

## Caracterización electrocardiografica de la funcionalidad cardiaca en ratones sanos de la cepa NMRI

Electrocardiographic characterization of cardiac functionality in healthy NMRI mice strain.

<sup>1</sup>Giraldo Urbina Elidiosmar, <sup>1</sup>Yustiz Aparicio María D., <sup>1</sup>Pérez Pérez Ana I., <sup>1</sup>Santeliz Ramos Sonia M., <sup>\*1</sup>Bonfante Cabarcas Rafael A.

<sup>1</sup>Unidad de Bioquímica, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela. <sup>1\*</sup>Rafael Bonfante Cabarcas. Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto, Venezuela. Teléfono:58-251-2591854: E-mail: \*rcabarca@ucla.edu.ve, eligirau96@hotmail.com, danielayustiz@hotmail.com, aisap1999@gmail.com, ssanteliz@ucla.edu.ve.

### RESUMEN

En el presente estudio se caracterizaron bajo anestesia con pentobarbital sódico y ketamina, los parámetros electrocardiográficos en 74 ratones adultos machos sanos de la cepa NMRI, en configuración bipolar, utilizando electrodos tipo aguja posicionados en el tejido subcutáneo, en las derivaciones: DI, DII, DIII y AVF respectivamente. Obtuvimos que la morfología electrocardiográfica típica de un ratón NMRI sano contiene una onda P predominantemente monofásica positiva, un complejo QRS con una onda Q poco perceptible, una onda R positiva y una onda S negativa; la cual se continua con una onda ascendente con una deflexión positiva, seguida de una onda descendente, cuyo decaimiento puede ser definido con dos componentes: rápido ( $\tau = 4$  ms) y lento ( $\tau = 67$  ms); el componente lento antes de alcanzar la línea isoeletrica puede delinear una hemiconvexidad superior o una concavidad por debajo de la línea isoeletrica. La onda ascendente posterior a la onda S y el componente rápido del decaimiento definirían la onda J; mientras que el componente lento junto con la hemiconvexidad superior o con la concavidad inferior la onda T. Conclusión: los resultados presentados pueden ser utilizados para definir los rangos electrocardiográficos de normalidad numéricos y morfológicos en ratones NMRI.

**Palabras Clave:** ECG, electrocardiografía, ratones NMRI, onda J.

### ABSTRACT

In the present study, we have characterized under anesthesia with sodium pentobarbital and ketamine, electrocardiographic parameters in 74 healthy male adult mice of the NMRI strain, in bipolar configuration, using needle-type electrodes positioned in the subcutaneous tissue, using DI, DII, DIII and AVF derivations. We obtained that, typical electrocardiographic morphology of a healthy NMRI mouse contains: a predominantly positive monophasic P wave, a QRS complex with a small Q wave, a positive R wave and a negative S wave; which continues with an upward wave with a positive deflection, followed by a descending wave, whose decay can be defined with two components: fast ( $\tau = 4$  ms) and slow ( $\tau = 67$ ); the slow component can delineate a superior hemiconvexity or a concavity below the isoelectric line before reaching it. The upward wave after the S wave and the fast decay component would define the J wave; while the slow component together with the upper hemiconvexity or with the lower concavity the T wave. Conclusion: the presented results define the numerical and morphological electrocardiographic ranges of healthy NMRI mice that it would have a reference value to compare with other strains and diseased mice.

**Keywords:** ECG, electrocardiography, NMRI mice, J wave

Recibido: 03-08-2020

Aceptado: 10-10-2020

## INTRODUCCION

El uso de la electrocardiografía en modelos murinos ha sido de gran utilidad para la caracterización de enfermedades cardiovasculares. A pesar de las marcadas diferencias anatómicas entre estos animales de experimentación y el ser humano, los modelos murinos reproducen apropiadamente las patologías cardíacas observadas en los humanos, lo cual es válido para los trastornos electrocardiográficos [1].

El ECG consiste en el registro de los potenciales eléctricos producto de la actividad eléctrica del corazón, generándose un patrón definido de ondas. La onda P (en el humano) que consiste en una deflexión positiva que se encuentra asociada con la despolarización auricular. El complejo QRS está compuesto por 3 ondas sucesivas: la onda Q con una deflexión negativa que hace referencia a la despolarización de la porción basal del tabique interventricular; la onda R con una deflexión positiva que hace referencia a la despolarización de la porción apical del tabique interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo, y la onda S con una deflexión negativa, que hace referencia a la despolarización de la porción basal y posterior del ventrículo izquierdo. Finalmente, la onda T presenta una deflexión positiva que hace referencia a la repolarización ventricular. Además de las ondas que reflejan los potenciales cardíacos, el electrocardiograma también permite medir la velocidad de conducción de los potenciales cardíacos a través de las estructuras del corazón, el segmento PR mide la velocidad de conducción del impulso eléctrico entre nodo sinusal y el nodo aurículo ventricular, el segmento QRS determina la duración del complejo QRS, el segmento ST mide la duración de la repolarización ventricular y el segmento QT determina la duración total promedio del potencial de acción cardíaco [2].

