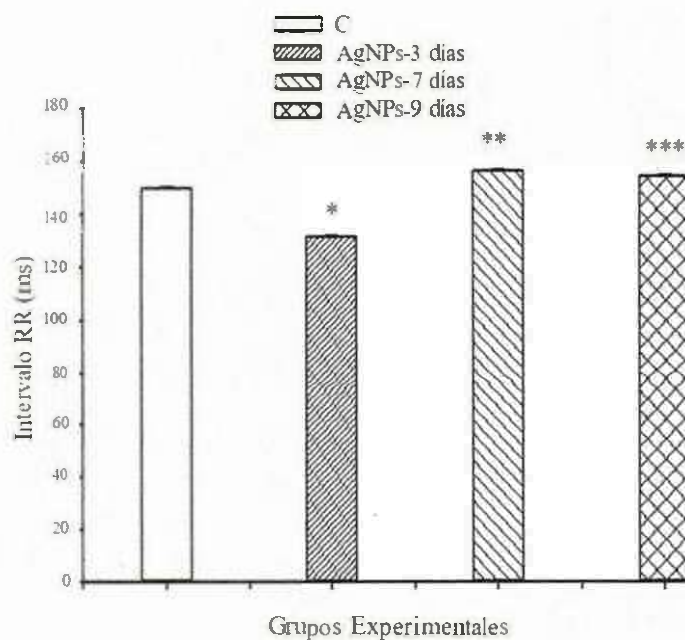


Figura 10. Efectos de las AgNPs sobre la duración (milisegundos) del intervalo RR. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. *, **, *** Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

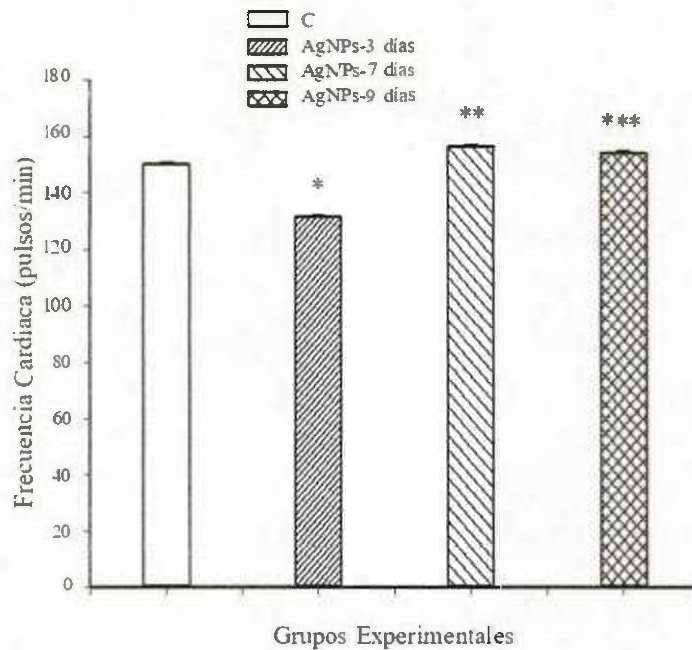


Figura 11. Efectos de las AgNPs sobre la frecuencia cardiaca (latidos por minuto). El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. *, **, ***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Duración de la Onda P

A los días 7 y 9 pos tratamiento con AgNPs se presentó un aumento de 2 milisegundos en la duración de la Onda P respecto al grupo control (Figura 12).

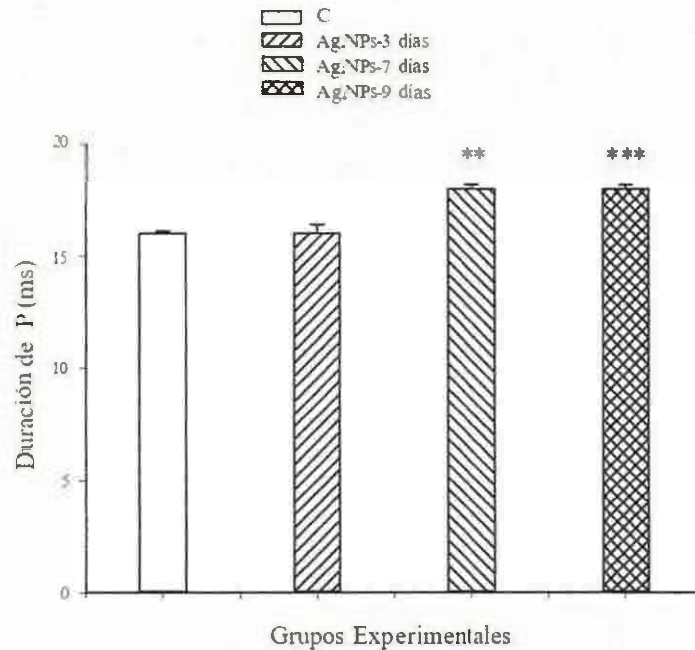


Figura 12. Efectos de las AgNPs sobre la duración (milisegundos) de la onda P. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. **,***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Amplitud de la Onda P

Los resultados muestran que las AgNPs inducen una disminución significativa de 6 a 7 milisegundos en la amplitud de la onda P que persistió durante todo el tratamiento, es decir, en las mediciones de los días 3, 7 y 9 (Figura 13).

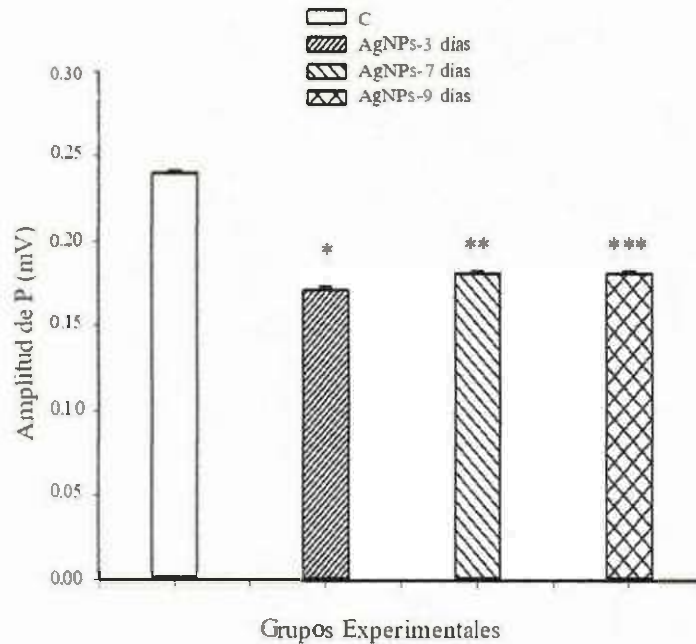


Figura 13. Efectos de las AgNPs sobre la amplitud (milivoltios) de la onda P. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, $n=8$. *, **, ***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Intervalo PR

Los resultados indican que las AgNPs inducen un aumento significativo de entre 5 y 6 milisegundos en la duración del intervalo PR a los días 7 y 9 de tratamiento, mientras que en el día 3 de tratamiento no se observaron diferencias significativas respecto al control (Figura 14).

