



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

SEDE SUR

DEPARTAMENTO DE FARMACOBIOLOGÍA

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL EXTRACTO DE
RUBUS IDAEUS EN LAS ALTERACIONES DEL
ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN
CARDÍACO PRODUCIDAS POR UNA SOBREDOSIS
DE ISOPROTERENOL EN RATAS**

TESIS

Que presenta

Q.F.B. Luis Fernando Chimal Avila

Para obtener el grado de

Maestro en ciencias

en

Neurofarmacología y Terapéutica Experimental

Directoras de la Tesis:

Norma Leticia Gómez Viquez

Rocío Patricia Rojo Gutiérrez

Ciudad de México

Octubre, 2024

ÍNDICE

ABREVIATURAS	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE TABLAS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	x
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	1
2.1. Aspectos generales de la fisiología cardíaca	1
2.2. Inervación autónoma del corazón	5
2.3. Estimulación β -adrenérgica en el corazón.....	5
2.4. Acoplamiento excitación-contracción cardíaco	8
2.5. Regulación del acoplamiento excitación-contracción por la estimulación β -adrenérgica.....	11
2.6. Cardiomiopatía inducida por estrés.....	12
2.6.1. Clasificación de la cardiomiopatía inducida por estrés	13
2.6.2. Epidemiología de la cardiomiopatía inducida por estrés	14
2.6.3. Diagnóstico de la cardiomiopatía inducida por estrés	15
2.6.4. Fisiopatología de la cardiomiopatía inducida por estrés	16
2.6.5. Estadios de la cardiomiopatía inducida por estrés	21
2.6.6. Complicaciones asociadas a la cardiomiopatía inducida por estrés	22
2.6.7. Inflamación y estrés oxidante en la cardiomiopatía inducida por estrés	24
2.7. Alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción en la cardiomiopatía inducida por estrés	26
2.8. Tratamiento farmacológico de la cardiomiopatía inducida por estrés	28
2.9. <i>Rubus idaeus</i>	29
2.10. Antocianinas.....	30
2.11. Elagitaninos.....	33
3. JUSTIFICACIÓN	34
4. HIPÓTESIS	35
5. OBJETIVOS	35
4.1. General	35

4.2.	Específicos	35
5.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	36
5.1.	Animales	36
5.2.	Modelo experimental de cardiomiopatía inducida por estrés	36
5.3.	Tratamiento profiláctico con el extracto de <i>Rubus idaeus</i>	36
5.4.	Diseño experimental	37
5.5.	Aislamiento de los miocitos cardíacos ventriculares.....	39
5.6.	Registro de los transitorios de Ca ²⁺ con microfluorometría	39
5.7.	Análisis de los transitorios de Ca ²⁺	40
5.8.	Análisis estadístico	41
6.	RESULTADOS	41
6.1.	Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del extracto de <i>Rubus idaeus</i> en los transitorios de Ca ²⁺	41
6.2.	Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con <i>Rubus idaeus</i> en la amplitud de los transitorios de Ca ²⁺	42
6.3.	Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con <i>Rubus idaeus</i> en la velocidad de la liberación de Ca ²⁺	43
6.4.	Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con <i>Rubus idaeus</i> en la velocidad de remoción de Ca ²⁺	45
6.5.	Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con <i>Rubus idaeus</i> en el contenido de Ca ²⁺ del RS	48
7.	DISCUSIÓN.....	51
7.1.	Cambios en la dinámica intracelular del Ca ²⁺ inducidos por la CIE ...	51
7.2.	Efectos de <i>Rubus idaeus</i> sobre los transitorios de Ca ²⁺	56
8.	CONCLUSIÓN.....	61
9.	PERSPECTIVAS.....	62
10.	REFERENCIAS	64

ABREVIATURAS

[Ca²⁺]_i: Ca²⁺ intracelular

1d: 1 día

3d: 3 días

7d: 7 días

AC: Adenilato ciclasa

AD: Aurícula derecha

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEC: Acoplamiento excitación-contracción

AI: Aurícula izquierda

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

AMPK: Proteína cinasa activada por Adenosín monofosfato

ANP: Péptido natriurético auricular

Ao: Aorta

ATP: Adenosín trifosfato

BNP: Péptido natriurético tipo B

C3G: Cianidina-3-O-glucósido

C3R: Cianidina-3-rutinósido

Ca²⁺: Calcio

CaMKII: Proteína cinasa II activada por el complejo Ca²⁺/calmodulina

CAT: Catalasa

CCL: Canales de Ca²⁺ tipo L

CIE: Cardiomiopatía inducida por estrés

CTRP3: Proteína 3 relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q

D3R: Delfinidina-3-rutinósido

DMC: Disfunción microvascular coronaria

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

ERO: Especies reactivas de oxígeno

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GDP: Guanosín difosfato

GTP: Guanosín trifosfato

HC: Hipertrofia cardíaca

HHA: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

IAM: Infarto agudo al miocardio

IC: Insuficiencia cardíaca

I_{ca}: Corriente de Ca²⁺

ICS: Insuficiencia cardíaca sistólica

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IL-10: Interleucina 10

IL-6: Interleucina 6
IP3R: Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato
ISO: Isoproterenol
JAK2: Cinasa Jano 2
LCIC: Liberación de Ca²⁺ inducida por Ca²⁺
MOP: Modificaciones oxidativas postraduccionales
NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NCX: Intercambiador Na⁺/Ca²⁺
NE: Noradrenalina
NF-κB: Factor nuclear kappa-B
NOX: NADPH oxidasa
O₂⁻: Anión superóxido
PA: Potencial de acción
PKA: Proteína cinasa A
PLB: Fosfolamban
Ri: *Rubus idaeus*
RS: Retículo sarcoplásmico
RyR2: Receptor de rianodina tipo 2
SAPK: Proteína cinasa 9 activada por mitógeno
SCA: Síndrome coronario agudo
SERCA2a: ATPasa de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico
SOD: Superóxido dismutasa
TCa: Transitorios de Ca²⁺
TNFα: Factor de necrosis tumoral alfa
VD: Ventrículo derecho
VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca
VI: Ventrículo izquierdo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Visión general del sistema cardiovascular	2
Figura 2. Anatomía externa e interna del ventrículo izquierdo.....	3
Figura 3. Inervación autónoma en el corazón y vasos sanguíneos.....	4
Figura 4. Estimulación β-adrenérgica	7
Figura 5. Acoplamiento excitación-contracción en los miocitos ventriculares.....	10
Figura 6. Forma característica de un Tako-tsubo y sus variantes anatómicas.....	14
Figura 7. Gradiente de distribución de los receptores β-adrenérgicos e inervación simpática en el ventrículo izquierdo.....	20
Figura 8. Absorción, metabolismo y mecanismos de los elagitaninos y antocianinas en el cuerpo humano.....	32
Figura 9. Distribución de grupos experimentales.....	37
Figura 10. Diseño experimental.....	39
Figura 11. Trazos representativos de los transitorios de Ca^{2+} obtenidos para los días 1, 3 y 7 post-ISO o solución salina que recibieron o no el tratamiento profiláctico con <i>Rubus idaeus</i>.....	42
Figura 12. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de <i>Rubus idaeus</i> en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+}	44
Figura 13. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de <i>Rubus idaeus</i> en la velocidad de ascenso de los transitorios de Ca^{2+}.....	46
Figura 14. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de <i>Rubus idaeus</i> en el tiempo al pico de los transitorios de Ca^{2+}	47
Figura 15. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de <i>Rubus idaeus</i> en la $K_{decaimiento}$ de los transitorios de Ca^{2+}	49
Figura 16. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de <i>Rubus idaeus</i> en el contenido de Ca^{2+} del RS.....	50
Figura 17. Efectos de <i>Rubus idaeus</i> sobre los cambios en el AEC	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Complicaciones frecuentes en la CIE.....	23
--	-----------

RESUMEN

La cardiomiopatía inducida por estrés (CIE) es un síndrome de naturaleza transitoria caracterizado por el abombamiento apical del ventrículo izquierdo e irregularidades en su contracción que se manifiestan como acinesia, discinesia e hipocinesia. La fisiopatología de la CIE no se conoce por completo, pero se argumenta que es detonada por un evento estresor físico o emocional, que resulta en la liberación masiva de catecolaminas, las cuales generan estrés oxidante, inflamación, aumento en la demanda energética, apoptosis y alteraciones en la homeostasis del Ca^{2+} , contribuyendo con esto, a la generación de las alteraciones en los patrones de contracción y relajación.

El extracto natural de *Rubus idaeus* (Ri) posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y ha mostrado tener efectos cardioprotectores. Sin embargo, hasta el momento no se ha explorado su posible uso para el tratamiento de la CIE. En este trabajo evaluamos los efectos del tratamiento profiláctico del Ri sobre las alteraciones en la dinámica del $[\text{Ca}^{2+}]_i$ que se presentan en un modelo de CIE inducido por una sobredosis de isoproterenol (67 mg/kg) en ratas. Para ello, se registraron los cambios transitorios en la concentración intracelular de Ca^{2+} (transitorios de Ca^{2+}) generados por la aplicación de pulsos eléctricos (30 V, 10 ms, 0.5 Hz), en los miocitos apicales aislados de ratas control, ratas con CIE y ratas con CIE tratadas con Ri. La amplitud y cinética de los transitorios de Ca^{2+} se determinaron en la fase aguda (1d), postaguda (3d) y el inicio de la fase de recuperación (7d) de la CIE. Los datos muestran que la CIE redujo la amplitud y la velocidad de la fase de ascenso de los transitorios de Ca^{2+} , lo que se asoció con una reducción en el contenido de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico. Además, el tratamiento profiláctico con Ri generó un aumento en la actividad de SERCA2a, una proteína que se encarga de recapturar el Ca^{2+} del citoplasma para mantener el contenido de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, y previno las alteraciones en los transitorios de Ca^{2+} generadas por la CIE. Estos datos sugieren que el Ri puede prevenir las alteraciones en la dinámica Ca^{2+} al inducir la recuperación del contenido del Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico vía el aumento en la activación de SERCA2a, lo que apoya su

potencial uso terapéutico no solo en la CIE, sino también en otras cardiopatías en donde la actividad de SERCA2a está reducida.

ABSTRACT

Stress-induced cardiomyopathy (SIC) is a transient syndrome characterized by the apical ballooning of the left ventricle and irregularities in its contraction, which manifest as akinesia, dyskinesia, and hypokinesia. The pathophysiology of SIC is not fully understood, but it is believed to be triggered by a physical or emotional stress event, resulting in the massive release of catecholamines. These catecholamines generate oxidative stress, inflammation, increased energy demand, apoptosis, and alterations in Ca^{2+} homeostasis, contributing to changes in contraction and relaxation patterns.

The natural extract of *Rubus idaeus* (Ri) has antioxidant and anti-inflammatory properties and has shown cardioprotective effects. However, its potential use for treating SIC has not yet been explored. In this study, we evaluated the effects of prophylactic treatment with Ri on $[\text{Ca}^{2+}]$ dynamics alterations in a SIC model induced by an isoproterenol overdose (67 mg/kg) in rats. We recorded the transient changes in intracellular Ca^{2+} concentration (Ca^{2+} transients) generated by applying electrical pulses (30 V, 10 ms, 0.5 Hz) in isolated apical myocytes from control rats, SIC rats, and SIC rats treated with Ri. The amplitude and kinetics of the Ca^{2+} transients were determined in the acute phase (1d), post-acute phase (3d), and the onset of the recovery phase (7d) of SIC. The data show that SIC reduced the amplitude and the rising phase velocity of the Ca^{2+} transients, which was associated with a reduction in the Ca^{2+} content of the sarcoplasmic reticulum. Additionally, prophylactic treatment with Ri increased SERCA2a activity, a protein responsible for recapturing Ca^{2+} from the cytoplasm to maintain Ca^{2+} content in the sarcoplasmic reticulum, and prevented the alterations in Ca^{2+} transients caused by SIC. These data suggest that Ri can prevent alterations in Ca^{2+} dynamics by inducing the recovery of Ca^{2+} content in the sarcoplasmic reticulum via increased activation of SERCA2a, supporting its potential therapeutic use not only in SIC but also in other cardiopathies where SERCA2a activity is reduced.

1. INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, el estrés se ha relacionado con la incidencia de problemas cardíacos. Estudios realizados el siglo pasado, entre las décadas de los 50 y 60, mostraron que existe una correlación entre la susceptibilidad a las enfermedades cardíacas y un ritmo de vida estresante (Friedman, 1959). Sin embargo, no fue hasta los años 90s, cuando en Japón se identificó una cardiopatía caracterizada por un daño en una sección específica del ventrículo izquierdo, que produce síntomas similares a los que se observan en un infarto agudo al miocardio o en el síndrome coronario agudo (Sato et al., 1990), pero que no están relacionados con el bloqueo de las arterias. Esta cardiopatía se relaciona directamente con un evento estresor agudo, por lo que recibió el nombre de cardiomiopatía inducida por estrés (CIE). Actualmente, la etiología y fisiopatología de este síndrome no se conocen por completo, y existe poco avance en el desarrollo de terapias profilácticas o terapéuticas para su tratamiento.

2. ANTECEDENTES

2.1. Aspectos generales de la fisiología cardíaca

El corazón es un órgano que forma parte del aparato circulatorio y que tiene como función bombear y darle movimiento a la sangre para que, a través de los vasos sanguíneos, pueda llegar a todos los órganos, tejidos y células del cuerpo y brindarles los nutrientes y el oxígeno necesarios para realizar sus funciones (Klabunde, 2012).

Las primeras observaciones y disecciones anatómicas precisas del corazón fueron documentadas por Galeno entre los años 129-216 a.C. Sus resultados fueron fundamentales para establecer las bases del entendimiento de la anatomía y función de este órgano, y sobre ellas se ha ido desarrollando una comprensión más profunda de los componentes del corazón y sus respectivas funciones (Gill et al., 2009).

El corazón se compone de cuatro cavidades: las aurículas derecha e izquierda, y los ventrículos derecho e izquierdo (Figura 1). La aurícula derecha recibe sangre de las venas cava superior e inferior, las cuales transportan la sangre que regresa de la circulación sistémica. La aurícula derecha es una cámara altamente flexible que puede expandirse fácilmente para acomodar el retorno venoso a baja presión (de 0 a 4 mmHg). Desde la aurícula derecha, la sangre fluye a través de la válvula tricúspide (válvula auriculoventricular derecha) hacia el ventrículo derecho. La pared libre del ventrículo derecho rodea una parte del ventrículo izquierdo, que es más grande y grueso. La arteria pulmonar es el conducto de salida del ventrículo derecho y está separada del ventrículo por la válvula semilunar pulmonar. La sangre retorna al corazón desde los pulmones a través de cuatro venas pulmonares que ingresan en la aurícula izquierda. Desde ahí, la sangre fluye a través de la válvula mitral (válvula auriculoventricular izquierda) hacia el ventrículo izquierdo. Este ventrículo posee una pared muscular gruesa que le permite generar presiones elevadas durante la contracción. La expulsión de la sangre desde el ventrículo izquierdo ocurre a través de la válvula aórtica hacia la aorta. (Klabunde, 2012; Lilly, 2021; Rosas & Ayala, 2014).

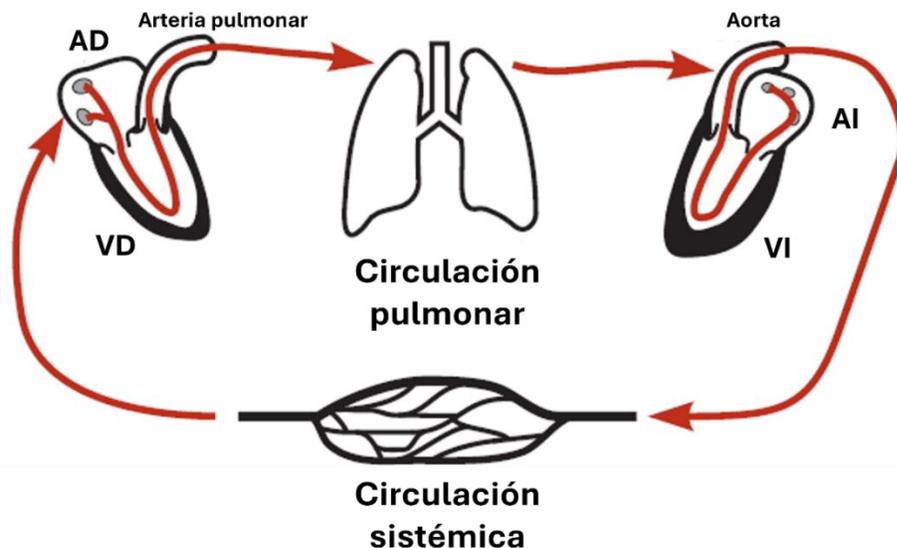


Figura 1. Visión general del sistema cardiovascular. AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo. Modificado de Klabunde, 2012.

El ventrículo izquierdo del corazón se subdivide en distintas regiones anatómicas llamadas porción basal, medial y apical, que desempeñan funciones específicas en la circulación sanguínea (Figura 2). La región basal está conectada con la válvula aórtica y desempeñan un papel crucial en el inicio de la eyección de la sangre oxigenada hacia la circulación sistémica. La región medial contribuye al mantenimiento de la fuerza contráctil y a la eficiencia del bombeo cardíaco. Y la región apical, que corresponde a la punta del ventrículo izquierdo, está vinculada con la expulsión final de la sangre del corazón (Klabunde, 2012; Katz, 2006).

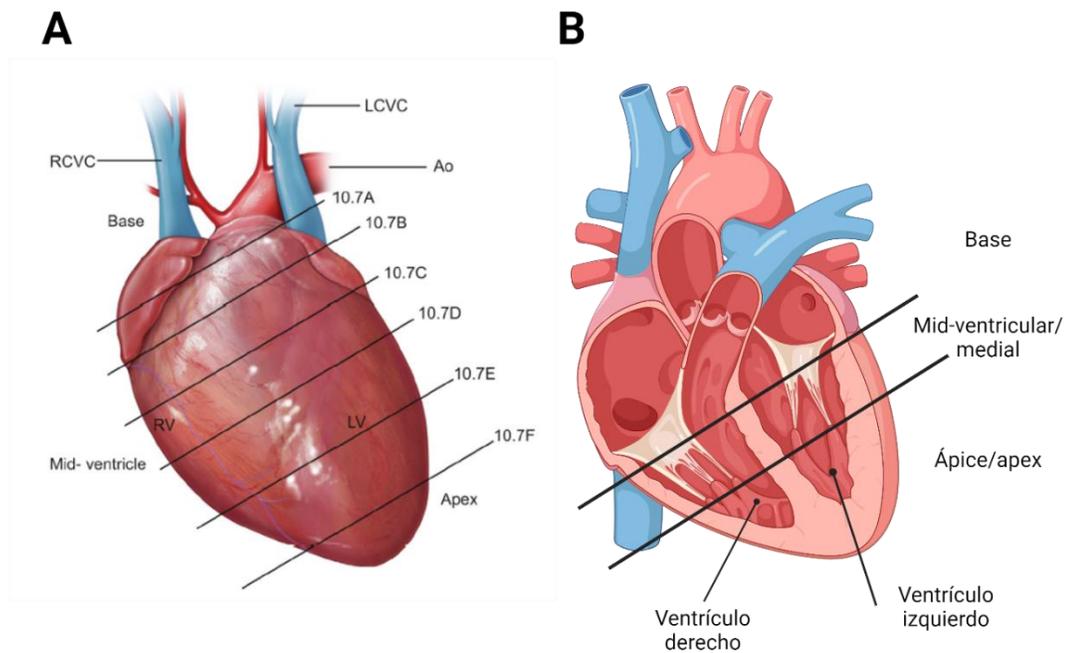


Figura 2. Anatomía externa e interna del ventrículo izquierdo. El panel A muestra la vista externa del corazón y los niveles transversales (10.7A-10.7F) para secciones anatómicas. El panel B presenta un corte sagital del corazón, destacando las cavidades internas y las subdivisiones ventriculares. *LCVC*, vena cava superior izquierda; *RCVC*, vena cava superior derecha; *Ao*, aorta; *RV*, ventrículo derecho; *LV*, ventrículo izquierdo. Imágenes modificadas de Klabunde, 2012 & Treuting et al., 2017.

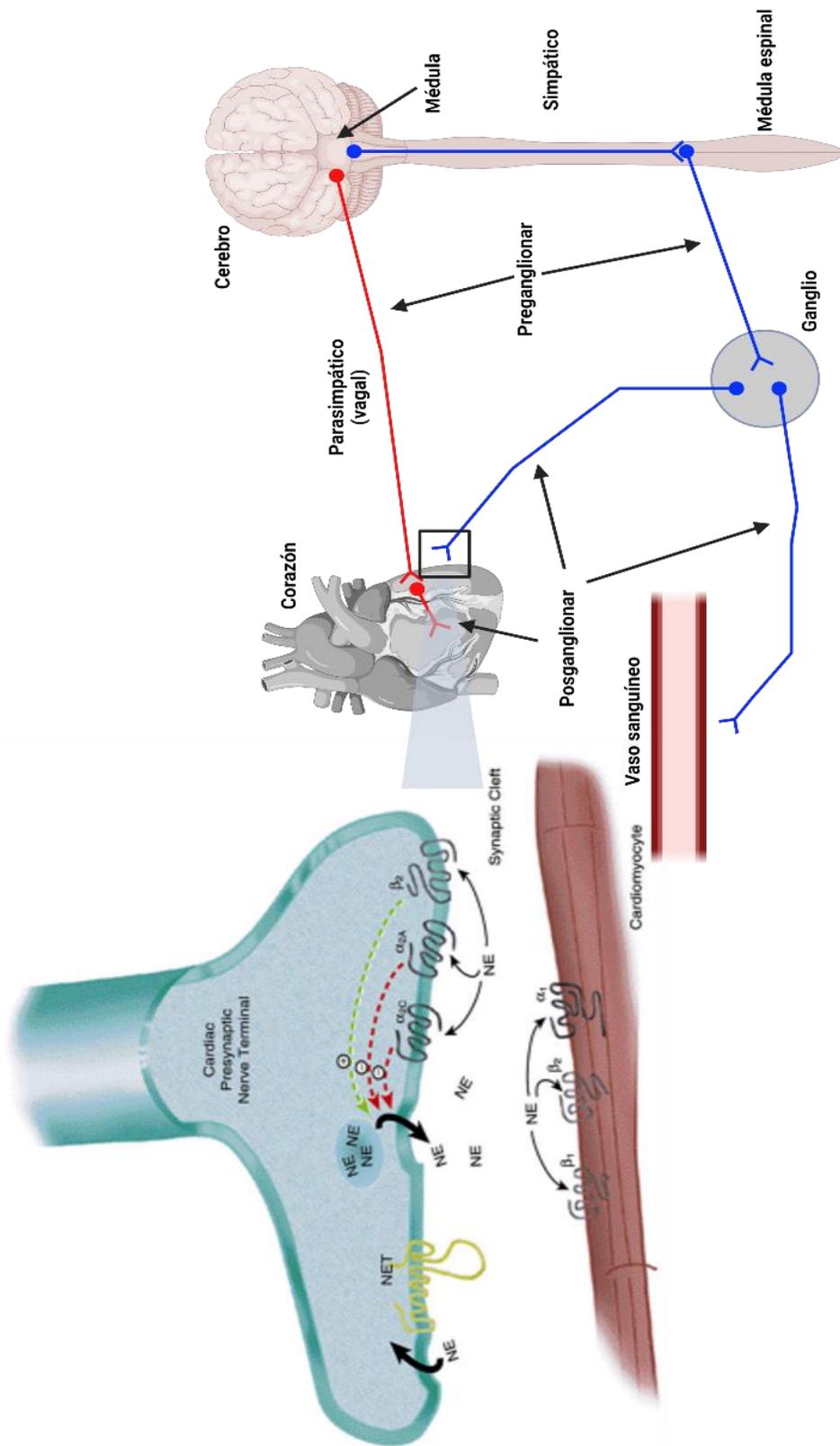


Figura 3. Inervación autónoma en el corazón y vasos sanguíneos. NE, noradrenalina; Modificado de Jamali et al., 2017 & Klabunde, 2012.

2.2. Inervación autónoma del corazón

La inervación del corazón por el sistema nervioso autónomo desempeña un papel crucial en la regulación de la función cardíaca. El corazón recibe inervación de fibras eferentes parasimpáticas (vagales) y simpáticas (Figura 3) (Ellison & Williams, 1969).