Los estudios electrocardiográficos realizados en modelos murinos han demostrado que los patrones de los potenciales eléctricos registrados electrocardiográficamente son similares al observado en los humanos, sin embargo, dado que en los modelos murinos no existe segmento ST, se planteó inicialmente que la onda que emerge directamente de la onda S

era una onda tardía perteneciente al complejo QRS y que sería una particularidad del EKG en murinos [3]. Sin embargo, estudios posteriores determinaron que esta onda que surge al final del complejo QRS, en realidad representa una onda similar a la onda T, lo cual fue demostrado fisiopatológicamente por las variaciones que presenta la onda al ser sometido al animal a variaciones de la temperatura, a hipoxia o cuando se le administraba potasio [4, 5].

Con el advenimiento de la tecnología que permite la generación de animales transgénicos, se han podido establecer modelos animales para determinadas enfermedades cardíacas, al inducir mutaciones observadas en las patologías cardíacas humanas o mutar genes fisiológicamente importantes en el funcionamiento del corazón [1]. En los modelos murinos es donde se ha logrado desarrollar con propiedad y reproducibilidad esta tecnología, y es donde se logra observar una gran similitud fisiopatológica y clínica con las patologías cardíacas humanas. Por lo tanto, con el advenimiento de animales transgénicos, los modelos murinos se han convertido en una herramienta imprescindible en el estudio de las patologías del corazón y por ende los estudios electrocardiográficos en murinos representan una técnica de gran utilidad y relevancia en el estudio de patologías cardíacas en estos modelos animales [2].

Uno de los modelos murinos más utilizados en el estudio de enfermedades cardiovasculares es la cepa NMRI, su nombre hace referencia al Instituto de Investigación Médica Naval (Naval Medical Research Institute) de Suiza, donde fueron desarrollados. Este modelo ha tenido una amplia aplicación en biología general, toxicología y farmacología, donde la mayor parte de los parámetros son conocidos, además su bajo costo de mantenimiento representa una ventaja insoslayable para la investigación en modelos animales.

El estudio de la caracterización electrocardiográfica de ratones sanos es importante para el uso de patrones de valorización a la hora de realizar futuros trabajos de investigación en el campo de trastornos cardiovasculares, así como

también poder compararlos con otras patologías que se presenten según sea el caso. Los ratones NMRI han sido estudiados como modelos de la enfermedad de Chagas con enfoques hacia las características clínicas [6], parasitológicas [7, 8, 9], histopatológicas [10], inmunológicas [8, 11] y genéticas [12], de dicha afección. Sin embargo, existen pocos estudios relacionados con los trastornos electrocardiográficos observados en ratones chagásicos, es por esta razón que en el presente estudio pretendemos alcanzar un primer objetivo que es la caracterización electrocardiográfica de ratones sanos a los fines de luego caracterizar las alteraciones electrocardiográficas en ratones inoculados con *Trypanosoma cruzi*.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Población y Muestra

La población estuvo representada por un total de 74 ratones machos, de la cepa NMRI, adultos, con un peso entre 30 y 40 gr, provenientes del Bioterio del Decanato de Ciencias Veterinarias de la Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado" (Barquisimeto, Venezuela). La totalidad de la muestra se conservó dentro del Bioterio del Decanato de Ciencias de la Salud (Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, Estado Lara, Venezuela), en jaulas de 29x30x13,5 cm, en grupos entre 5 a 6 ratones por jaula, a temperatura ambiente (24-30°C), con libre acceso a alimento balanceado en pellets (Protinal, Venezuela) y al agua. Los procedimientos experimentales se basaron en los principios establecidos en el Manual de Bioética y Bioseguridad del Fondo Nacional para Ciencia y Tecnología (Fonacit), Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología, Caracas, Venezuela.

### Protocolo de la Valoración Electrocardiográfica

Bajo anestesia general inducida por Pentobarbital Sódico 5 mg/kg y Ketamina 5 mg/kg, ambos vía intraperitoneal, los animales son fijados a través de los miembros y de la cola con cinta adhesiva, en posición decúbito dorsal. Los registros electrocardiográficos se realizaron bajo una configuración bipolar, donde todos los electrodos se colocaron en el tejido subcutáneo. Los electrodos se conectan

a un amplificador BioAmp (ADInstruments, Nueva Zelanda 1988), las señales analógicas se convierten en señales digitales a través de la interface Powerlab/8sp (ADInstruments) conectada a un ordenador personal, utilizando el software Chart v4.2.1 (ADInstruments), la captura de la señal se realizó a una frecuencia de 1.000 eventos/seg y se filtró a 60 Hz.

Las derivaciones que se utilizaron para el análisis de datos fueron las siguientes: **DI:** El electrodo positivo se encuentra junto con el negativo en la articulación del hombro izquierdo, mientras que el de referencia se posiciona en la articulación del hombro derecho; **DII:** El electrodo positivo se posiciona en el apéndice xifoides, el negativo ubicado en la articulación del hombro derecho y el de referencia en la articulación del hombro izquierdo; **DIII:** Tanto el electrodo negativo como el electrodo de referencia se van a posicionar en la articulación del hombro izquierdo y el positivo se mantiene en el apéndice xifoides; **AVF Bipolar:** El electrodo negativo está posicionado en la línea media del mentón por encima del maxilar inferior debajo de la zona labial, el positivo mantiene su ubicación al igual que el de referencia.