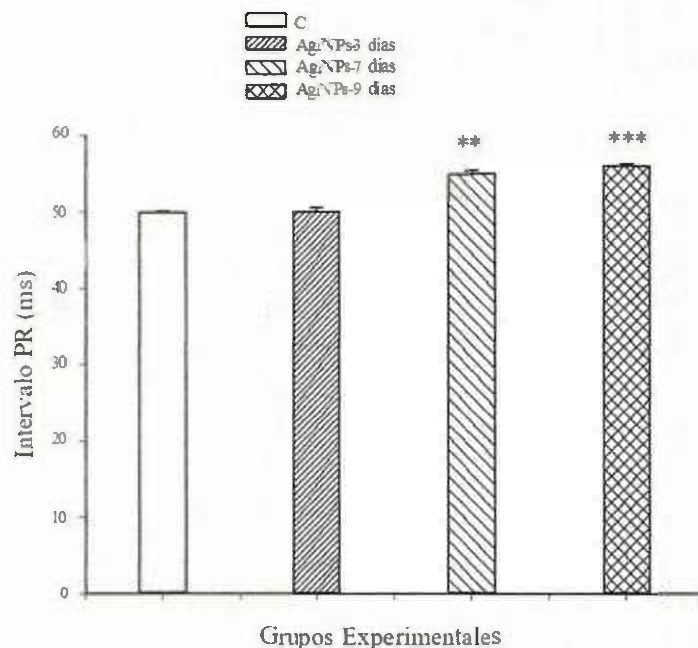


Figura 14. Efectos de las AgNPs sobre la duración (milisegundos) del intervalo PR. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, $n=8$. **, *** Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Amplitud de la Onda Q

En los experimentos realizados encontramos que las AgNPs inducen una reducción significativa en la amplitud de la onda Q que persistió durante todo el tratamiento, es decir, en las mediciones de los días 3, 7 y 9 (Figura 15).

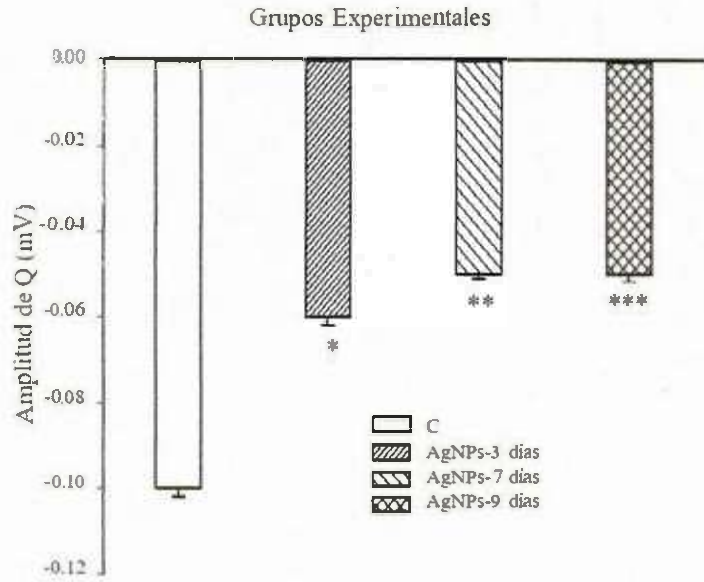


Figura 15. Efectos de las AgNPs sobre la amplitud (milivoltios) de la onda Q. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. *, **, ***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Amplitud de la Onda R

Las AgNPs inducen un aumento en la amplitud de la onda R después de varios días de tratamiento (días 3, 7 y 9) respecto al grupo control (Figura 16).

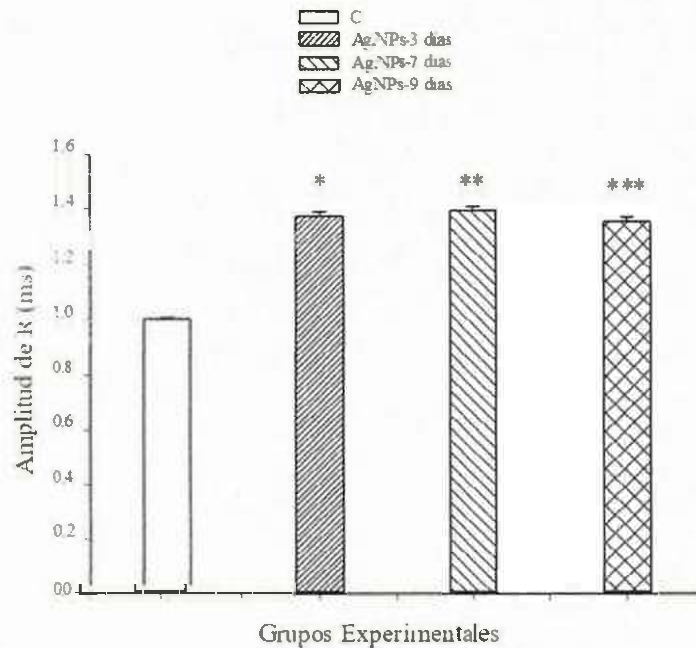


Figura 16. Efectos de las AgNPs sobre la amplitud (milivoltios) de la onda R. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. *, **, ***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Amplitud de la Onda S

Los resultados muestran que las AgNPs inducen un aumento en la amplitud de la onda S en los días 3, 7 y 9 de tratamiento respecto al grupo control (Figura 17).