Las células ganglionares de los nervios autónomos simpáticos se distribuyen tanto fuera (extrínsecas) como dentro (intrínsecas) del corazón. Los nervios vagales comprenden axones procedentes de diversos núcleos en la médula espinal. En contraste, los nervios simpáticos extrínsecos se originan en ganglios paravertebrales, como el ganglio cervical superior, medio, cervicotorácico y los ganglios torácicos (Kawashima, 2005). Además, el tejido auricular está inervado por eferentes vagales, principalmente en los nodos sinoauricular y auriculoventricular y en el sistema de conducción. Mientras que el miocardio ventricular cuenta con una inervación más limitada por parte de los eferentes vagales. Las fibras eferentes simpáticas están presentes en toda la aurícula, así como en los ventrículos del corazón (Chen et al., 2014; Klabunde, 2012). La activación vagal del corazón provoca una disminución de la frecuencia cardíaca (cronotropismo negativo) y una reducción en la velocidad de conducción (dromotropismo negativo). Mientras que la activación de los nervios simpáticos resulta en un aumento de la frecuencia cardíaca, la velocidad de conducción y la contractilidad auricular y ventricular (Katz, 2006).

2.3. Estimulación β -adrenérgica en el corazón

En humanos, la estimulación β -adrenérgica en el corazón es mediada por los receptores β_1 -adrenérgicos y β_2 -adrenérgicos. Bajo condiciones normales, los receptores β -adrenérgicos se encuentran acoplados a la proteína G de tipo estimulante (G_s) (Figura 4). La proteína G_s consta de tres subunidades: α , β y γ . La subunidad α se activa cuando une GTP, y en esta conformación estimula a la enzima adenilato ciclasa para catalizar la conversión de ATP a AMPc. La subunidad β y γ forman un dímero que contribuye a la localización de la subunidad α en la membrana plasmática y participa en la regulación de otras

proteínas (Wei & Smrcka, 2022). La señalización β -adrenérgica comienza con la unión del ligando (catecolamina) al receptor β -adrenérgico, generando un cambio conformacional en el receptor que facilita el intercambio de GDP por GTP en la subunidad α de la proteína G_s . Esto último promueve la disociación de la subunidad α -GTP, del complejo $\beta\gamma$, lo que permite que la subunidad α pueda interaccionar con la enzima adenilato ciclasa para producir al segundo mensajero AMPc. El AMPc se forma mediante la ciclización del ATP, al formar enlaces fosfodiéster entre los grupos fosfato en las posiciones 5' y 3' del anillo del ATP. Una vez formado, el AMPc activa a la Proteína Cinasa A (PKA), que está compuesta por cuatro subunidades, dos reguladoras y dos catalíticas. Las subunidades reguladoras tienen dos sitios de unión para AMPc; cuando el AMPc se une a estos sitios inducen un cambio conformacional que lleva a la liberación de las subunidades catalíticas, las cuales poseen actividad de serina y treonina cinasa, por lo que pueden fosforilar a proteínas diana para modular diversas actividades celulares, entre ellas, proteínas clave en el manejo del $[Ca^{2+}]_i$ (Cantley et al., 2014). Las subunidades α pueden apagarse por sí mismas mediante la hidrólisis de GTP a GDP y fosfato inorgánico. Esto provoca un cambio conformacional que disminuye su afinidad por el efector (guanilato ciclasa) y aumenta su afinidad por el complejo $\beta\gamma$, promoviendo que la proteína G_s heterotrimérica inactiva se forme nuevamente (Cantley et al., 2014).

La estimulación simpática de los receptores β_1 y β_2 -adrenérgicos en el miocardio ventricular se logra a través de dos rutas: la liberación local de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas que se conectan directamente con el miocardio, y la difusión de noradrenalina y adrenalina circulantes que son liberadas por las glándulas suprarrenales y que llegan al miocardio a través de la circulación coronaria (Mendelowitz, 1999; Mori et al., 1993). En corazones humanos, la densidad de terminaciones nerviosas simpáticas es aproximadamente un 40% mayor en el miocardio basal que en el miocardio apical (Kawano et al., 2003).

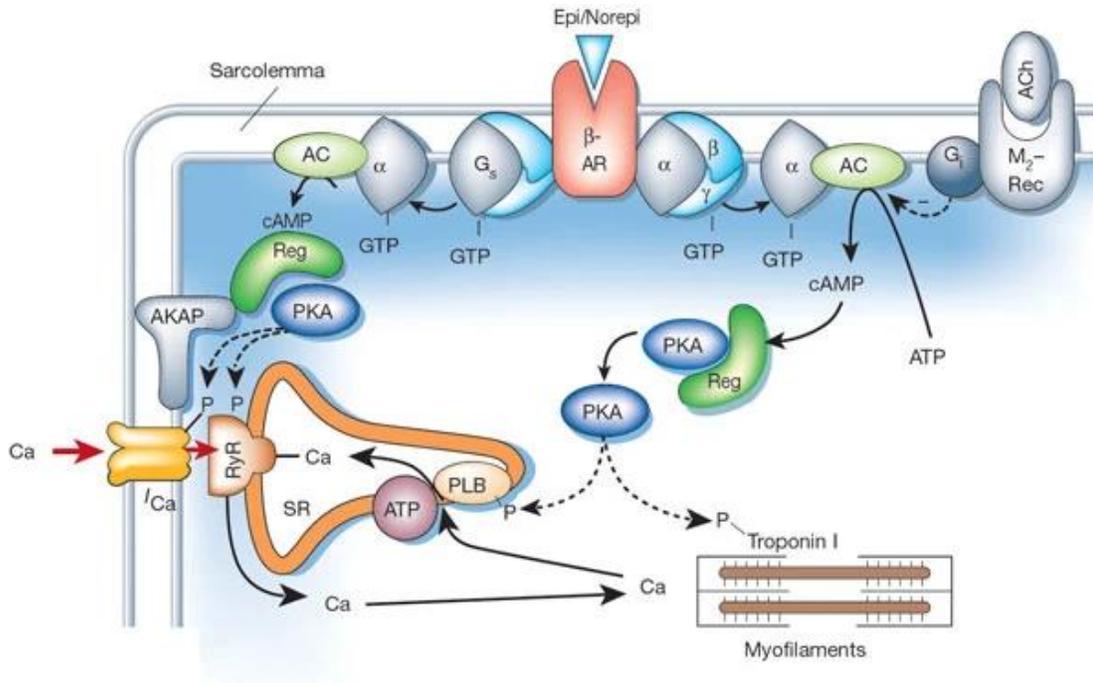


Figura 4. Estimulación β -adrenérgica. Ruta de la estimulación β -adrenérgica y sus blancos de activación y fosforilación relevantes para el AEC (Bers, 2002). AC, adenilato ciclasa; β -AR, receptor β -adrenérgico; RyR, receptor de rianodina; I_{Ca} , canal de Ca^{2+} tipo L; PKA, proteína quinasa A.

La distribución de los receptores β -adrenérgicos en el ventrículo izquierdo presenta un gradiente apical-basal distintivo. Los receptores β_1 -adrenérgicos y β_2 -adrenérgicos se distribuyen de manera heterogénea en el miocardio ventricular, con una mayor densidad de receptores β_1 en la base del ventrículo y una mayor densidad de receptores β_2 en el ápice (Holmgren et al., 1985; Lyon et al., 2008).

Los receptores β_1 son predominantemente responsables de mediar la respuesta a la estimulación simpática directa, lo que se traduce en efectos inotrópicos positivos, incrementando la contractilidad del miocardio y favoreciendo el mantenimiento del gasto cardíaco (Richalet et al., 2008). En contraste, los receptores β_2 responden principalmente a las catecolaminas circulantes, como la adrenalina, y pueden activar tanto vías de señalización G_s como G_i . Esta doble capacidad de señalización permite que los receptores β_2 medien efectos inotrópicos tanto positivos como negativos, dependiendo de

las condiciones fisiológicas y la concentración de adrenalina (Khalilimeybodi et al., 2017; Spadari et al., 2018).

La mayor densidad de receptores β_2 en el ápice del ventrículo izquierdo tiene varias implicaciones fisiológicas y patológicas. Durante episodios de estrés intenso, niveles elevados de adrenalina pueden activar los receptores β_2 de forma que cambien su acoplamiento de la proteína G_s a la proteína G_i , generando efectos inotrópicos negativos y contribuyendo en la protección contra la apoptosis en los cardiomiocitos. Este mecanismo es crucial en el contexto de la CIE, donde el ventrículo izquierdo muestra una disfunción regional apical severa mientras la base permanece relativamente preservada (Lyon et al., 2008).

2.4. Acoplamiento excitación-contracción cardíaco

Para funcionar como bomba, el corazón debe contraerse y relajarse de forma cíclica. La contracción (sístole) y relajación (diástole) del miocardio ocurren a nivel subcelular mediante el proceso de acoplamiento excitación-contracción (AEC) (Figura 5). El AEC inicia con el arribo del potencial de acción (PA) al miocardio ventricular. El PA se genera en el nodo sinoauricular, estructura que funciona como un marcapasos natural del corazón, ya que tiene la capacidad de generar de forma espontánea PA, que se propagan rápidamente hacia el miocardio ventricular mediante un sistema especializado de conducción, el cual facilita el flujo de corriente entre las células a través de uniones comunicantes localizadas en los discos intercalares (C. Orchard & Brette, 2008; C. H. Orchard et al., 2009).

Una vez que el PA alcanza al miocardio ventricular, éste es propagado hacia el interior de los miocitos ventriculares a través de invaginaciones de la membrana plasmática llamadas túbulos T. En los túbulos T, el PA activa a los canales de Ca^{2+} tipo L (CCL), favoreciendo la entrada de Ca^{2+} en los miocitos. Este influjo de Ca^{2+} activa a los receptores de rianodina/canales liberadores de Ca^{2+} de tipo 2 (RyR2) localizados en las cisternas del retículo sarcoplásmico (RS), desencadenando con ello, la liberación masiva de Ca^{2+} desde este

organelo, y produciendo un rápido aumento de la concentración de $[Ca^{2+}]_i$. A este evento, en el que el Ca^{2+} induce su propia liberación, se le conoce como liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (LCIC) (Figura 5) (Hobai & O'Rourke, 2001; Sauer et al., 2001).

En el corazón, la LCIC ocurre de forma local a través de la activación de unidades de liberación de Ca^{2+} conformadas por agrupaciones de receptores de RyR2. A esta liberación local de Ca^{2+} se le conoce como chispa de Ca^{2+} , y durante el PA miles de estas chispas son activadas de forma sincronizada por la corriente de Ca^{2+} (I_{Ca}) mediada por los CCL. La suma espacial y temporal de las chispas de Ca^{2+} es lo que genera el incremento transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ (transitorio de Ca^{2+}) que da inicio a la contracción ventricular (Cheng & Lederer, 2008).

Para que ocurra la contracción, el Ca^{2+} debe unirse a la troponina. Esta proteína se localiza sobre el filamento delgado de actina y consta de tres subunidades: troponina T (unión), troponina I (inhibitoria) y troponina C (sensor de Ca^{2+}). La troponina T ancla a las troponinas I y C a la tropomiosina. La troponina I, a $[Ca^{2+}]_i$ basales, compite con la tropomiosina por un sitio de unión común en los miofilamentos de actina, forzando a la tropomiosina a bloquear estéricamente la unión de las cabezas de miosina con la actina (Lehman et al., 2013; Rao et al., 2014). El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ generado por la LCIC, favorece la interacción de Ca^{2+} con la troponina C, promoviendo cambios conformacionales que llevan al desplazamiento de la tropomiosina y a la exposición de los sitios de unión de la miosina con la actina (Lehman et al., 2009). Posteriormente, la formación de puentes cruzados entre actina y miosina, aunado con la hidrólisis de ATP, proporcionan las condiciones necesarias para que se genere el deslizamiento de los miofilamentos uno sobre otro, culminando en la contracción muscular o sístole (Brunello et al., 2014; Kawai et al., 2006).