### Análisis de los datos

Los datos fueron registrados y guardados a través del programa Labchart 7 Pro, el cual fue utilizado para medir automáticamente la amplitud y la duración de las ondas y los intervalos. Los datos son presentados en promedios  $\pm$  error estándar, con sus valores mínimos y máximos, la mediana, los percentiles 5 y 95%, los cuales fueron calculados a través del programa Graph Pad Prism.

Los valores de los intervalos PR, QRS y QT fueron corregidos respecto a la frecuencia cardíaca según la ecuación de Bazett:  $QTc = QT / \sqrt{RR}$

El análisis de decaimiento de la onda JT se realizó a través de una ecuación de decaimiento exponencial para 2 componentes utilizando el programa Graph Pad Prism.

## RESULTADOS

La morfología típica de los trazos electrocardiográficos registrados en los

ratones NMRI en las diferentes configuraciones son mostrados en la Figura 1, donde observamos la onda P precediendo al complejo QRS, el cual se continúa sin ninguna transición por la onda JT.

La morfología de la onda P es variable de acuerdo a la derivación en la cual se realizó el registro electrocardiográfico. Normalmente observamos las siguientes variaciones: positiva, negativa, bifásica positiva-negativa, bifásica negativa-positiva, Onda P compuesta por 2 picos positivos a la cual se le denomina bimodal positiva y con dos picos negativos bimodal negativa (ver Figura 2). En la Tabla I mostramos las diferentes frecuencias de morfologías observadas en la onda P para las configuraciones DII, DIII y AVF. Observamos que en la derivación DII predomina la onda P positiva representando un 80% de frecuencia en los registros realizados, en la DIII se observa con mayor frecuencia la onda P negativa y la onda P bifásica positiva-negativa con un 45% y 34%, respectivamente; en AVF predomina la onda P positiva y la onda P bifásica positiva-negativa en proporciones casi iguales (38-40 %). La onda P presenta un eje predominantemente dirigido a la izquierda a  $47,72^\circ$ . La onda P es seguida del intervalo PR, el cual posee una duración promedio 39,76 ms, variando entre 34,95 y 52,93mV.

El complejo QRS tiene una duración entre 8 y 17,40 mseg, siendo la onda Q poco perceptible, puede presentarse como una onda negativa, como una línea isoeletrica o como un tenue ascenso positivo; la onda R siempre es de carácter positivo de morfología bien definida, donde el tiempo necesario para alcanzar el pico es de 5,68 ms; la onda S en la mayoría de los casos es negativa, sin embargo, en algunos ratones se observa el punto de inflexión por encima de la línea isoeletrica (Ver Figura 3). El eje del complejo QRS se encuentra hacia la izquierda en sentido vertical a  $83,07^\circ$

La onda JT aparece inmediatamente después de la onda RS, tiene una primera porción ascendente (onda J) cuya duración tiende a ser entre 0,55 a 5,35 mseg hasta alcanzar el pico, luego presenta una onda T descendente que al ser analizada matemáticamente, por una ecuación de decaimiento exponencial posee 2 componentes: un componente de descenso

rápido que tiene una duración promedio de 4,09 ms representando el 90,51% de la totalidad de la porción descendente y un componente de descenso lento con una duración de 67,04 mseg que representa un 9,47%. El decaimiento lento de la onda T, puede delinear antes de alcanzar la línea isoeletrica una hemiconvexidad superior, una concavidad inferior o simplemente regresar a la línea isoeletrica. Para fines comparativos el descenso de la onda T puede ser mejor definida determinando la amplitud de la onda a los 5 mseg, 10 mseg, 20 mseg, 40 mseg y 60 mseg, posterior al pico de la J (ver Figura 4 y Tabla II).

En la Figura 5 se muestran los cambios electrocardiográficos observados al ser tratados los ratones con isoproterenol 1 mg/Kg: la onda J disminuye progresivamente de amplitud y simultáneamente una onda T negativa se va delineando claramente.

La Tabla II muestra los valores de las variables estudiadas en ratones sanos, donde se da a conocer un patrón de valores guía para futuros análisis electrocardiográficos en animales de experimentación.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo analizamos los datos electrocardiográficos de los ratones sanos de la cepa NMRI, donde mostramos que la morfología típica electrocardiográfica de un ratón sano contiene una onda P predominantemente monofásica positiva, un complejo QRS con una onda Q poco perceptible, una onda R positiva y una onda S descendente negativa; la cual se continua con una onda JT ascendente con una deflexión positiva y un decaimiento que posee 2 componentes, uno rápido y uno lento, que puede antes de alcanzar la línea isoeletrica delinear una pequeña hemiconvexidad por encima de la línea isoeletrica, delinear una concavidad por debajo de la línea isoeletrica o simplemente alcanzar tempranamente la línea isoeletrica (Ver Figura I).