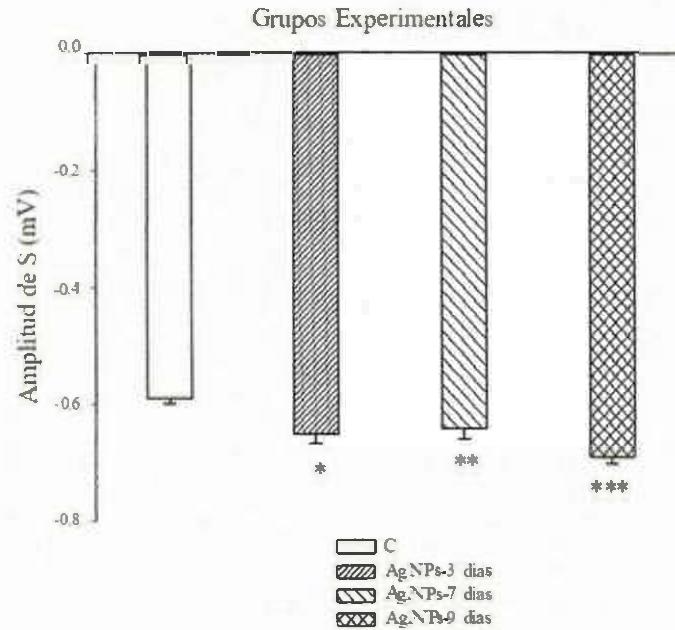


Figura 17. Efectos de las AgNPs sobre la amplitud (milivoltios) de la onda S. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, $n=8$. *, **, ***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Intervalo QRS

En los días 3 y 7 de tratamiento no se presentó ninguna alteración en la duración del intervalo QRS respecto al grupo control, sin embargo, el día 9 se observó un aumento de 2 milisegundos respecto al grupo control (Figura 18).

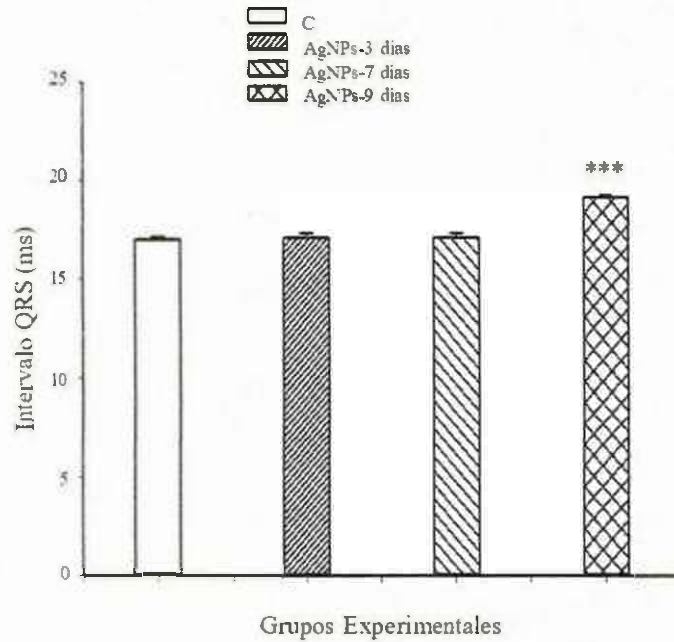


Figura 18. Efectos de las AgNPs sobre la duración (milisegundos) del intervalo QRS. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. *** Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Intervalo JT

Las AgNPs producen una reducción significativa de 12 – 18 milisegundos en la duración del intervalo JT durante todo el tratamiento respecto al grupo control (3, 7 y 9 días, ver Figura 19).

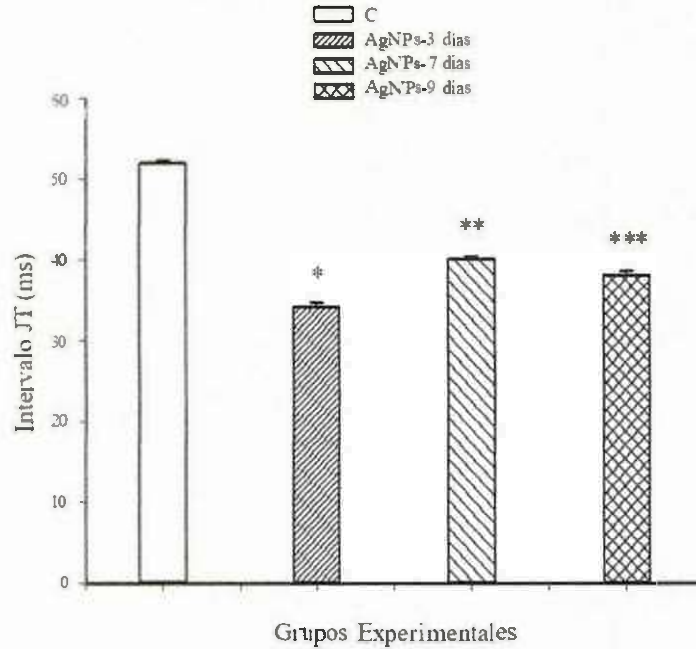


Figura 19. Efectos de las AgNPs sobre la duración (milisegundos) del intervalo JT. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. *, **,***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Amplitud del Segmento ST

Los experimentos muestran que las AgNPs inducen una reducción significativa en la amplitud del segmento ST en los días 7 y 9 post tratamiento (Figura 20).

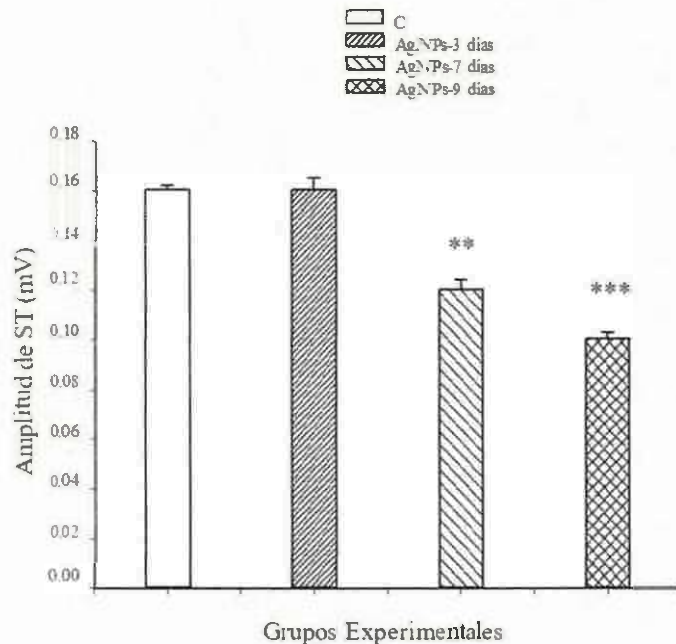


Figura 20. Efectos de las AgNPs sobre la amplitud (milivoltios) del segmento ST. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, n= 8. **,***Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Amplitud de la Onda T

Las AgNPs provocaron una disminución significativa en la amplitud de la onda T respecto al control después del tratamiento a diferentes tiempos (3, 7 y 9 días) (Figura 21).