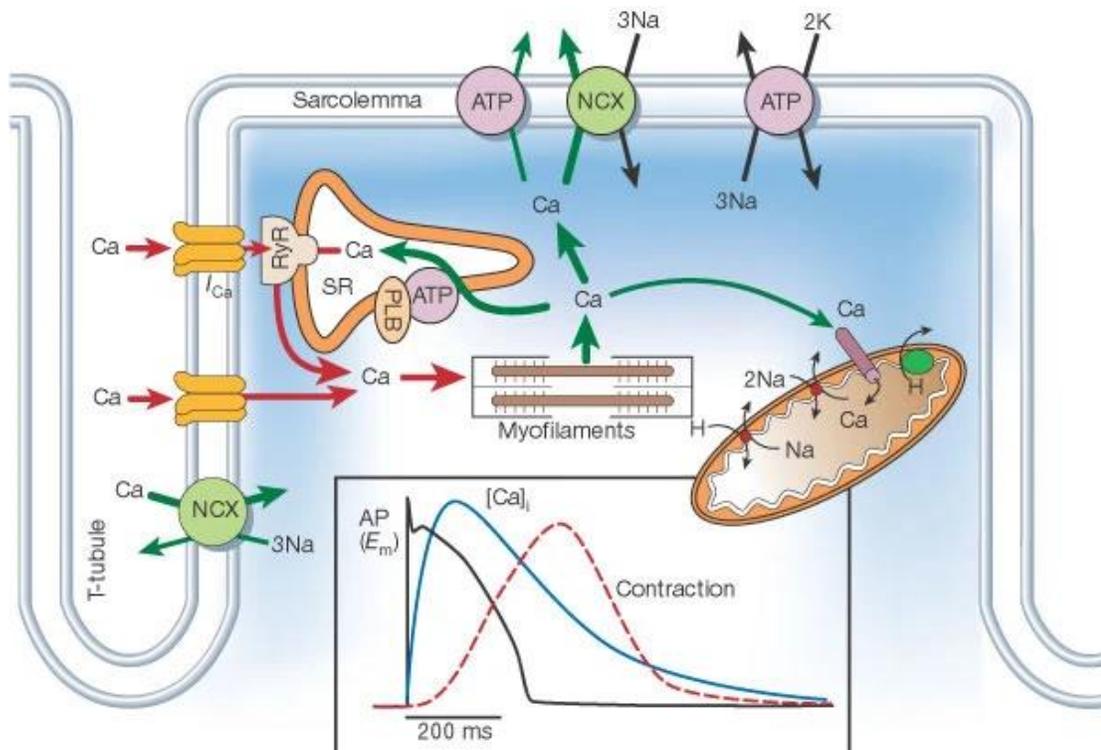


Figura 5. Acoplamiento excitación-contracción en los miocitos ventriculares. Tomado de Bers, 2002. I_{Ca} , canal de Ca^{2+} tipo L; NCX , intercambiador Na^+/Ca^{2+} ; RyR , receptor de rianodina; PLB , fosfolamban; SR, retículo sarcoplásmico.

El ATP es crucial no solo para la contracción sino también para la relajación muscular. Después de la contracción, una nueva molécula de ATP se une a la cabeza de miosina, lo que favorece su disociación de la actina, permitiendo que el músculo vuelva a su estado relajado. Sin ATP, las cabezas de miosina permanecen firmemente unidas a la actina, resultando en la rigidez muscular, una condición conocida como *rigor mortis* (Alberts, 2017; Hall & Hall, 2020).

Para que ocurra la relajación o diástole, no es suficiente con la unión del ATP a la miosina, también es necesario que el Ca^{2+} se disocie de la troponina C. Para esto, la $[Ca^{2+}]_i$ debe retornar hacia sus niveles basales, lo que se logra a través de dos mecanismos principales: 1) la recaptura de Ca^{2+} por medio de la ATPasa de Ca^{2+} localizada en la membrana del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), y 2) el transporte de Ca^{2+} fuera de los miocitos ventriculares a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+} (NCX) ubicado en la membrana plasmática (Bers, 2002). La recaptura de Ca^{2+} mediada por SERCA2a favorece la

acumulación de Ca^{2+} en el RS, determinando así la cantidad de Ca^{2+} que estará disponible para el siguiente ciclo de contracción-relajación.

El AEC es esencial para la función cardíaca normal y sus alteraciones desempeñan un papel crucial en el desarrollo y establecimiento de diferentes cardiopatías. De hecho, el manejo inadecuado de Ca^{2+} durante el AEC es la causa central de la disfunción contráctil en la insuficiencia cardíaca (IC) y de la génesis de arritmias ventriculares letales (Pogwizd et al., 2001).

2.5. Regulación del acoplamiento excitación-contracción por la estimulación β -adrenérgica

Como se mencionó en la sección 2.3, la activación de los receptores β -adrenérgicos en los miocitos ventriculares produce un aumento de AMPc que resulta en la activación de la PKA. La PKA fosforila a varias proteínas involucradas en la regulación de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ durante el AEC, entre ellas a los CCL, los receptores de RyR2 y la proteína represora de SERCA2a, fosfolamban (PLB) (Figura 4). La fosforilación de los CCL por PKA produce un incremento en su actividad, que se manifiesta como un aumento en la amplitud de la I_{Ca} . El aumento en la I_{Ca} incrementa, a su vez, la probabilidad de que un mayor número de chispas de Ca^{2+} puedan ser activadas por esta corriente durante el AEC (Freedman & Lefkowitz, 2004). PLB es una proteína que en su estado basal se encuentra desfosforilada, y en este estado interacciona con SERCA2a reprimiendo su actividad. La fosforilación de PLB por PKA favorece su disociación de SERCA2a, lo que deriva en un aumento en la actividad de esta ATPasa. Este aumento en la función de SERCA2a produce un incremento en el contenido de Ca^{2+} del RS, que conlleva a un aumento de la cantidad de Ca^{2+} que puede ser liberado durante el AEC (MacLennan & Kranias, 2003; Xu et al., 2022). Los efectos de la fosforilación de los receptores de RyR2 por PKA son controversiales, y numerosas investigaciones sugieren que la estimulación β -adrenérgica ejerce un efecto estimulador sobre los receptores de RyR2 al activar, de forma indirecta, a la cinasa II activada por el complejo Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII), la cual fosforila al receptor de RyR2

incrementando su sensibilidad a Ca^{2+} (Curran et al., 2007; Okuda et al., 2018; Sadredini et al., 2021).

Considerando lo anterior, el efecto neto de la estimulación β -adrenérgica en el AEC es el incremento en la amplitud de la señal de Ca^{2+} que dispara a la LCIC, el aumento en la cantidad de Ca^{2+} que puede ser liberado del SR y el aumento en la sensibilidad de los receptores de RyR2 por Ca^{2+} , lo que en conjunto se traduce en una mayor liberación de Ca^{2+} y, por la tanto, en un aumento en la fuerza de contracción. Asimismo, el aumento en la recaptura de Ca^{2+} mediado por SERCA2a es lo que favorece el incremento en el contenido de Ca^{2+} del RS, y también contribuye en la aceleración de la relajación durante la diástole. Finalmente, la estimulación β -adrenérgica puede aumentar también la frecuencia de las chispas de Ca^{2+} durante la diástole como resultado del incremento en el contenido de Ca^{2+} del RS (Bers, 2002; Cheng & Lederer, 2008).

2.6. Cardiomiopatía inducida por estrés

El estrés se define como un desafío a la homeostasis que se manifiesta a nivel molecular, celular y del organismo completo. Se relaciona con una diversa gama de patologías, entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares (Folkman, 2013; Osborne et al., 2020).

La CIE, también llamada síndrome de Tako-Tsubo, fue identificada en Japón en la década de los 90 (Dote et al., 1991). Esta cardiopatía se caracteriza por el abombamiento apical del ventrículo izquierdo durante la sístole, adoptando una forma en la que el corazón se asemeja a una trampa para pulpos japonesa (Figura 6); de ahí su nombre como Tako-Tsubo (vasija para pulpo en japonés) (Tsuchihashi et al., 2001). Los síntomas clínicos comunes del CIE incluyen dolor torácico, dificultad para respirar, palpitaciones, náuseas y vómitos, que a veces se acompañan de síntomas neurológicos (Dote et al., 1991; Kurisu et al., 2002; Takizawa et al., 2007). Los síntomas del CIE suelen desencadenarse por situaciones estresantes y varían en intensidad y presentación entre individuos. A nivel de corazón, la CIE se manifiesta con la

presencia de anomalías motoras en las paredes del ventrículo izquierdo, que pueden dar lugar a acinesia, hipocinesia o discinesia en la región apical. Estas anomalías son las causantes de generar la forma de Tako-Tsubo, y se pueden detectar mediante ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca (Eitel et al., 2011). A nivel molecular, la CIE provoca cambios significativos en el manejo de Ca^{2+} asociados con alteraciones en el AEC (Pérez-Treviño et al., 2020; Willis et al., 2015).

2.6.1. Clasificación de la cardiomiopatía inducida por estrés

La CIE se clasifica como primaria o secundaria, en función de su sintomatología. En la CIE primaria se presentan síntomas cardíacos agudos que son diagnosticados, generalmente, a través de servicios médicos de emergencia, servicios cardíacos agudos o del médico de atención primaria (Eitel et al., 2008; Matta & Carrié, 2023). Estos pacientes pueden tener o no desencadenantes estresantes claramente identificables (a menudo emocionales, como la pérdida de un familiar o enfrentarse a fobias). Los pacientes en los que no se detectan desencadenantes emocionales, generalmente presentan daños importantes en regiones cerebrales involucradas en la regulación del estrés y las emociones como la amígdala, hipotálamo, hipocampo, corteza prefrontal, insular y el núcleo accumbens, por mencionar algunos. En algunos casos, los pacientes pueden presentar condiciones médicas coexistentes. Sin embargo, éstas fungen como factores de riesgo y no como la causa principal de la CIE (Lyon et al., 2008, 2016).

La CIE secundaria incluye subpoblaciones de pacientes previamente diagnosticados con otras condiciones médicas, o que han pasado por procedimientos quirúrgicos, anestésicos, obstétricos o psiquiátricos. El desarrollo de CIE en estos pacientes involucra la activación repentina del sistema nervioso simpático, o un aumento de catecolaminas que desencadenan los síntomas correspondientes a la CIE aguda como una complicación secundaria a su diagnóstico inicial (Lyon et al., 2008, 2016).

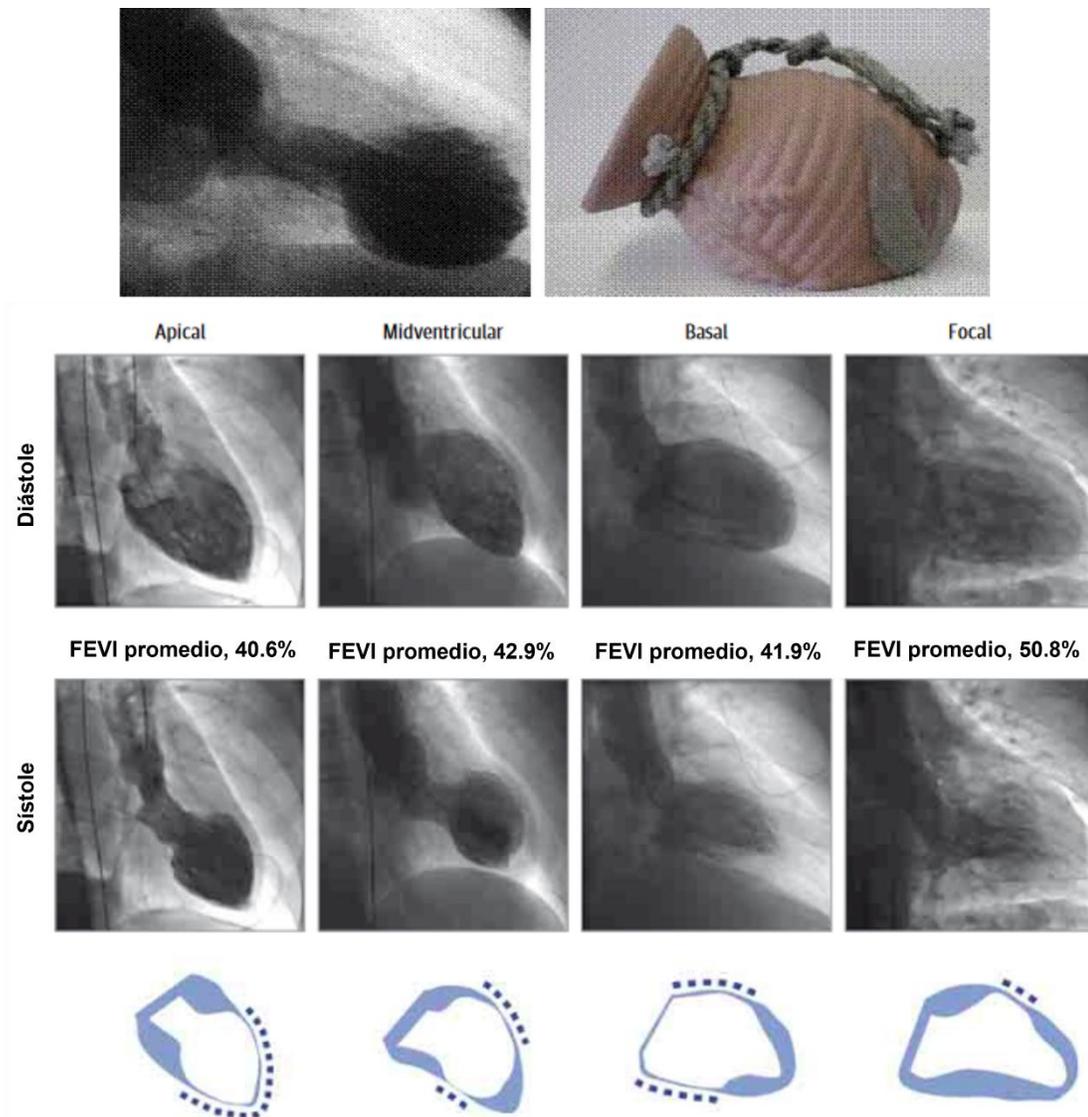


Figura 6. Forma característica de un Tako-tsubo y sus variantes anatómicas. Imágenes tomadas y modificadas de Ghadri et al., 2016 y Pérez Pérez & Sánchez Salado, 2014.