La onda P en el electrocardiograma representa la despolarización de las aurículas, donde la aurícula derecha se despolariza primero que la aurícula izquierda, debido a que el nódulo sinoauricular (SA) actúa como marcapasos, generando impulsos eléctricos regulares que luego son transmitidos a la

aurícula izquierda a través del fascículo de Bachmann; sin embargo, dado que el ascenso de la onda despolarizante de la aurícula derecha es más lento, los picos de las ondas de despolarización de ambas aurículas tienden a coincidir y se superponen, formando lo que denominamos onda P [2].

En el presente estudio, el ECG de los ratones sanos fue asociado significativamente con una onda P monofásica positiva predominante en la derivación II, sin embargo, en la derivación AVF la onda P monofásica positiva tiene una frecuencia similar a la onda P bifásica positiva-negativa, mientras que en la derivación III la morfología de la onda P es predominantemente negativa. Estos resultados pueden ser explicados por los valores encontrados en el eje de la onda P, entre 0 y +30°, lo cual refleja una mayor horizontalidad del eje con respecto a los valores reportados en los humanos, el cual se encuentra entre +45 y +75° [13].

La onda Q ocurre como consecuencia del comienzo de la activación ventricular, que se lleva a cabo en la parte superior del tabique interventricular. En el humano la onda Q puede ser observada en las derivaciones I, II, aVL, V5 y V6, con un vector que se dirige a la derecha y hacia abajo, delineando una onda negativa. En el ratón sano observamos que la onda Q no se observa frecuentemente, esto ocurre debido a que el miocardio de la parte superior del tabique interventricular está en estrecho contacto con el Haz de His, por lo tanto, el inicio de la activación del septum se continúa directamente con el Haz de His en sentido apical, por lo tanto ninguna onda debe delinearse. Sin embargo, observamos que la onda Q se vuelve visible cuando existe un infarto transmural tanto en los murinos como en los humanos [15, 16, 21].

La onda R y S en el modelo murino tiene un comportamiento similar al de los humanos, la onda R indica la despolarización temprana de los ventrículos, mientras que la onda S está relacionada con la despolarización de la pared posterodiafragmática del ventrículo izquierdo [17].

En este estudio observamos que la onda S se continúa de la onda JT, sin definir un punto J y sin delinear un segmento ST, como es lo normalmente observado en los humanos y

otras especies de animales. La onda JT desciende dos componentes, el componente lento termina delineando una pequeña hemiconvexidad positiva o una concavidad negativa. Planteamos que el descenso rápido de la onda JT es parte de la repolarización rápida junto con el ascenso JT, por lo tanto pueden ser definidos como una onda J, mientras que el descenso lento y las deflexiones positivas o negativas representan la repolarización ventricular lenta y podrían ser la onda T murina.

Para entender la disimilitud en los patrones electrocardiográficos de la repolarización ventricular entre humanos y murinos, debemos analizar el potencial de acción cardíaco en ambas especies. El potencial de acción de los cardiomiocitos murinos se inicia al igual que en el humano, con una fase de despolarización rápida o Fase 0, que es generada por corrientes de sodio (INa) [18], seguida de una fase de repolarización rápida (Fase 1). Esta repolarización temprana es rápida y robusta en los murinos, representando al menos el 50 % de la amplitud del potencial de acción, mientras que en los humanos tiene poca amplitud, representando menos del 10 % de la amplitud del potencial de acción. En los humanos la repolarización rápida es seguida de una despolarización sostenida que delinea una meseta causada por corrientes de  $Ca^{2+}$  (Fase 2). Esta meseta representa el equilibrio entre las corrientes de  $Ca^{2+}$  hacia dentro de la célula y las corrientes de  $K^{+1}$  hacia fuera de la célula. A la fase de meseta continúa, la fase de repolarización lenta (Fase 3), donde se involucran corrientes de potasio Iks e Ikr de alta conductancia que permiten revertir en su totalidad la despolarización del cardiomiocito. La Fase 2 de meseta, es prácticamente imperceptible en el potencial de acción en los murinos y la Fase 1 de repolarización rápida, prácticamente se continúa con la Fase 3 de repolarización lenta. La tenue meseta y la Fase 3 en los murinos, desplazan poca carga, por lo tanto, tienen una baja amplitud y un decaimiento con una pendiente menor, esto debido a que la despolarización celular fue mayoritariamente contrarrestada por la despolarización rápida. Dado el perfil del decaimiento y la amplitud de la fase de

repolarización lenta, no se define claramente una onda T. Molecularmente, la diferencia en las morfologías de la repolarización son explicadas porque los ratones expresan altas densidades de corrientes Ito e IKur y bajas densidades de corrientes de calcio, IKs e IKr, mientras que los humanos expresan altas concentraciones de IKs e IKr, bajas concentraciones de corrientes Ito y no expresan corrientes IKur.

Adicionalmente, las ondas repolarizantes son producto de gradientes eléctricos existentes en la pared ventricular, debido a que las duraciones de los potenciales de acción son diferentes en el endocardio respecto al epicardio y que las densidades de corrientes Ito, Ikur, IKs e IKr también son diferentes en estas áreas. Así el gradiente endocardio-epicardio de Ito e Ikur ayudan a delinear la onda J en los murinos, mientras que los gradientes de Iks e Ikr ayudan a delinear la onda T en los humanos. Dado que las densidades y los gradientes de Ito e Ikur en los humanos son imperceptibles, no se delinea una onda J, de la misma manera las densidades y los gradientes de IKs e IKr en los murinos son bajos, no permitiendo delinear una onda T típica.