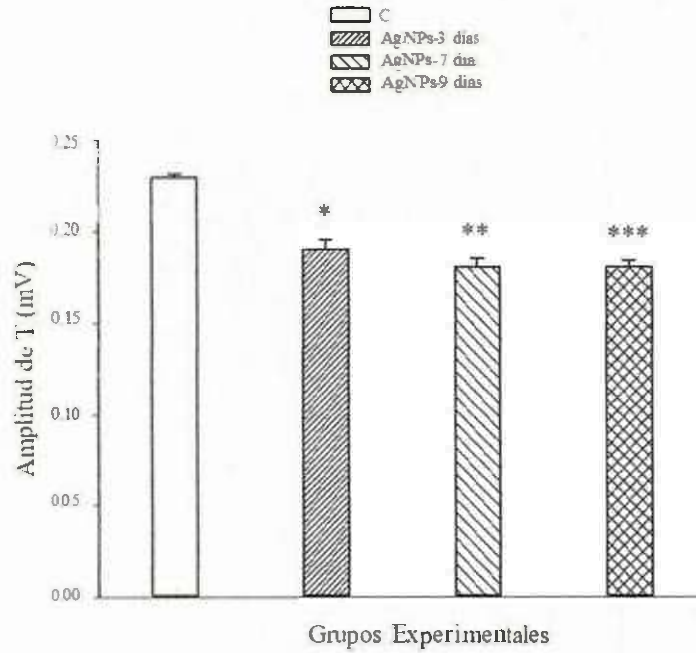


Figura 21. Efectos de las AgNPs sobre la amplitud (milivoltios) de la onda T. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, $n=8$. *, **, *** Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Intervalo QT

La administración de AgNPs induce una disminución de entre 7 y 20 milisegundos en la duración del intervalo QT a los 3, 7 y 9 días de tratamiento respecto al grupo control (Figura 22).

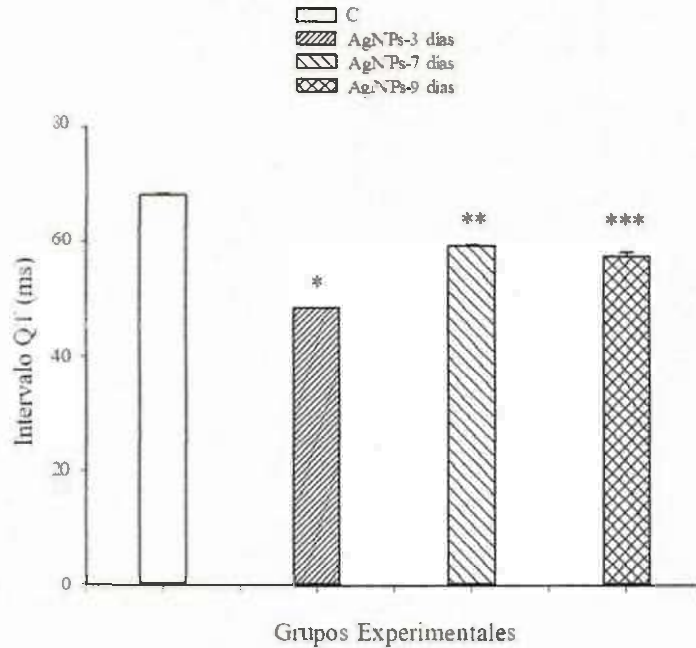


Figura 22. Efectos de las AgNPs sobre la duración (milisegundos) del intervalo QT. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, $n = 8$. *, **, *** Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

Intervalo QT Corregido

Los experimentos muestran que las AgNPs inducen una disminución significativa de 23 – 39 milisegundos en la duración del intervalo QT corregido a los 3, 7 y 9 días post tratamiento (Figura 23).

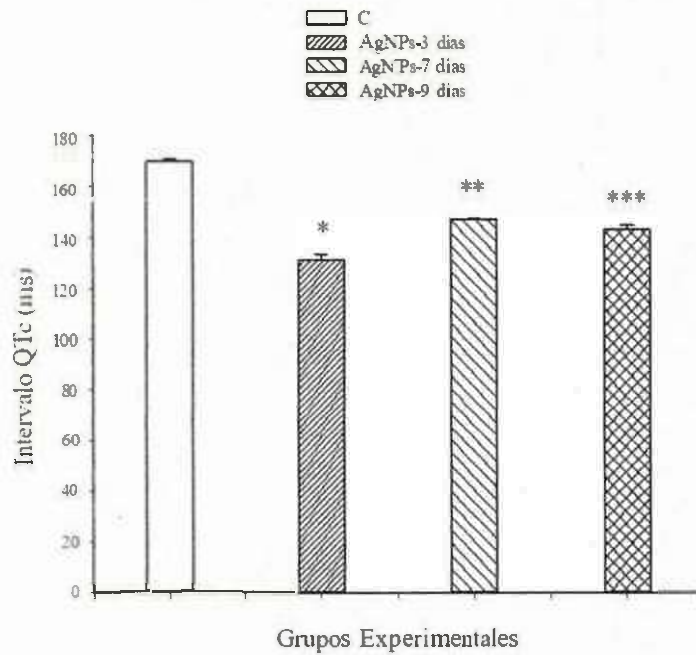


Figura 23. Efectos de las AgNPs sobre la duración (milisegundos) del intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca. El grupo tratado recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por 9 días. Los datos corresponden a medias \pm error estándar, $n=8$. *, **, *** Diferencia significativa comparada con el grupo control ($p < 0.01$).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que la administración de nanopartículas de plata vía intraperitoneal a ratas de la cepa Wistar, causan alteraciones en la frecuencia cardíaca y electrofisiología del corazón.