2.6.2. Epidemiología de la cardiomiopatía inducida por estrés

La CIE es un síndrome difícil de diagnosticar, ya que sus signos pueden confundirse con otras enfermedades, lo que ha llevado a un subregistro de casos. Estudios en poblaciones asiáticas y occidentales indican que alrededor del 1-2% de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo son finalmente diagnosticados con CIE (Akashi et al., 2015; Gianni et al., 2006; Mori et al., 1993). Sin embargo, es probable que esta incidencia esté subestimada. Datos del Nationwide Inpatient Sample (NIS-USA) indican que puede haber entre 50,000 y 100,000 casos de CIE por año en los Estados

Unidos, cifras que son similares a las que se han estimado en Europa (Brinjikji et al., 2012; Deshmukh et al., 2012). En estos estudios, la mayoría de los pacientes con CIE son mujeres mayores de 60 años en período postmenopáusico, que además presentan otros factores de riesgo como tabaquismo, abuso de alcohol, trastornos de ansiedad e hiperlipidemia (Akashi et al., 2015; Matta & Carrié, 2023; Salamanca & Alfonso, 2023)

Durante la pandemia de COVID-19 se observó un aumento inesperado en la incidencia de casos de CIE, tendencia que algunos informes y estudios han documentado (Salah & Mehta, 2020; Techasatian et al., 2022). Un estudio hecho por Zuin y colaboradores (2022) reveló que la incidencia de CIE en pacientes con COVID-19 fue más significativa de lo esperado, con un aumento en el número de casos que fue 4.5 veces más alto en la pandemia. Los estudios indican que las mujeres representan la mayoría de los casos de CIE en pacientes con COVID-19, presentando un mayor fenotipo apical (John et al., 2021). En estas pacientes, se registraron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y niveles elevados de biomarcadores cardíacos e inflamatorios, resultando en una mortalidad general del 36.5% en comparación con aquellas sin CIE. También se observó variabilidad en los criterios de diagnóstico de CIE entre los informes de casos y estudios observacionales (Techasatian et al., 2022).

2.6.3. Diagnóstico de la cardiomiopatía inducida por estrés

El diagnóstico de la CIE se realiza mediante técnicas de imagenología, como la angiografía, que permite confirmar la ausencia de obstrucción de las arterias coronarias en pacientes con síntomas similares al síndrome coronario agudo o infarto agudo al miocardio (Napp et al., 2015). El diagnóstico de esta patología incluye estudios adicionales como la ventriculografía, para identificar si durante la sístole el ventrículo adquiere la forma característica que se encuentra en un paciente con Tako-Tsubo, y el electrocardiograma, para detectar alteraciones en la onda T, elevación del segmento ST o alteraciones en las ondas Q y el segmento QT (Akashi et al., 2015; Frangieh et al., 2016;

Patel et al., 2012). También se miden cambios en los niveles de enzimas cardíacas como la troponina y la creatina cinasa-MB, ya que estas proteínas tienden a aumentar en pacientes con CIE (Bybee et al., 2004). De forma adicional, se pueden realizar mediciones complementarias que incluyen a marcadores de daño cardíaco, como el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético auricular (ANP), y buscar señales de respuesta inmunológica, como un aumento en el número de macrófagos M1 y en citocinas proinflamatorias, así como señales de apoptosis, aunque estos marcadores de daño son menos pronunciados en comparación con un infarto agudo de miocardio (Ahmed et al., 2012; Kołodzińska et al., 2018).

2.6.4. Fisiopatología de la cardiomiopatía inducida por estrés

Estudios clínicos demuestran que los pacientes con CIE presentan un incremento importante en los niveles de adrenalina y noradrenalina en suero, incluso más altos que los que se observan en pacientes con infarto agudo de miocardio IC, y llegan a ser hasta 34 veces más altos que los que se observan en condiciones normales (Lyon et al., 2008). Los niveles elevados de catecolaminas sugieren que la activación de los receptores β -adrenérgicos en el corazón puede tener un papel considerable en la fisiopatología de la CIE (Wittstein et al., 2005). En este sentido, evidencia clínica y preclínica sugiere que la disfunción ventricular transitoria en la CIE puede ser resultado de los efectos directos de las catecolaminas en el miocardio ventricular, lo que se ha llamado aturdimiento miocárdico neurogénico o catecolaminérgico. En apoyo a esto, se ha demostrado que las catecolaminas pueden inducir disfunción contráctil, arritmias y lesiones celulares irreversibles asociadas con la aparición de bandas necróticas o la activación de vías apoptóticas, a través de la sobrecarga de Ca^{2+} , la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la disfunción mitocondrial, que se dan como resultado de la intensa activación de los receptores β -adrenérgicos (Kawano et al., 2003; Lyon et al., 2008; Mori et al., 1993).

Los mecanismos que subyacen al excesivo incremento en los niveles de catecolaminas y sus efectos en el corazón durante la CIE son inciertos; sin embargo, se han planteado diferentes hipótesis que se complementan entre sí. Algunas de estas hipótesis se refieren a las alteraciones en el eje cerebro-corazón. En estas teorías se menciona que, alrededor del 50% de los pacientes con CIE tienen antecedentes de trastornos psiquiátricos o neurológicos y presentan cambios en la conectividad neuronal en regiones del sistema nervioso central relacionadas con el estrés, como el hipocampo, la amígdala, la corteza cingulada y el lóbulo de la ínsula. Estas áreas cerebrales son cruciales en la regulación de las respuestas emocionales y la función del sistema nervioso autónomo. Por lo tanto, al verse disminuida la capacidad de responder adecuadamente a los factores desencadenantes, se genera un desequilibrio entre el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático (Fan et al., 2022; Radfar et al., 2021).

En apoyo a lo anterior, se han reportado anomalías tanto en la estructura como en la actividad de las áreas del cerebro relacionadas tanto con el procesamiento de las emociones como con el sistema nervioso simpático. En un estudio reciente en el que se evaluó el flujo sanguíneo regional en los cerebros de tres pacientes con CIE durante la fase aguda y en una fase posterior al síndrome, se observó un aumento en el flujo sanguíneo del núcleo basal, hipocampo y tronco cerebral (Suzuki et al., 2014). Asimismo, en un estudio en el que se examinó la estructura y la conectividad funcional de las redes simpáticas y parasimpáticas del sistema límbico del cerebro en reposo de pacientes sobrevivientes de CIE, mediante resonancia magnética funcional cerebral, se encontró una reducción en el grosor cortical anteroventral del giro insular y una disminución en el volumen de materia gris en la amígdala (Hiestand et al., 2018).

Por otro lado, se tiene también evidencia de una reducción en la conectividad funcional entre las regiones asociadas al sistema parasimpático y simpático en cerebros en estado de reposo de pacientes con CIE (Templin et al., 2019).

Estudios en los que se midió la variabilidad de la frecuencia cardíaca, un marcador de la actividad simpática y del equilibrio simpáticovagal, mostraron que ésta estaba alterada, no solo durante la fase aguda de CIE, sino también varios meses después de la hospitalización inicial del paciente (Akashi et al., 2007). Igualmente, se ha encontrado que los pacientes con CIE presentan alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo relacionadas con cambios en la variabilidad del ritmo cardíaco y otros índices autonómicos, mucho tiempo después de su hospitalización inicial y aparente recuperación (Almendro-Delia et al., 2018).

Las teorías que convergen en la sobre activación del sistema nervioso simpático, sugieren que el exceso de liberación de noradrenalina en estas terminales, junto con el desarrollo de estrés oxidante y la liberación de agentes vasoconstrictores, como la endotelina, derivan en una disfunción reversible de la microvasculatura coronaria, que puede relacionarse con la generación de vasoespasmo coronario e isquemia cardíaca en pacientes con CIE (Galiuto et al., 2010; Rivero et al., 2017).

Una de las hipótesis más aceptadas para explicar la fisiopatología de la CIE es la que contempla los efectos que tienen la adrenalina y noradrenalina, liberadas en la circulación sistémica, sobre el corazón. Según esta teoría, el papel de las catecolaminas sistémicas en la CIE se relaciona con dos aspectos clave de la fisiología humana. En primer lugar, los centros cognitivos del cerebro y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal regulan la liberación de adrenalina y noradrenalina por la glándula suprarrenal en respuesta al estrés (Lucassen et al., 2014). En segundo lugar, la respuesta del sistema cardiovascular y el sistema nervioso simpático a la activación súbita de la respuesta β -adrenérgica mediada por el aumento de las catecolaminas circulantes. Debido a que un rasgo distintivo de la CIE es la elevación significativa de los niveles de catecolaminas en sangre en el momento de la manifestación de los síntomas, es posible pensar que existe una hiperactividad en la respuesta del eje HHA en este síndrome (Abraham et al., 2009; Wittstein

et al., 2005), y es la hiperactividad de este eje lo que genera la liberación excesiva de catecolaminas, acompañada de una liberación masiva de cortisol, desde la médula suprarrenal, que son responsables de desencadenar los síntomas característicos de la CIE, como la disfunción reversible del ventrículo izquierdo y la angina de pecho (Lyon et al., 2016; Merli et al., 2006; Nef et al., 2010).

Para explicar el aturdimiento miocárdico generado por el exceso de catecolaminas sistémicas en la CIE, Lyon et al. (2008) propusieron un modelo que subraya la relevancia de la distribución de los receptores β -adrenérgicos en la musculatura ventricular y su respuesta diferencial a la noradrenalina y la adrenalina (Figura 7). Este modelo considera que los receptores β_1 -adrenérgicos se localizan principalmente en la base del corazón, donde también existe una mayor densidad de inervación simpática. Los receptores β_1 -adrenérgicos tienen una mayor afinidad a la noradrenalina que a la adrenalina, lo que los hace mejores candidatos para responder a la noradrenalina liberada por el sistema nervioso simpático.

Por el contrario, los receptores β_2 -adrenérgicos, que se encuentran en menor densidad que los β_1 -adrenérgicos, se localizan principalmente en el ápice del corazón y tienen una mayor afinidad por la adrenalina. La liberación de adrenalina desde la glándula suprarrenal hacia el torrente sanguíneo se ve favorecida en condiciones de estrés, lo que confiere a los receptores β_2 -adrenérgicos un papel más importante en estas circunstancias. Esta distribución y afinidad diferencial tienen implicaciones relevantes, ya que los receptores β_2 -adrenérgicos pueden cambiar su mecanismo transduccional de G_s a G_i , lo que puede explicar el efecto inotrópico negativo observado en la CIE (Paur et al., 2012).

En el ventrículo izquierdo de todos los mamíferos, la densidad de los receptores β_1 y β_2 es más alta en el ápice que en la base. En comparación con otros mamíferos, las células que componen el miocardio ventricular humano poseen niveles elevados del receptor β_2 ; y bajo condiciones homeostáticas, la

proporción de receptores $\beta_1:\beta_2$ en las células ventriculares es de aproximadamente 4:1 (Port & Bristow, 2001). Al mismo tiempo, la inervación simpática es más elevada en el miocardio basal del ventrículo izquierdo y más baja en el miocardio apical, lo que sugiere que el miocardio apical podría ser más sensible a niveles elevados de catecolaminas circulantes (Kawano et al., 2003; Lyon et al., 2008; Mori et al., 1993).