La onda J ha sido observada en condiciones fisiológicas en humanos, caninos, mandriles y ballenas, considerándose una variante electrocardiográfica en el 2 a 5 % de la población humana y alrededor del 30 % de la población canina [19]-. Sin embargo, la onda J puede representar un signo electrocardiográfico patológico que ha sido observado en la isquemia miocárdica, angina vasoespástica incluyendo Prinzmetal, hipertrofia ventricular izquierda, hipotermia, hipercalcemia, hemorragia subaracnoidea, Síndrome de Brugada, Fibrilación Ventricular Idiopática y en las sobredosis de cocaína y haloperidol [20].

Al realizar una comparación de los patrones electrocardiográficos normales de la cepa NMRI, estudiada en este trabajo, con otras cepas [21], encontramos que en trabajos realizados en ratones de la cepa FVB, 129P2 y 129P2 Scn5a1798insd encontraron resultados similares a los nuestros, resaltando los componentes de la repolarización ventricular, en donde la onda J resultó de un gradiente de repolarización

desde la base de los ventrículos al ápex, configurando la onda positiva descrita anteriormente; sin embargo, se apreció una onda T que se hace negativa en derivaciones I, II, III y AVF.

Merentie et al. [15]. demostraron cambios morfológicos en el electrocardiograma murino que varían de acuerdo a la edad de los ratones, mostrando que la frecuencia cardíaca, la duración de la onda P y la conducción auriculoventricular se incrementaron con la edad, mientras que la amplitud de la onda R disminuyó; así mismo, la aparición de arritmias se observó con mayor frecuencia en los grupos de mediana edad y la negativización de la onda T (comúnmente observada en ésta cepa) fue mayor a medida que aumentó la edad de los ratones.

Por otra parte, Speerschneider y Thomsen [22]. realizaron estudios electrocardiográficos en ratones C57BL/6J mediante telemetría, observando ondas T negativas en las derivaciones I,II aVL y aVF, mientras que la morfología de las ondas P en las derivaciones I, II y III fueron similares a las encontradas en esta investigación.

En conclusión, en el presente estudio presentamos la caracterización electrocardiográfica en ratones NMRI sanos a los fines de aportar un sustento científico para los futuros trabajos electrocardiográficos en modelos patológicos o transgénicos desarrollados en esta cepa de ratones.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Elidiosmar Giraldo y Daniela Yustiz pertenecen al programa de Talento Científico Juvenil de la Unidad de Bioquímica, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico y Tecnológico (CDCHT), Universidad Centro Occidental Lisando Alvarado (UCLA).

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Doevendans PA, Daemen MJ, de Muinck ED, Smits JF. Cardiovascular phenotyping in mice. *Cardiovasc Res* 1998; 39(1):34-49.
- [2] Huszar R. Arritmias, principios, interpretación y tratamiento. Tercera Edición. Madrid, España: Ediciones Harcourt; 2002. pp 544
- [3] Agduhr F, Stenstrom N. The appearance of the electrocardiogram in heart

lesions produced by cod liver oil treatment. *Acta Paediatr* 1929; 8:493-510.

[4] Richards AG, Simonson E, Visscher MB. Electrocardiogram and phonogram of adult and newborn mice in normal conditions and under the effect of cooling hypoxia and potassium. *Am J Physiol* 1953; 174:293-298.

[5] Goldbarg A, Hellerstein H, Bruell J, Daroczy A. Electrocardiogram of the normal mouse, *Mus musculus*: general considerations and genetic aspects. *Cardiovasc Res* 1968; 2:93-99.

[6] Alvarado-Tapias E, Miranda-Pacheco R, Rodríguez-Bonfante C, Velásquez G, Loyo J, Gil-Oviedo M., et al. Electrocardiography repolarization abnormalities are characteristic signs of acute chagasic cardiomyopathy. *Invest Clin*. 2012; 53(4):378-394.

[7] Lugo de Yarbuh A, Araujo S, Colasante C, Alarcón M, Moreno E. Effects of Acute Chagas disease on mice central nervous system. *Parasitol Latinoam* 2006; 61(1-2):3-11.

[8] Manzanilla J, Rodríguez C, Alvarez C, Bonfante-Cabarcas R, Alvarez J, Rodríguez R, et al. Caracterización parasitológica, patogénica e inmunogenica de cepas salvajes de *T.cruzi* aisladas en los Estados Lara y Yaracuy- Venezuela. *Bol Méd Postgrado*. 2004; 20 (2):62-67.

[9] Lugo de Yarbuh A, Cáceres K, Sulbarán D, Araujo S, Moreno E, Carrasco H, et al. Proliferación de *Trypanosoma cruzi* en la membrana peritoneal y líquido ascítico de ratones con infección aguda. *Bol Mal Salud Amb* 2013; 53(2):146-156.