Las AgNPs disminuyen la duración (milisegundos) del intervalo RR, el cual se correlaciona con un aumento en la frecuencia cardíaca (aumento de los latidos por minuto). Estos resultados son similares a los efectos observados con nanopartículas de óxido de titanio, las cuales después de ser administradas a conejillos de indias provocaron un aumento en la frecuencia cardíaca (Stampfl y col., 2011). El aumento en la frecuencia cardíaca puede ser causado por tres mecanismos: 1) las TiO₂NPs interactúan directamente con las neuronas causando liberación de noradrenalina; 2) las TiO₂NPs causan la liberación de endotelina de las células endoteliales en el corazón, la cual mejora la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas al actuar sobre receptores de endotelina-1; o 3) las TiO₂NPs actúan directamente sobre las neuronas e inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs). Dichas EROs actúan sobre las mismas neuronas y causan la liberación de noradrenalina o interaccionan con las células endoteliales y provocan la liberación de endotelina (Stampfl y col., 2011)

Nunes y colaboradores (2014) observaron un aumento considerable de la frecuencia cardíaca al administrar nanopartículas de bario (BaNPs) a ratas de la cepa Wistar. En este mismo estudio, pero en preparaciones de corazones aislados *ex vivo*, observaron un incremento en la perfusión ventricular. Nunes y colaboradores sugieren que estos cambios están generalmente relacionados con sobrecarga de calcio en los cardiomiocitos. Especulan que las BaNPs inducen la liberación de

Ca^{++} del retículo sarcoplásmico, al mismo tiempo que incrementa la entrada de Ca^{++} al interior de los cardiomiocitos, lo cual lleva a un aumento en la velocidad contráctil del miocardio.

Nuestros resultados muestran un aumento en la duración (milisegundos) del intervalo PR. El intervalo PR, específicamente el segmento PR, representa el retraso fisiológico del impulso sinusal en el nodo AV (Uribe y col., 2005) y, un aumento en su duración, se interpreta como un retraso en la conducción eléctrica auriculoventricular o una conducción eléctrica lenta debido a un bloqueo auriculoventricular (Franco, 2005). Chin (2014), al administrar nanopartículas de oro (AuNPs) a conejos, observó que las AuNPs bloqueaban los canales de potasio presentes en la membrana de los cardiomiocitos ocasionando una disminución en la velocidad de conducción eléctrica auriculoventricular. Además, Chin identifica a las AuNPs como un nuevo agente terapéutico anti fibrilación auricular (anti-FA); el principal mecanismo que causa la fibrilación auricular es una alta concentración de potasio en el interior de la célula que afuera, lo cual lleva a un incremento en la función y aceleración de la repolarización (Nattel, 2009).

Por otra parte, nuestros resultados muestran un incremento en la duración de la onda P. El aumento de la duración de la onda P, está relacionada directamente con el intervalo PR, y un incremento persistente puede ocasionar crecimiento auricular, específicamente crecimiento de la aurícula izquierda, que se muestra en el electrocardiograma como ondas P planas y bifásicas (Uribe y col., 2005). Chen y colaboradores (2008), al administrar nanopartículas de silicio (SiO_2NPs) a ratas de la cepa Sprague-Dawley, observaron un incremento en el intervalo PR con ondas P anchas, sugiriendo que las SiO_2NPs inducen alteraciones en la conductividad de excitación de las células miocárdicas auriculoventriculares, lo cual desembocaba en un bloqueo de primer grado que llevaba a un alargamiento progresivo del intervalo PR.

RT170072

El aumento en la duración del complejo QRS mostrado en nuestro estudio, incrementa la probabilidad, si se mantiene por un tiempo prolongado, de padecer alteraciones en la conducción interventricular (arritmias ventriculares), hipertrofia ventricular y bloqueo parcial o total de las ramas del haz de His (Franco, 2005). Savi y colaboradores (2014), observaron una reducción del complejo QRS en ratas de la cepa Wistar administradas con nanopartículas de óxido de titanio (TiO₂NPs) sugiriendo que las TiO₂NPs aumentan la susceptibilidad a arritmias cardiacas vía acortamiento del tiempo de repolarización y por incremento de la excitabilidad cardiaca.

Además, Savi y colaboradores (2014) encontraron, a través de MET, depósitos de TiO₂NPs en las miofibrillas de los sarcómeros del músculo cardiaco. Estos depósitos de NPs afectaban directa y significativamente la maquinaria de acoplamiento excitación-contracción. Adicionalmente, la investigación de Savi y col.(2014) encontró un incremento de contracciones espontáneas siguiendo una alta frecuencia que quizás puede ser sinérgico con un incremento de eventos arrítmicos inducibles. También se observó una reducción significativa de la duración de la onda P, intervalo RR., segmento PQ y el intervalo QT.

Nuestros resultados muestran una disminución en la duración del intervalo QTc (corregido), si dicha disminución se mantiene por un tiempo prolongado, aumenta la susceptibilidad a arritmias ventriculares y fibrilación auricular (Franco, 2005). Leifert y colaboradores (2013), realizaron experimentos *in vivo* administrando nanopartículas de oro (AuNPs) a ratones y no observaron prolongación del intervalo QT. Posteriormente, realizaron el ensayo *in vitro*, utilizaron células 293, las cuales expresan el gen humano Go-Go-éter (hERG) (gen que produce el canal iónico de potasio dependiente de voltaje, que junto con otros canales iónicos, determina el potencial de acción cardiaco y frecuencia cardiaca) de la línea celular de riñón humano, y las expusieron igualmente a AuNPs, encontrando que las AuNPs se unían de manera irreversible a los canales iónicos de potasio

hERG. Además, Leifert y colaboradores (2013), identificaron a las AuNPs como un posible fármaco antagonista para la fibrilación auricular, ya que las altas concentraciones de potasio en el interior de la célula aumentan la susceptibilidad a arritmias auriculares (Nattel, 2009).

El intervalo JT ha sido propuesto como una medición más apropiada de la repolarización ventricular que el QT. Esta parece justificada, porque en una conducción normal, el intervalo QT es mayormente determinado por la duración de la repolarización, y eso corresponde al intervalo JT. Adicionalmente varios investigadores han determinado que JT es independiente de QRS y sugieren que el intervalo JT presenta mejor el tiempo específico de repolarización en comparación con el intervalo QT (Crow y col., 2003).