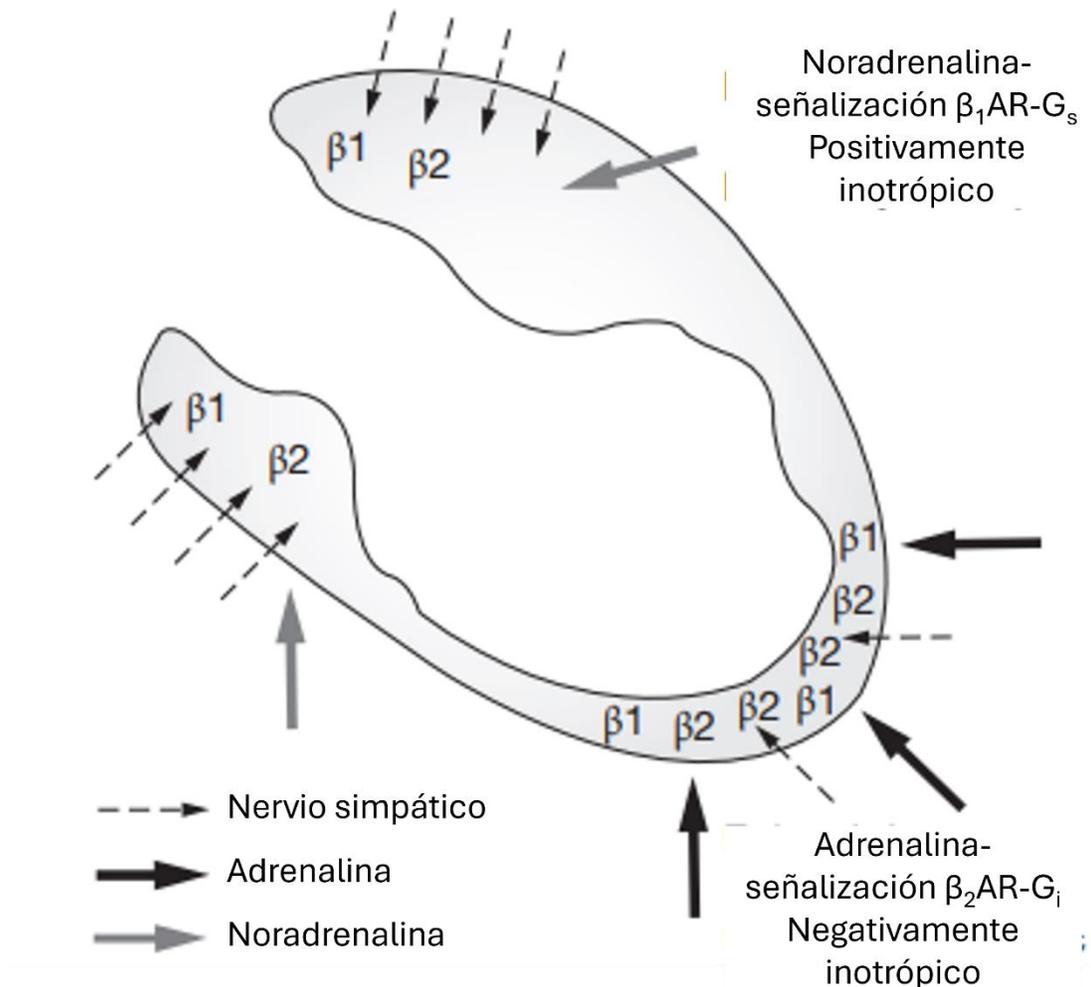


Figura 7. Gradiente de distribución de los receptores β -adrenérgicos e inervación simpática en el ventrículo izquierdo (Modificado de Lyon et al., 2008).

Las catecolaminas ejercen un efecto inotrópico positivo en las células cardíacas debido al acoplamiento de los receptores β_1 - G_s y β_2 - G_s . Sin embargo, como se mencionó antes, a niveles elevados, las catecolaminas ejercen un efecto inotrópico negativo debido a un cambio molecular del

receptor β_2 desde la vía inotrópica positiva G_s hacia la vía inotrópica negativa G_i . Este fenómeno es conocido como "stimulus trafficking," y se refiere a la capacidad de un receptor para activar diferentes vías de señalización dependiendo del estímulo o ligando que lo activa (Heubach et al., 2004; Lyon et al., 2008; Wang et al., 2008). Aunque este cambio en el acoplamiento de los receptores adrenérgicos imita el fenotipo de la CIE, no es el causante único de esta condición, pero contribuye a su fisiopatología al promover un fenotipo no contráctil en el ápice y una base contráctil, generando la imagen característica del abombamiento apical.

Los niveles elevados de catecolaminas provocan un aumento en la sobrecarga de Ca^{2+} , la peroxidación de la membrana lipídica y la oxidación de proteínas clave en el manejo de $[Ca^{2+}]_i$, como es el caso de SERCA2a, cuya actividad se ve disminuida promoviendo la sobrecarga de Ca^{2+} en el citosol y la disminución del contenido de Ca^{2+} del RS. Estos fenómenos se pueden atribuir: 1) al aumento de las ERO generadas por la oxidación de las catecolaminas y la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como residuo de su metabolismo, 2) al aumento en la demanda energética, y 3) la acción directa de las catecolaminas en los receptores β -adrenérgicos. Además, el receptor β_2 está vinculado, a través de la activación de G_i , a la estimulación de la sintasa de óxido nítrico endotelial, lo que aumenta la producción de óxido nítrico. El óxido nítrico puede reaccionar con el H_2O_2 generado durante la activación intensa del receptor β_1 , generando el radical libre peroxinitrito. Es posible que el estrés nitrosativo (acumulación de especies reactivas de nitrógeno) mediado por el peroxinitrito contribuya a la disminución de la contractilidad y aumento de la inflamación en la CIE (Nguyen et al., 2013; Surikow et al., 2015).

2.6.5. Estadios de la cardiomiopatía inducida por estrés

Existen 3 fases o estadios del CIE que han sido caracterizadas en humanos. La fase aguda se manifiesta en las primeras 48 horas desde el ingreso hospitalario. En este periodo, se observa una depresión de los índices de

variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere un predominio del sistema nervioso simpático por la respuesta al estrés emocional agudo que caracteriza a esta condición. Sin embargo, al avanzar a la fase subaguda o de inicio de la recuperación, a los 3 meses, se han observado mejoras en la modulación autonómica, indicando un retorno gradual de tono autonómico normal y una mejora progresiva del patrón de contracción. Esto sugiere que hay una adaptación y recuperación progresiva de la función cardíaca a lo largo del tiempo. Finalmente, la fase crónica se alcanza aproximadamente a los 3 meses de seguimiento, y se caracteriza por el restablecimiento de los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la función autonómica cardíaca, que se manifiestan clínicamente a través de la recuperación sostenida del sistema cardiovascular (Ortak et al., 2009).

2.6.6. Complicaciones asociadas a la cardiomiopatía inducida por estrés

Por mucho tiempo se consideró que la CIE era un síndrome relativamente benigno y con una recuperación rápida de la función del ventrículo izquierdo. Sin embargo, cada vez se acumula más evidencia que sugiere que su naturaleza es más grave, y se manifiesta con una variedad de complicaciones que afectan aproximadamente al 52% de los pacientes (Citro et al., 2014; Elsokkari et al., 2013; Redfors et al., 2015).

En estudios recientes se han evaluado las implicaciones pronósticas de las arritmias supraventriculares y ventriculares en la CIE, y destacan el riesgo sustancial de complicaciones graves y las tasas de mortalidad considerables a corto y largo plazo (Jesel et al., 2018, 2019; Möller et al., 2018). La complicación más común de la CIE es la IC sistólica, que se presenta en alrededor del 12-45% de los casos (Citro et al., 2014; Schneider et al., 2014). Hay otras complicaciones en la CIE que son menos comunes, pero no por ello, menos importantes (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones frecuentes en la CIE. Las tasas de incidencia varían debido a que son estudios independientes con cohortes pequeñas de diferentes hospitales acompañadas de reportes de caso. **IC** = insuficiencia cardiaca.

Complicación	Incidencia	Observaciones	Referencia
IC sistólica	12-45%	Presente en la fase aguda con predictores independientes como edad avanzada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja, niveles elevados de troponina y estrés físico previo.	Citro et al., 2014; Schneider et al., 2014
Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	10-25%	Durante la fase aguda, presentan ondas Q normales e hipotensión.	Ohba et al., 2006
Regurgitación mitral	14-25%	Suele disminuir a medida que la función del ventrículo izquierdo se recupera.	Haghi et al., 2010; Parodi et al., 2007
Shock cardiogénico	4-20%	Tiene una mortalidad alta cuando se presentan ambas patologías del 17-30%.	Citro et al., 2014; Schultz et al., 2012
Arritmias	4-9%	Presentes en la fase aguda.	Pant et al., 2013; Syed et al., 2011
Formación de trombos	2-8%	Presentes en el comienzo de la recuperación, pero más frecuentes cuando la función ventricular izquierda ha vuelto a la normalidad.	de Gregorio et al., 2008; Kurisu et al., 2011
Efusión pericárdica	43%	Observada en la fase de recuperación con pequeños derrames pericárdicos.	Kim et al., 2013
Ruptura de la pared ventricular	<1%	Son raras y suelen ocurrir de 2 a 8 días del inicio de los síntomas	Akashi et al., 2004; Sakai et al., 2005
Afectación ventricular derecha	18-34%	Asociada con una edad más avanzada, una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una estancia hospitalaria más prolongada.	Elesber et al., 2006
Mortalidad durante un episodio agudo	2-5%	La causa principal es el shock cardiogénico refractario o la fibrilación ventricular.	Redfors et al., 2015; Singh et al., 2014

2.6.7. Inflamación y estrés oxidante en la cardiomiopatía inducida por estrés

Se ha demostrado que el estrés oxidante es un evento temprano en la generación del CIE y que éste puede persistir hasta por 4 meses después del episodio (Surikow et al., 2015). En este contexto, hay evidencia de que la liberación masiva de catecolaminas durante la fase aguda de la CIE es una de las causas del aumento en los niveles de ERO que derivan en el desarrollo de estrés oxidante e inflamación miocárdica. Se sabe que durante la liberación masiva de catecolaminas, su metabolismo por la monoamino oxidasa (MAO) contribuye a la generación de H_2O_2 y al estrés mitocondrial provocando un aumento en las ERO mitocondriales, las cuales promueven la sobrecarga de $[Ca^{2+}]_i$, inducen apoptosis al activar vías apoptóticas, como la vía intrínseca, y favorecen la oxidación de proteínas y modificación en la estructura y función de canales iónicos, alterando la señalización celular (Datta & Bhattacharjee, 2020; Shi et al., 2024).

La estimulación excesiva de los receptores β -adrenérgicos, independientemente de la oxidación de las catecolaminas, también se ha señalado como uno de los mecanismos que contribuye al desarrollo de hipoxia, lesión por isquemia-reperfusión, sobrecarga de $[Ca^{2+}]_i$ y apoptosis de los miocitos (Mann et al., 1992; Saito et al., 2000; Shin et al., 2014; Yonekawa et al., 1981). La activación de PKA, en respuesta a la estimulación β -adrenérgica, induce la fosforilación de diferentes proteínas en la mitocondria, afectando la cadena de transporte de electrones, lo que resulta en la fuga de electrones y la producción del anión superóxido (O_2^-) (Peoples et al., 2019; Sandroni et al., 2022). El incremento excesivo de catecolaminas y la sobre estimulación de los receptores β -adrenérgicos en la CIE aumentan la demanda metabólica y el consumo de oxígeno, incrementando la producción de ERO mitocondriales como subproductos del metabolismo celular.

La exposición de los cardiomiocitos a niveles elevados de ERO modifica la estructura de diversas biomoléculas y componentes celulares, como el ADN,

proteínas, fosfolípidos de la membrana celular y otras estructuras esenciales, lo que lleva a su mal funcionamiento o a la pérdida de su función. Las ERO también promueven rutas de señalización. Una de ellas es la del factor nuclear kappa-B (NF-κB) que es crucial para la regulación de la respuesta inmune, la inflamación, el desarrollo celular y la supervivencia celular, dando lugar a la producción sistémica y local de citocinas inflamatorias claves que incluyen al factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleucina 6 (IL-6), entre otras (Mukhopadhyay et al., 2012). En este contexto, hay evidencia de que los macrófagos y otras células del sistema inmune son reclutados en el miocardio durante la CIE, donde liberan citocinas proinflamatorias que perpetúan la inflamación y el daño celular (Bajic et al., 2024; Liao et al., 2022; Lim et al., 2023). De hecho, se ha observado un aumento de macrófagos del tipo M1 en muestras tomadas del corazón de pacientes con CIE (Surikow et al., 2015), y se han documentado casos de CIE desencadenados por la vacunación contra la influenza y por el tratamiento de inhibidores de puntos de control inmunológico para el cáncer, lo que sugiere la participación de la activación inmunológica y la inflamación en la generación de este síndrome (Singh et al., 2013). Por otro lado, la CIE activa al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que participa considerablemente en la liberación masiva de catecolaminas contribuyendo con esto a la inflamación y la activación inmunológica como respuestas secundarias. Estos datos indican que la CIE se acompaña de una serie de eventos que guardan una relación bidireccional y compleja, cuya secuencia puede variar entre individuos y casos específicos, dependiendo de factores subyacentes y desencadenantes determinados.