[10] Deutschländer N, Vollerthun R, Hungerer KD. Histopathology of experimental Chagas disease in NMRI-mice. A long term study following paw infection. *Trop Med Parasitol* 1978; 29(3):323-329.

[11] Alarcón M, Goncalves L, Colasante C, Araujo S, Moreno E, Pérez-Aguilar M. La infección por *Trypanosoma cruzi* en ratones gestantes induce una respuesta inmune celular con producción de citocinas en sus fetos. *Invest Clin* 2011; 52(2): 150-161.

[12] Contreras VT, De Lima AR, Zorrilla G. *Trypanosoma cruzi*: Maintenance in Culture Modify Gene and Antigenic Expression of Metacyclic Trypomastigotes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998; 93(6):753-760.

[13] Santeliz S, Caicedo P, Giraldo E, Alvarez C, Yustiz MD, Rodríguez-Bonfante C, et al. Dipyridamolepotentiatedthetrypanocidaleffect of nifurtimox and improvedthecardiacfunction in NMRI micewithacutechagasic miocarditis. *MemInst Oswaldo Cruz* 2017; 112(9):596-608.

[14] Boukens BJ, Rivaud MR, Rentschler S, Coronel R. Misinterpretation of the mouse ECG: musing the waves of *Mus musculus*. *J Physiol* 2014; 592(21): 4613-4626.

[15] Merentie M, Lipponen JA, Hedman M, Hedman A, Hartikainen J, Huusko J, et al. Mouse ECG findings in aging, with conduction system affecting drugs and in cardiac pathologies: Development and validation of ECG analysis algorithm in mice. *Physiol Rep*. 2015; 3(12): e12639. doi: 10.14814/phy2.12639. PMID: 26660552; PMCID: PMC4760442.

[16] Wehrens XH, Kirchhoff S, Doevendans. Mouse electrocardiography: an interval Mof thirty years. *Cardiovasc Res*. 2000; 45(1):231-237.

[17] Cardiology Teaching Packag [internet]. Nottingham: University of Nottingham; [citado 28 febrero 2017] <http://www.nottingham.ac.uk/nursing/practice/resources/cardiology/function/s-wave.php>

[18] Nerbonne JM. Studying cardiac arrhythmias in the mouse-A Reasonable model for probing mechanisms ?. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14(3):83-93.

[19] Agudelo CF, Schanilec P. The canine J wave. *Vet Med* 2015; 60(4): 208-212.

[20] Rituparna S, Suresh S, Chandrashekar M, Purvez G, Sunil S, Durairaj M. et al. Occurrence of "J Waves" in 12-Lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular Basis. *PACE*. 2007; 30:817-819.

[21] Boukens BJ, Hoogendijk MG, Verkerk AO, Linnenbank A, van Dam P, Remme CA., et al. Early repolarization in mice causes overestimation of ventricular activation time by the QRS duration. *Cardiovasc Res*. 2013; 97(1):182-191.

[22] Speerschneider T, Thomsen MB. Physiology and analysis of the electrocardiographic T wave in mice. *Acta Physiol* 2013; 209:262-271.

**TABLA I.-** Frecuencia de las diferentes morfologías de la onda P observadas en las distintas derivaciones electrocardiográficas

<b>Onda P</b>	<b>DII</b>		<b>DIII</b>		<b>AVF</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Positiva</b>	59	80	12	16	29	40
<b>Negativa</b>	1	1	33	45	11	15
<b>Bifásica Positiva-Negativa</b>	9	12	24	34	28	38
<b>Bifásica Negativa-Positiva</b>	2	3	1	1	1	1
<b>Bimodal Negativa</b>	2	3	3	4	4	5
<b>Bimodal Positiva</b>	1	1	0	0	1	1