Dorantes y colaboradores (2011), relacionan directamente el acortamiento del intervalo JT con el padecimiento de QT corto. Además, Dorantes determina que la disminución sostenida y persistente de la duración del intervalo JT incrementa la probabilidad de padecer arritmias como fibrilación o taquicardias ventriculares. Shah (2010), encontró que ciertos fármacos, como pidacidil y leverovakalim, se unen a canales iónicos hERG de potasio, lo cual causa un acortamiento en la duración del potencial de acción, que se muestra en el ECG como un acortamiento de los intervalos QT y JT.

En nuestro estudio observamos una disminución en la amplitud de la onda P junto con un aumento en su duración, lo cual da origen a ondas P anchas que incrementa las probabilidades de sufrir dilataciones auriculares patológicas. En cuanto a las variaciones de las ondas que comprenden al complejo QRS, encontramos una disminución en la amplitud de la onda Q. La onda Q es originada por la despolarización del septum (Pozas, 2008), y su duración tiene mayor interés patológico que su amplitud; si la duración de la onda Q se mantiene por un tiempo prolongado, puede desembocar en taquicardias e hipertrofia ventricular izquierda (Franco, 2005). En nuestra investigación la

amplitud de la onda R presentó un incremento, que si se mantiene por un tiempo prolongado, puede ocasionar hipertrofia ventricular izquierda o bloqueo de rama del haz de His. La onda R representa la despolarización del ventrículo izquierdo. La despolarización del ventrículo derecho está representada por la onda S (Pozas, 2008). En nuestro estudio encontramos un incremento en la amplitud de la onda S, si dicho aumento es persistente, incrementa las probabilidades de padecer hipertrofia en el ventrículo derecho o un bloqueo de rama del haz de His (Franco, 2005).

Si las alteraciones en las amplitudes de las ondas del complejo QRS se mantienen por un tiempo prolongado, pueden causar daño en ambos ventrículos del corazón. Estudios de Raieszadeh y colaboradores (2013) al administrar AgNPs a pollos de engorda, encontraron que dichas nanopartículas causaron disminución en la contractilidad miocárdica e hipertrofia ventricular izquierda. Los estudios de nanopartículas demuestran que éstas bloquean los canales de potasio en las células cardíacas, lo cual lleva (al igual que algunos fármacos) a hipopotasemia o hipocalcemia, que causan alteraciones en la conducción eléctrica cardíaca, específicamente en la fase de repolarización.

En nuestro trabajo observamos disminución en la amplitud de la onda T y depresión del segmento ST; estos parámetros representan la fase de repolarización ventricular. Las alteraciones en la conducción eléctrica cardíaca comprenden aumento en la duración del complejo QRS, bloqueo auriculoventricular, prolongación del intervalo PR, aumento en la amplitud y duración de la onda P (El-Sherif y Turitto, 2011). El segmento ST representa el periodo de inactividad que separa la despolarización ventricular de la repolarización ventricular (Castellano y col., 2004). La longitud de este segmento carece de importancia clínica, su importancia es el desplazamiento que puede ser positivo o negativo (arriba o abajo, respectivamente) respecto a la línea de base. Stampfl y colaboradores (2011), en su estudio con TiO₂NPs, sugieren que los principales influjos fisiológicos

que obran sobre la morfología del segmento ST son los impulsos simpático-adrenérgicos emanados del sistema nervioso autónomo; estos incrementan la conductividad eléctrica (se acorta PR) y al mismo tiempo aumentan el voltaje de la onda P, y en consecuencia influye en el aspecto de ST al causar una depresión en el punto J, que es su punto de partida (Franco, 2005).

Los desplazamientos del segmento ST son las formas de expresión del tejido miocárdico lesionado y constituye un factor esencial en la fenomenología del infarto miocárdico, y señalan la fase aguda de su evolución. Los desplazamientos del segmento ST pueden ser primarios o secundarios a alteraciones previas en los complejos ventriculares (tal es el caso en los bloqueos de rama y las hipertrofias ventriculares) (Franco, 2005). Las deflexiones negativas de este segmento en nuestro estudio están representado por la reducción de la amplitud del segmento ST, la presencia persistente de dicha reducción, aumenta la probabilidad de sufrir isquemias (falta de oxígeno) de cardiomiocitos ventriculares.

En cuanto a la onda T, sus perturbaciones pueden ser primarias o secundarias al complejo QRS. Cuando son primarias se deben principalmente a enfermedad coronaria y cuando son secundarias se deben a isquemia, hipertrofias ventriculares, bloqueos de rama y extrasístoles ventriculares (Franco, 2005). Nuestros resultados muestran cambios en la amplitud de la onda T, estos cambios pueden considerarse secundarios, porque se presentan alteraciones previas en el complejo QRS (Franco, 2005).

CONCLUSIÓN

Las nanopartículas de plata sintetizadas por medio de un método de síntesis verde y administradas vía intraperitoneal a ratas macho de la cepa Wistar, causan un aumento en la frecuencia cardíaca e inducen alteraciones en la conducción eléctrica del corazón.

Los datos obtenidos en esta investigación, sugieren que la exposición a nanopartículas de plata en un sujeto sano podría inducir una patología cardíaca, sin embargo, en sujetos con enfermedades cardíacas como el síndrome del QT largo, fibrilación auricular y síndrome coronario, las nanopartículas de plata podrían ser utilizadas como un agente terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2015. About heart disease. Recuperado el 16 de Febrero de 2015, de <http://www.cdc.gov/heartdisease/about.htm>
2. [INEGI] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2015. Estadística. Temas. Población, hogares y vivienda. Mortalidad. Causas de defunción. Recuperado el 27 de Febrero de 2015, de <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/temas/default.aspx?s=est&c=17484>
3. [OMS] Organización Mundial de la Salud. 2014. Datos y estadísticas. Base de datos. El repositorio de datos. By theme. Noncommunicable diseases. Mortality. Cardiovascular diseases, deaths per 100,000. México. Recuperado el 27 de Febrero de 2015, de <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>
4. [OMS] Organización Mundial de la Salud. 2014. Países. México. Perfil del país. Enfermedades no transmisibles en inglés. Recuperado el 27 de Febrero de 2015, de http://www.who.int/nmh/countries/mex_en.pdf?ua=1
5. [OMS] Organización Mundial de la Salud. 2015. Media center. Fact sheets. Cardiovascular diseases. Recuperado el 17 de Febrero de 2015, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
6. [WHF] World Heart Federation. 2012. Home. Press. Fact sheets. Cardiovascular Disease terms. Recuperado el 18 de Febrero de 2015, de http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/documents/Fact_sheets/2012/CVD_terms.pdf
7. Ávalos A, Haza AI, Mateo D, Morales P. 2013. Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud humana y el medio ambiente. Rev. Com. Cie. Vet. (RCCV), 7(2): 1-23.