Finalmente, la inflamación que se genera en la CIE es más significativa cuando persiste en las fases subaguda y crónica, ya que participa en el desarrollo de la disfunción cardíaca a largo plazo y en la generación de otros síntomas (Neil et al., 2012; Spinelli et al., 2010). La inflamación crónica puede causar fibrosis miocárdica reduciendo con ello la capacidad del corazón para contraerse y relajarse adecuadamente, ya que se liberan citocinas proinflamatorias que inducen la proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos,

generando así grandes cantidades de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (Prabhu & Frangogiannis, 2016). Esto puede derivar en la disminución progresiva de la función cardíaca y en el desarrollo de IC, cuyos síntomas incluyen fatiga, disnea (dificultad para respirar), edema (hinchazón) y palpitaciones (Bing & Dweck, 2019; Liao et al., 2022). Algunas investigaciones, en las que se ha evaluado el impacto de las catecolaminas en dosis elevadas en modelos preclínicos de CIE, revelan que existe un curso temporal de infiltración de células del sistema inmune en la capa media del ápice del ventrículo izquierdo, que es seguido por la resolución y recuperación de la función contráctil (Wilson et al., 2018). Sin embargo, si la inflamación persiste, el daño crónico puede impedir la recuperación completa de la función contráctil y predisponer al corazón a arritmias y otras complicaciones cardíacas a largo plazo.

2.7. Alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción en la cardiomiopatía inducida por estrés

Hasta la fecha, existen pocos estudios en los que se han explorado las alteraciones del AEC durante la CIE y su posible contribución a la patogenia de este síndrome. Los estudios que se han realizado hasta el momento indican que, a nivel mecánico, la disfunción contráctil en la CIE se caracteriza por una reducción en la fuerza y la velocidad de contracción y un enlentecimiento en la relajación (Pérez-Treviño et al., 2020; Willis et al., 2015). Estos cambios mecánicos están vinculados con una reducción en la amplitud y en la velocidad de la fase de subida, así como con una prolongación en la fase de decaimiento de los transitorios de Ca^{2+} , que se acompañan con un aumento en la frecuencia de las chispas de Ca^{2+} durante la diástole y una reducción en el contenido de Ca^{2+} en el RS (Pérez-Treviño et al., 2020). La interpretación de estos datos es que la disminución en la contractilidad del miocardio ventricular es el determinante principal de la hipocinesia en la CIE, y que a nivel subcelular esta alteración se asocia con un manejo inadecuado de Ca^{2+} durante el AEC, lo que resulta en una reducción en la cantidad de Ca^{2+} que es liberado durante

la sístole y un enlentecimiento en su remoción durante la diástole (Pérez-Treviño et al., 2020; Willis et al., 2015).

Los mecanismos moleculares que subyacen a las alteraciones del manejo de Ca^{2+} en la CIE se desconocen. Sin embargo, estudios realizados en otras cardiopatías han demostrado que la exposición de las células cardiacas a niveles elevados de ERO produce modificaciones oxidativas postraduccionales (MOP) en diferentes proteínas implicadas en el AEC, generando alteraciones en su estructura y función que se traducen en la disfunción sistólica y diastólica y en la génesis de arritmias que prevalecen en la CIE (Köhler et al., 2014; Tsutsui et al., 2011). En el caso particular de los receptores de RyR2 se ha demostrado que la producción excesiva de ERO induce MOP en el canal que resultan en un aumento en su sensibilidad al Ca^{2+} , lo que se traduce en un aumento en la frecuencia de las chispas de Ca^{2+} durante la diástole y en la generación de arritmias ventriculares (Zima et al., 2004; Zima & Blatter, 2006). Las ERO también pueden aumentar la función de los receptores de RyR2 durante la diástole de forma indirecta al incrementar la actividad de la CaMKII y la fosforilación de los receptores de RyR2 por esta enzima (Okuda et al., 2018; Sadredini et al., 2021). El exceso de ERO también modifica el estado de oxidación de proteínas responsables de la remoción de Ca^{2+} durante la relajación muscular, como es el caso de SERCA2a. La oxidación de residuos de cisteína en condiciones de estrés oxidante se relaciona con la generación de MOP en SERCA2a que reducen su actividad, disminuyendo la recaptación de Ca^{2+} en el RS y contribuyendo a la sobrecarga de Ca^{2+} citosólico (Braz et al., 2004). El aumento en la función de los receptores de RyR2 y la reducción en la actividad de SERCA2a durante la diástole, como resultado del estrés oxidante, se han descrito como parte de los eventos moleculares que llevan a la reducción del contenido de Ca^{2+} del RS y a la reducción de la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} asociados con la disfunción contráctil de diversas cardiopatías (Belevych et al., 2013; Benitah et al., 2021; Zhihao et al., 2020). En el caso de la CIE, no se ha evaluado la posible contribución de alteraciones en el estado de oxidación de proteínas

clave en la desregulación del manejo de Ca^{2+} que prevalece en este síndrome. Sin embargo, en un estudio reciente se reportó que los cambios en la regulación de Ca^{2+} asociadas con la disfunción sistólica y diastólica se relacionan con un aumento en el estrés oxidante mitocondrial (Willis, et al., 2015).

2.8. Tratamiento farmacológico de la cardiomiopatía inducida por estrés

Actualmente, no existen fármacos específicos para el tratamiento de la CIE. Por lo que, su enfoque terapéutico se centra en aliviar los síntomas y seguir prácticas estándar de manejo de la IC, como el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores β y diuréticos (Heidenreich et al., 2022). Sin embargo, es importante mencionar que estos tratamientos son paliativos; en realidad, no son fármacos que se enfoquen en resolver o limitar la fisiopatología de la CIE, ya que no se conoce en su totalidad. Además, la evidencia sólida sobre la eficacia de los inhibidores de ECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina II es limitada. Los bloqueadores β pueden ser benéficos a largo plazo para reducir los efectos de las catecolaminas, aunque su impacto en la supervivencia a largo plazo o las recurrencias no está claro (Bybee et al., 2004). Sin embargo, se debe tener precaución al usarlos en pacientes con intervalos QT prolongados debido al riesgo de arritmias (C. Madias et al., 2011).

En casos de choque cardiogénico, se recurre a fármacos inotrópicos positivos o dispositivos mecánicos para mantener la estabilidad hemodinámica (Almendo-Delia et al., 2018; Lyon et al., 2016). Se considera la anticoagulación preventiva en casos de posible formación de coágulos en el ventrículo izquierdo, pero no se recomienda el uso rutinario de antiagregantes plaquetarios, a menos que exista enfermedad coronaria concomitante (D'Ascenzo et al., 2020; Kurisu et al., 2011).

2.9. *Rubus idaeus*

El uso de extractos naturales ha experimentado un crecimiento significativo debido a sus múltiples beneficios y al aprovechamiento de los recursos locales, abriendo así nuevas perspectivas para su aplicación en la creación de fármacos (Dewick, 2002; Rao, 2012). Un ejemplo destacado es el estudio de las frambuesas rojas (*Rubus idaeus*), frutas nativas de Europa, que han sido objeto de investigación en diversas industrias.

La frambuesa es un fruto rico en nutrientes esenciales como vitaminas, minerales, ácidos grasos, proteínas, carbohidratos y fibra dietética, y se considera una alternativa viable para obtener una nutrición saludable. Además, contienen compuestos polifenólicos asociados con la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades crónicas debido a sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas (Bo' et al., 2015; Rao & Snyder, 2010).

Los compuestos fenólicos son metabolitos secundarios (antocianinas, flavonoles, elagitaninos, ácidos fenólicos, taninos y flavanoles) que están presentes en cantidades abundantes en las frambuesas (*Rubus idaeus*) y otras plantas del género *Rubus* y tienen un papel fundamental en la autoprotección de las plantas ya que desempeñan varias funciones como antioxidantes, antimicrobianos y reforzadores de la pared celular, en respuesta a patógenos y estrés, los cuales pueden ser abióticos, por temperatura o estrés hídrico, salino o lumínico, o biótico, por ataque de patógenos, herbívoros, parásitos y competencia con otras plantas. Se ha observado que las antocianinas y los elagitaninos son los contribuyentes principales del efecto antioxidante. Estos compuestos fenólicos se dividen en dos grupos principales: flavonoides y no flavonoides, que a su vez se subdividen en varias subclases, como antocianinas, flavonoles, taninos, cumarinas, ácidos fenólicos, entre otros (Justino, 2017).

Los compuestos fenólicos en las frambuesas, como las antocianinas y los elagitaninos, son antioxidantes debido a su capacidad para neutralizar radicales libres (Dobani et al., 2021). Las antocianinas tienen una actividad

antioxidante superior a los elagitaninos, ya que pueden neutralizar radicales por dos vías diferentes, mientras que los elagitaninos solo utilizan una vía. Los elagitaninos siguen una vía que implica el acoplamiento oxidativo o reacción entre sí de grupos galloilos vecinos, común en taninos hidrolizables (Vogt, 2010). En contraste, las antocianinas pueden acoplar un radical libre transfiriendo un electrón desde grupos hidroxilo en su anillo B y/o desde el ion oxonio en el anillo C de la antocianina (Hidalgo & Almajano, 2017). Este compuesto puede ser de gran ayuda en diversas enfermedades cardíacas, ya que, en la CIE, los metabolitos activos de *Rubus idaeus* puede mitigar los efectos de las ERO y la inflamación aguda.

Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de *Rubus idaeus* se deben en gran medida a la liberación de metabolitos secundarios producidos durante el metabolismo de las dos familias más abundantes del extracto, las antocianinas y los elagitaninos (Figura 8). Las antocianinas son absorbidas y metabolizadas principalmente en el colon, mientras que una pequeña cantidad se absorbe en el estómago y el intestino delgado en sus formas glucosídicas. En el colon, las antocianinas interactúan con la microbiota y enzimas produciendo metabolitos secundarios. El metabolismo de las antocianinas por la microbiota intestinal ocurre en dos etapas: primero, las enzimas β ,D-glucosidasa, β ,D-glucuronidasa y α ,L-ramnosidasa separan los aglicones; luego, la microbiota escinde el heterociclo de antocianidina (J. Chen et al., 2020). Las antocianinas absorbidas se metabolizan en el epitelio intestinal, hígado y riñones a derivados de sulfato, glicina, glucurónido y metilato (Y. Chen et al., 2017).

2.10. Antocianinas

Estudios realizados sobre el metabolismo de *Rubus idaeus* muestran que dentro de los derivados de las antocianinas destacan, por sus propiedades, abundancia y relevancia biológica, la cianidina-3-O-glucósido (C3G), cianidina-3-rutinósido (C3R) y delfinidina-3-rutinósido (D3R) (Teng et al., 2017; Tian et al., 2019).

La C3G ha demostrado diversos efectos beneficiosos para la salud en estudios experimentales. En ratas espontáneamente hipertensas, la C3G previno la muerte de cardiomiocitos y la hipertrofia cardíaca inducida por endotelina-1. También redujo la masa ventricular izquierda y mejoró la función diastólica, aunque no afectó significativamente la presión arterial sistólica (Aloud et al., 2018). Además, la C3G atenuó la hipertrofia cardíaca y la fibrosis inducida por angiotensina II al activar la vía CTRP3/AMPK (involucrada en la regulación del metabolismo energético, la inflamación, y la homeostasis) y reducir la respuesta inflamatoria en cardiomiocitos de ratas neonatas (Zhang & Qin, 2023). En otros estudios, la C3G protegió al corazón de la peroxidación lipídica, mejoró el metabolismo energético en corazones isquémicos y reperfundidos y mostró un efecto protector dependiente de la dosis contra el daño oxidativo en eritrocitos humanos (Amorini et al., 2003). Estos hallazgos indican que la C3G es un potente antioxidante natural con capacidad para mitigar la hipertrofia cardíaca, la inflamación y el daño oxidativo, probando así sus efectos cardioprotectores significativos en diversas condiciones experimentales.