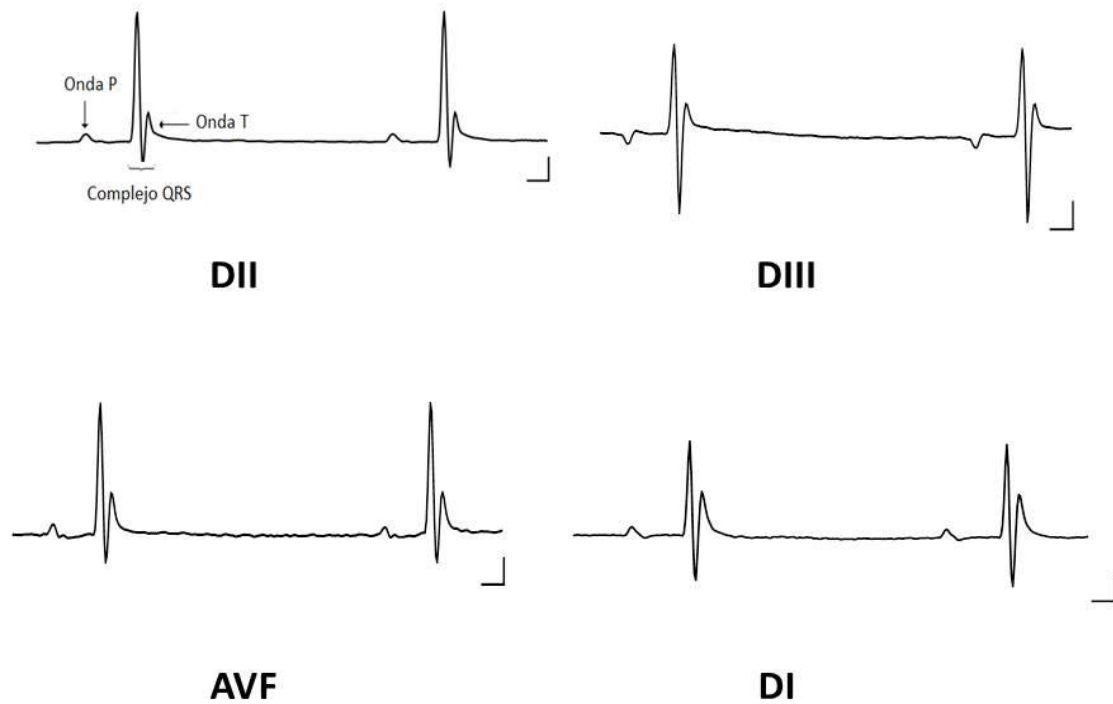


El ECG en ratones NMRI sanos

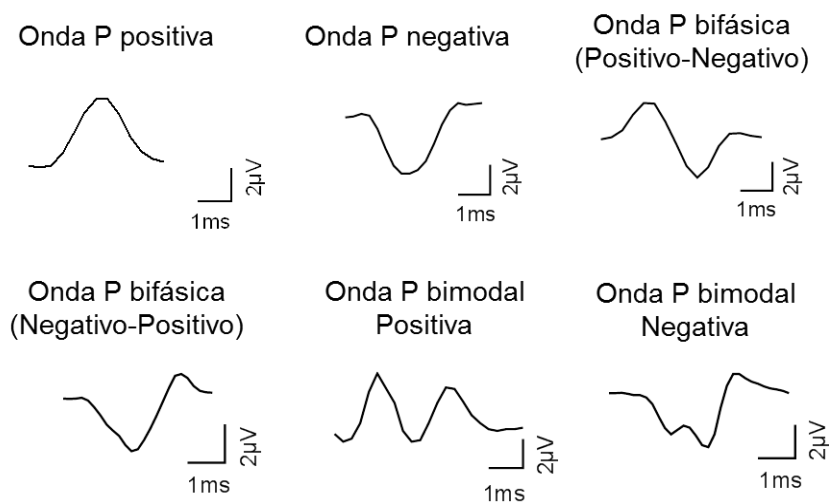
**TABLA II.-** Parámetros electrocardiográficos en ratones NMRI sanos

	<b>Promedio ± SEM</b>	<b>Valor Mínimo</b>	<b>Valor Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Percentil 5%</b>	<b>Percentil 95%</b>
<b>FC</b> (eventos/min)	333,8 ± 12,03	132,5	675,4	322,7	197,5	566,3
<b>PR</b> (ms)	39,76 ± 8,16	29,26	65,29	39,76	33,64	63,61
<b>PRc</b> (ms)	96,23 ± 1,63	66	145	96,50	72,75	122,5
<b>QRS</b> (ms)	11,27 ± 0,22	8	17,40	11	8,72	15,21
<b>QRSc</b> (ms)	25,69 ± 0,42	19	38	25	20,75	32,25
<b>QT</b> (ms)	79,75 ± 4,95	17,9	200,7	70,64	20,41	156,9
<b>QTc</b> (ms)	176,8 ± 9,21	40,66	358,5	179,3	59,13	324,8
<b>Pa</b> (μAmp)	89,35 ± 4,99	-89,68	205,6	89,85	28,53	147,7
<b>Ra</b> (μAmp)	1140 ± 36,29	516,5	2278	1128	652,8	1600
<b>Sa</b> (μAmp)	-214 ± 21,98	0	1090	179,1	0	-618,8
<b>Ta</b> (μAmp)	409,7 ± 14,60	151,1	721,9	389,2	221	651,8
<b>Eje P</b> (°)	47,72 ± 3,08	0	86	46,50	4	84
<b>Eje QRS</b> (°)	83,07 ± 1,09	23	94	86	66	89
<b>Eje T</b> (°)	85,95 ± 0,40	75	94	86	79,75	90,25
<b>Ascenso QR</b> (ms)	5,68 ± 0,13	4	9	5	4	8
<b>Ascenso T</b> (ms)	1,99 ± 0,12	0,55	5,35	1,62	0,77	4,08
<b>Tau 1</b> (ms)	4,09 ± 0,11	1,98	7,590	4,060	2,47	5,84
<b>Tau 1</b> (%)	90,51 ± 1,13	70,06	100	91,26	73,47	100
<b>Tau 2</b> (ms)	67,34 ± 5,10	12,97	164,4	57,10	31,07	157,2
<b>Tau 2</b> (%)	9,47 ± 1,13	0	29,04	9,76	0	26,53
<b>Ta 5 ms</b> (μAmp)	34,28 ± 0,86	12	50,29	34,14	22,77	45,84
<b>Ta 10 ms</b> (μAmp)	18,35 ± 0,75	0	31,89	19,74	4,68	27,93
<b>Ta 20 ms</b> (μAmp)	11,50 ± 0,73	-6,070	26,24	11,50	-0,38*	20,72
<b>Ta 40 ms</b> (μAmp)	8,11 ± 0,64	-10,90	21,19	7,99	0	16,49
<b>Ta 60 ms</b> (μAmp)	6 ± 0,62	-2,05	30,45	5,26	-0,33*	15,56

FC: Frecuencia Cardíaca. Los intervalos PR, QRS y QT fueron corregidos de acuerdo al método de Bazget (ver materiales y métodos).