8. Blanco D, Pérez A, Acuña A, Carreño J. 2011. Nanomedicina: aspectos generales de un futuro prometedor. *Rev. Hab. Cie. Méd.* 10(3): 410-421.
9. Castagnino JM. 2013. Nanobiotecnología: nanomedicina y teranóstica. *Act. Bio. Clí. Lat.* 47(4): 635-637.
10. Castellano C. Pérez de Juan MA, Attie F. 2004. *Electrocardiografía Clínica*. 2ª ed. Madrid, España: Elsevier. 360 p.
11. Chen Z, Meng H, Xing G, Yuan H, Zhao F, Liu R, Chang X, Gao X, Wang T, Jia G, Ye C, Chai Z, Zhao Y. 2008. Age-Related Differences in Pulmonary and Cardiovascular Responses to SiO₂ Nanoparticle Inhalation: Nanotoxicity Has Susceptible Population. *Env. Sci. Tec.* 42(23): 8985–8992.
12. Chin C. 2014. Gold nanoparticle-spermidine complex blocks the inward rectifier potassium channel. *Ame. Jou. Card. Dis.* 4(2): 34-46.
13. Clapp C, Aranda J, González C, Jeziorski MC, Martínez de la Escalera G. 2006. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Tre. End. Met.* 17(8): 301-307.
14. Constanzo. L. 2011. *Fisiología*. 4ª ed. Barcelona, España: Elsevier. 496 p.
15. Coutiño EMR, Pérez RA. 2007. Los compuestos de plata y salud. *Altepepaktli*, 3(5): 29-38.
16. Crow RS, Hannan P T, Folsom AR. 2003. Prognostic significance of corrected qt and corrected jt interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex. *Circulation*. 108: 1985-19893.
17. Davis D. 2010. *Interpretación del ECG: Su dominio rápido y exacto*. 4ª ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. 492 p.

18. Dorantes M, López A, Castro J, Méndez A. 2011. Intervalo QT corto intermitente en un paciente con muerte súbita cardiaca. *Archivos de Cardiología de México*, 81(4): 322-326.
19. Dvorkin M, Cardinali DP, Iermoli R. 2010. Best & Taylor: Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. 1164 p.
20. El-Sherif N, Turitto G. 2011. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Card. Jou.* 18(3): 233-245.
21. Espinoza LF, Martínez GA, Loyola JP, Patiño N, Reyes JF, Vargas JM, Ruiz F. 2013. Toxicity, distribution, and accumulation of silver nanoparticles in Wistar rats. *J. Nan. Res.* 15(6): 1-12.
22. Franco, G. 2005. *Electrocardiografía*. 5ª ed.
23. Guadalajara JF. 2006. *Cardiología*. 6ª ed. D. F, México: Méndez Editores. 1192 p.
24. Guo C, Xia Y, Niu P, Jiang L, Duan J, Yu Y, Sun Z. 2015. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor- κ B signaling. *Int. Jou. Nan.* 10: 1463-1477.
25. Gutiérrez D, Jos A, Pichardo S, Puerto M, Sánchez E, Grillo A, Cameán AM. 2009. Nuevos riesgos tóxicos por exposición a nanopartículas. *Rev. Tox.* 26(2-3): 87-92.
26. Haberl N, Him S, Holzer, M, Zuchtriegel G, Rehberg M, Krombach F. 2015. Effects of acute systemic administration of TiO₂, ZnO, SiO₂, and Ag nanoparticles on hemodynamics, hemostasis and leukocyte recruitment. *Nanotoxicology*, 11: 1-9.
27. Hadrup N, Lam HR. 2014. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver. *Reg. Tox. Pha.* 68(2014): 1-7.

28. Hadrup N, Loeschner K, Mortensen A, Sharma AK, Qvortrup K, Larsen EH, Lam HR. 2012. The similar neurotoxic effects of nanoparticulate and ionic silver *in vivo* and *in vitro*. *Neurotoxicology*, 33 (3): 416–425.
29. Hernández G, Moreno A, Zaragoza F, Porrás A. 2010. Tratado de medicina farmacéutica. Madrid, España: Médica Panamericana. 831 p.
30. Hornyak GL, Tibbals HF, Dutta J. 2008. Introduction to nanoscience and nanotechnology. Washington, D. C., EUA: CRC Press. 1640 p.
31. Hubbs A, Mercer RR, Coad JE, Battelli LA, Willard PA, Sriram K, Wolfarth M, Castranova V, Porter D. 2009. Persistent pulmonary inflammation, airway mucous metaplasia and migration of multi-walled carbon nanotubes from the lung after subchronic exposure. *Tox. Sci.* 108(1): 457.
32. Kim YS, Song MY, Park JD, Song KS, Ryu HR, Chung YH, Chang HK, Lee JH, Oh KH, Kelman BJ, Hwang IK, Yu IJ. 2010. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Par. Fib. Tox.* 7: 1-11.
33. Leifert A, Pan Y, Kinkeldey A, Schiefer F, Setzler J, Scheel O, Lichtenbeld H, Schmid G, Wenzel W, Jahnen W, Simon U. 2013. Differential hERG ion channel activity of ultrasmall gold nanoparticles. *Pro. Nat. Aca. Sci. USA*, 110(20): 8004–8009.
34. Leyva G. 2013. Nanopartículas de plata: tecnología para su obtención, caracterización y actividad biológica. *Inv. Dis.* 2(1): 18-22.
35. Li Y, Chen DH, Yan J, Chen Y, Mittelstaedt RA, Zhang Y, Biris AS, Heflich RH, Chen T. 2012. Genotoxicity of silver nanoparticles evaluated using the Ames test and *in vitro* micronucleus assay. *Mut. Res.* 745(1-2): 4-10.