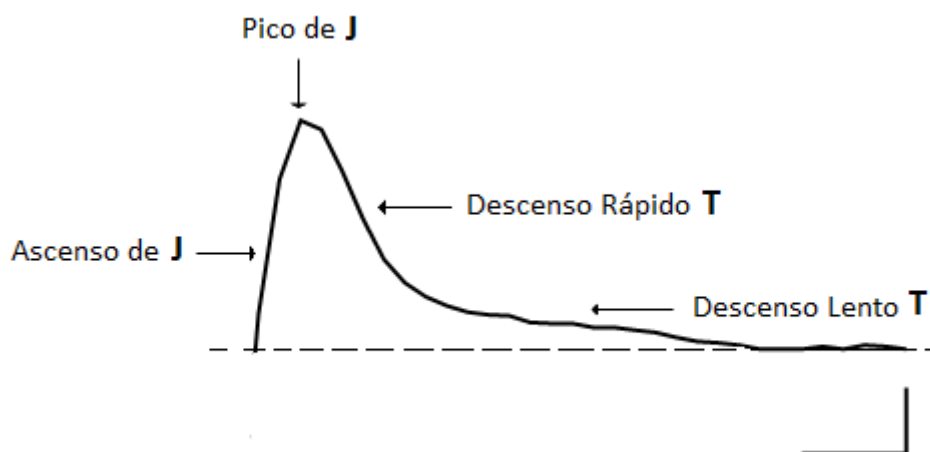
**FIGURA 1.-** Registro electrocardiográfico en ratones NMRI sanos en diferentes derivaciones. Morfología típica de los complejos electrocardiográficos de ratones NMRI en las derivaciones bipolares DI, DII, DIII y AVF. Los registros fueron obtenidos en configuración bipolar con una frecuencia de captura de 1kHz. Se indican las ondas que componen un complejo electrocardiográfico. La línea vertical y la línea horizontal de la escala representan 250  $\mu$ V y 20 ms, respectivamente.



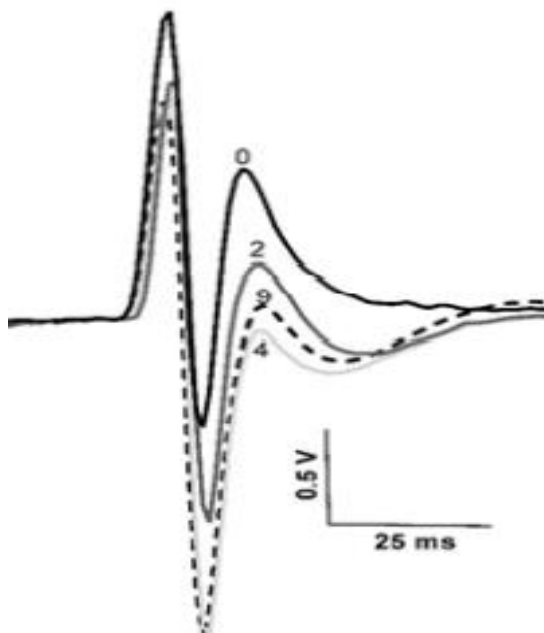
**FIGURA 2.-** Variantes electrocardiográficas de la onda en ratones NMRI sanos. Se indican la escala para los diferentes tipos de onda P.



**FIGURA 3.-** ECG con morfología electrocardiográfica QS en ratones NMRI sanos. Se muestra un complejo QRS típico en DII precedido de una onda P, donde se muestra una variante normal con una onda S emergiendo del plano positivo. La línea vertical y la línea horizontal de la escala representan 250  $\mu$ V y 20 msec, respectivamente.



**FIGURA 4.-** Componentes electrocardiográficos de la onda JT en ratones NMRI sanos. Se observa que la onda J se inicia como un ascenso rápido hasta llegar a delinear un pico (pico de J), que al descender dibuja la onda T con dos componentes sucesivos, un componente rápido y un componente lento, que culmina en la línea isoelectrica. El trazo fue registrado en DII. La línea vertical y la línea horizontal de la escala representan 100  $\mu$ V y 3 msec, respectivamente.



**FIGURA 5.-** Efecto de isoproterenol sobre la morfología del EKG. Se muestra un trazo electrocardiográfico de un ratón NMRI, tratado con Isoproterenol 1 mg/Kg, se puede evidenciar una disminución de la amplitud de la onda R, con un incremento de la onda S, una disminución progresiva de la onda J, con una onda T que progresivamente tiende a ser negativa. Escala: línea vertical 500  $\mu$ V y línea horizontal 25 mseg.