36. Love SA, Maurer MA, Thompson JW, Lin YS, Haynes CL. 2012. Assessing nanoparticle toxicity. *Ann. Rev Ana. Che.* 5: 181-205.
37. Luoma SN. 2008. Silver nanotechnologies and the environment: old problems or new challenges? Project on emerging nanotechnologies. Washington, DC: Woodrow Wilson International Center for Scholars. 66 p.
38. Mejías Y, Cabrera N, Toledo AM, Duany OJ. 2009. La nanotecnología y sus posibilidades de aplicación en el campo científico-tecnológico. *Rev. Cub. Sal. Púb.* 35(3): 1-9.
39. Menéndez A. 2010. Una revolución en miniatura: nanotecnología al servicio de la humanidad. Valencia, España: Universidad de Valencia. 176 p.
40. Monge M. 2009. Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas. *Ana. Quí.* 105(1): 33-41.
41. Monteiro NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE. 2005. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Tox. Let.* 155(3): 377-84.
42. murty BS, Shankar P, Raj B, Rath BB, Murday J. 2013. Textbook of nanoscience and nanotechnology. Nueva Delhi, India: Springer. 244 p.
43. Nattel S. 2009. Calcium-activated potassium current: a novel ion channel candidate in atrial fibrillation. *Jou. Phy.* 587(Pt 7): 1385-1386.
44. Nunes AD, Ramalho LS, Souza AP, Mendes EP, Colugnati DB, Zufelato N, Sousa MH, BakuzisAF, Castro CH. 2014. Manganese ferrite-based nanoparticles induce ex vivo, but not in vivo, cardiovascular effects. *Int. Jou. Nan.* 9: 3299–3312.
45. Oropesa R, Jáuregui UJ. 2012. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. *Rev. CENIC Cie. Bio.* 43(3).

46. Paredes D. J. 2011. Estudio del efecto antibacteriano de nanopartículas de plata sobre *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Tesis de Licenciatura. Bogotá, Colombia: Universidad Industrial de Santander. 99 p.
47. PérezAR, Schapachnik E, Dubner S, Baranchuk A. 2010. El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente. Segunda parte: descripción del síndrome del QT prolongado, del QT corto y de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Fed. Arg. Car. 39(2): 69-80.
48. Pozas G. 2008. El Electrocardiograma Normal: Parte 2. Avances, 9(26): 38-42.
49. Pryskoka AO. 2014. Study of the effect of colloidal solution of silver nanoparticles on parameters of cardio- and hemo-dynamics in rabbits. Lik. Spr. (5-6): 146-50.
50. Raieszadeh H, Noaman V, Yadegari M. 2013. Echocardiographic Assessment of Cardiac Structural and Functional Indices in Broiler Chickens Treated with Silver Nanoparticles. The Sci. Wor. Jou. 2013, 931432.
51. Rodríguez E, Iñiguez R, Navarro RE, Herrera R, Tánori J, Iñiguez C, Maldonado A. 2013. Synthesis of silver nanoparticles using reducing agents obtained from natural sources (*Rumex hymenosepalus* extracts). Nan. Res. Let. 8: 318.
52. Ronquillo de Jesús E, Aguilar MA, Guzmán J, San Martín E. 2011. Síntesis y caracterización de nanopartículas de plata empleando extractos de plantas. AMIDIQ. 4118-4123.
53. Rosas H, Jiménez S, Martínez PP, Gracia E, Terrones H, Terrones M, Hussian SM, Ali SF, González C. 2009. Effect of 45-nm silver nanoparticles on coronary endothelial cells and isolated rat aortic rings. Tox. Let. 191(2-3): 305-313.

54. Santa CF, López BL. 2013. Materiales poliméricos en nanomedicina: transporte y liberación controlada de fármacos. *Rev. Aca. Col. Cie. Exa. Fis. Nat.* 37(142): 115-121.
55. Sardari RRR, Zarchi SR, Talebi A, Nasri S, Imani S, Khoradmehr A, Sheshde SAR. 2012. Toxicological effects of silver nanoparticles in rats. *Afr. Jou. Mic. Res.* 6(27): 5587-5593.
56. Savi M, Rossi S, Bocchi L, Gennaccaro L, Cacciani F, Perotti A, Amidani D, Alinovi R, Goidoni M, Iliatis I, Lottici PP, Bersani D, Companini M, Pinelli S, Petyx M, Frati C, Gervasi A, Urbanek K, Quaini F, Buschini A, Stilli D, Riverti C, Macchi E, Mutti A, Miragoli M, Zaniboni. 2014. Titanium dioxide nanoparticles promote arrhythmias via a direct interaction with rat cardiac tissue. *Par. Fib. Tox.* 11:63.
57. Serena PA. 2010. La nanotecnología. Madrid, España: CSIC-CSIC Press. 134 p.
58. Shah RR. 2010. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. *Br. Jou. Pha.* 159(1): 58-69.
59. Sifontes AB, Melo L, Maza C, Mendes JJ, Mediavilla M. 2010. Preparación de nanopartículas de plata en ausencia de polímeros estabilizantes. *Qui. Nov.* 33(6): 1266-1269.
60. Stampfl A, Maier M, Radykewicz R, Reitmeir P, Gottlicher M, Niessner R. 2011. Langendorff heart: a model system to study cardiovascular effects of engineered nanoparticles. *Aes. Nan.* 5(7): 5345-5353.
61. Sung JH, Ji JH, Park JD, Yoon JU, Kim DS, Jeon KS, Song MY, Jeong J, Han BS, Han JH, Chung YH, Chang HK, Lee JH, Cho MH, Kelman BJ, Yu IJ. 2009. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Tox. Sci.* 108(2): 452-461.
62. Takeuchi N. 2012. Nanociencia y nanotecnología. D. F., México: Fondo de Cultura Económica. 154 p.

62. Troop M, Novak M, Rodl S, Hellbom B, Kroell W, Goessier W. 2006. Silver coated ressing
neticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient. *Jou. Tra.*
00(3): 648-652.
64. Uribe W, Duque M, Medina E. 2005. *Electrocardiografía y arritmias*. Bogotá, Coiombia:
P.L.A Editores Ltda. 144 p.
65. Vera OE, Duque E, Rivera J. 2006. Extracción de características de la señal
electrocardiográfica mediante software de análisis matemático. *Sci. Tec.* 12(31): 59-64.
66. Wadhwa A, Fung M. 2005. Systemic argyria associated with ingestion of colloidal silver.
Der. Onl. Jou. 11(1):12.
67. Wesley K. 2011. *Huszar's. basic dysrhythmias and acute coronary syndromes: Interpretation
and management*. St. Louis, EUA: Elsevier. 504 p.