La C3R ha mostrado importantes beneficios para la salud gracias a sus propiedades antioxidantes. Se ha reportado que la C3R induce apoptosis en células leucémicas HL-60 mediante la acumulación de peróxidos y la activación de vías de señalización dependientes de ERO, sin efectos citotóxicos en células normales (Feng et al., 2007). Además, la C3R ha mostrado efectos protectores contra la glicación y oxidación de proteínas inducidas por monosacáridos, sugiriendo su utilidad en la prevención de complicaciones diabéticas al inhibir la formación de productos finales de glicación avanzada y el daño proteico dependiente de la oxidación (Thilavech et al., 2015). En células β pancreáticas, la C3R estimula la secreción de insulina a través de la activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y la vía PLC-IP3, mejorando la hiperglucemia en pacientes diabéticos (Kongthitlerd et al., 2022). Estos estudios resaltan el papel prometedor de la C3R como un antioxidante natural.

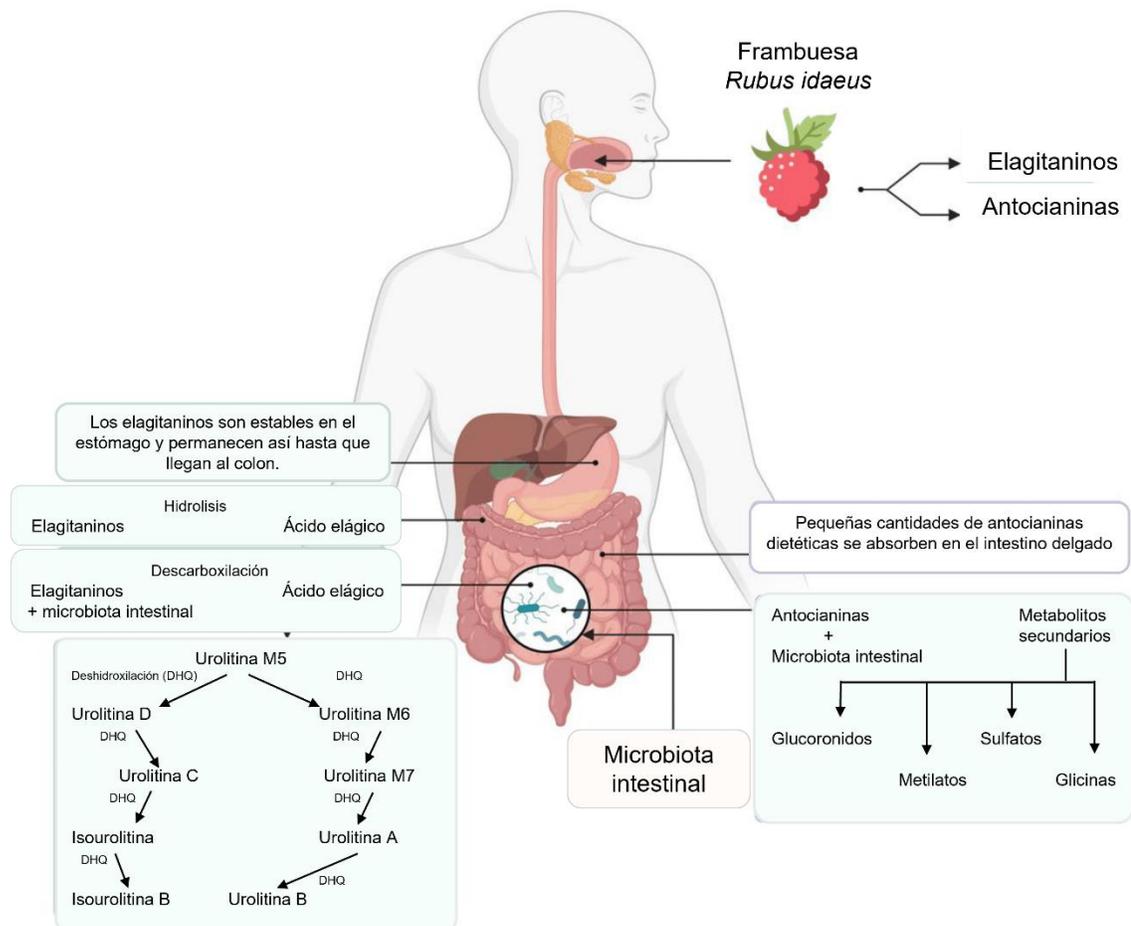


Figura 8. Absorción, metabolismo y mecanismos de los elagitaninos y antocianinas en el cuerpo humano. (Modificado de Lopez-Corona et al., 2022).

Por otra parte, se ha encontrado que la D3R reduce el estrés oxidativo en cardiomiocitos y células de la microglía, comparándose en efectividad con la N-acetilcisteína (Currie et al., 2022). Además, la D3R mejora la tolerancia a la glucosa al aumentar la secreción de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), lo que estimula la secreción de insulina. Este efecto fue observado en estudios con ratas y células LGLUTag, sugiriendo que la D3R no se descompone significativamente en el tracto gastrointestinal y actúa principalmente en su forma intacta (Tani et al., 2017). La D3R también estimula la secreción de GLP-1 a través de la vía de la CaMKII, proporcionando una posible vía molecular para la secreción de GLP-1 en células intestinales L (Kato et al., 2015).

2.11. Elagitaninos

Los elagitaninos deben metabolizarse en urolitinas para ser absorbidos por el cuerpo humano. La descomposición de elagitaninos en urolitinas varía según la microbiota del hospedador, lo que genera variabilidad interindividual. Los individuos se clasifican en tres metabotipos de producción de urolitinas: el metabotipo A que produce urolitina-A, el metabotipo B que produce urolitina-A, isourolitina-A y urolitina-B, y el metabotipo 0 que no produce urolitinas. *Gordonibacter urolithinifaciens* y *Gordonibacter pamelaeeae*, aislados de muestras fecales de mujeres sanas, pueden producir urolitinas M5, M6 y urolitina C a partir del ácido elágico (Djedjibegovic et al., 2020; Smeriglio et al., 2017; Sójka et al., 2019).

Los elagitaninos son moléculas estables en el estómago y se metabolizan en el colon por la microbiota intestinal y enzimas. En condiciones ácidas, el sanguin H-6 y el lambertianin C, principales elagitaninos en frambuesas, son estables (Lipińska et al., 2014). En el colon, los elagitaninos liberan ácido elágico, que luego interactúa con la microbiota intestinal para metabolizarse en diversos derivados de urolitinas (García-Villalba et al., 2013).

Las urolitinas, derivados del metabolismo de los elagitaninos presentes en *Rubus idaeus*, han mostrado diversos efectos beneficiosos para la salud cardiovascular y sus propiedades antioxidantes. La urolitina A ha demostrado proteger contra la lesión cardíaca aguda asociada a pancreatitis severa al regular el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos en las mitocondrias de los cardiomiocitos, reduciendo el estrés oxidativo y la apoptosis celular (Yang et al., 2023). Asimismo, la urolitina B mejora la función cardíaca y reduce la susceptibilidad a arritmias ventriculares después de un infarto de miocardio en ratas, atenuando la fibrosis y la inflamación cardíaca mediante la inhibición de las vías de señalización JAK2/STAT3 y Smad2/3, que son vías clave en la inducción de fibrosis (Gao et al., 2020). Además, la urolitina A previene la cardiomiopatía diabética inducida por estreptozotocina en ratas, al activar la señalización SIRT1, lo que reduce el estrés oxidativo y la inflamación, y mejora

la función ventricular izquierda (Albasher et al., 2022). En estudios con modelos de obesidad inducida por dieta, la urolitina A activa la mitofagia, protegiendo contra la cardiomiopatía metabólica y mejorando la función diastólica (Huang et al., 2023). Finalmente, urolitina B reduce la predisposición a arritmias miocárdicas tras la hipoxia mediante la regulación de la vía Akt/mTOR y la translocación nuclear de NF- κ B, disminuyendo la apoptosis de cardiomiocitos y la remodelación neural (X. Huang, Gao, et al., 2022).

El ácido elágico, presente en el extracto de *Rubus idaeus* y derivado del metabolismo de los elagitaninos, ha mostrado importantes beneficios cardioprotectores y antioxidantes. Estudios han demostrado que el ácido elágico puede prevenir la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina al reducir el estrés oxidativo, inflamatorio y apoptótico en el corazón de ratones (Lin & Yin, 2013). Además, en un modelo de isquemia/reperfusión cerebral, el ácido elágico redujo significativamente las arritmias cardíacas y mejoró los parámetros electrocardiográficos alterados (Dianat et al., 2019). Otro estudio encontró que el ácido elágico inhibe las arritmias, la hipertrofia y la hiperlipidemia durante el infarto de miocardio en ratas, restaurando los perfiles lipídicos y previniendo la necrosis miocárdica (Kannan & Quine, 2013). También se ha demostrado que el ácido elágico mejora la función contráctil y la regulación del Ca^{2+} en los miocitos ventriculares, atenuando el estrés oxidativo en la hipertrofia cardíaca patológica (Yamasan et al., 2021).

3. JUSTIFICACIÓN

Después de un evento estresante agudo, hay una sobre estimulación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que provoca una liberación excesiva de catecolaminas que hiperactivan a los receptores β adrenérgicos del corazón, generando un daño transitorio en la región apical debido al desarrollo de estrés oxidante. El daño en el ápice genera un manejo inadecuado del $[\text{Ca}^{2+}]$, que se caracteriza por una reducción en la amplitud y duración de los transitorios de Ca^{2+} , así como en el contenido de Ca^{2+} del RS. Estas condiciones impactan negativamente la mecánica del

corazón, resultando en una disminución en la fuerza de contracción y en la capacidad de relajación del músculo cardíaco.

El extracto natural *Rubus idaeus* posee propiedades antioxidantes y varios de sus componentes han demostrado tener un efecto cardioprotector, por lo que es factible considerar que su uso profiláctico podría contribuir a reducir el daño cardíaco en situaciones de estrés al mejorar el manejo de Ca^{2+} y la función mecánica del corazón, representando una potencial alternativa para el tratamiento de la CIE.

4. HIPÓTESIS

La administración profiláctica de un extracto de *Rubus idaeus* en un modelo de cardiomiopatía inducida por estrés en ratas prevendrá la reducción en el contenido de Ca^{2+} del RS y en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} en los miocitos apicales del ventrículo izquierdo.

5. OBJETIVOS

4.1. General

Evaluar el efecto cardioprotector del tratamiento profiláctico del extracto de *Rubus idaeus* en el AEC de los miocitos del ápice del ventrículo izquierdo, en un modelo de ratas con cardiomiopatía inducida por estrés.

4.2. Específicos

4.2.1. Definir el curso temporal de las alteraciones en el AEC generadas en un modelo de CIE desarrollado en ratas a partir de una sobredosis de isoproterenol, mediante el registro y análisis de la amplitud y cinética de los transitorios de Ca^{2+} y el contenido de Ca^{2+} del RS.

4.2.2. Evaluar los efectos del tratamiento profiláctico de *Rubus idaeus* en el curso temporal de las alteraciones producidas por la sobredosis de isoproterenol en la amplitud y cinética de los transitorios de Ca^{2+} y el contenido de Ca^{2+} del RS.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Animales

Se utilizaron ratas *Wistar* macho con un peso corporal de 250 g. Los animales se alojaron en cajas de plástico y se mantuvieron con temperatura constante de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, con una humedad relativa del 50%, con ciclos regulares de luz y oscuridad de 12 h cada uno. Se les proporcionó alimento y agua *ad libitum*. Los procedimientos experimentales se realizaron bajo la guía de los estándares de la NOM-062-ZOO-1999 y el protocolo fue aprobado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL), con el código 0383-24.

5.2. Modelo experimental de cardiomiopatía inducida por estrés

El modelo de CIE se generó a través de la aplicación de una sobredosis única de isoproterenol (67 mg/kg, disuelto en solución salina estéril (SS), vía subcutánea) (Chagoya de Sánchez et al., 1997; Sachdeva et al., 2014). Los efectos de la sobredosis de isoproterenol se evaluaron 1, 3 y 7 días después de su administración. Es importante mencionar que la sobredosis de isoproterenol generó una mortalidad animal aproximada del 20% en las primeras 24 horas.

5.3. Tratamiento profiláctico con el extracto de *Rubus idaeus*

El extracto de *Rubus idaeus* fue donado por la Dra. Rebeca García Varela, de la Escuela de Ingeniería y Ciencias del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara. El extracto liofilizado se disolvió en PBS y se mantuvo refrigerado a 4°C hasta su uso.

El extracto se administró bajo un esquema profiláctico. Para esto, se administró en una dosis de 30 mg/kg disuelto en PBS, filtrado, libre de cualquier contacto con la luz y a 4°C todos los días a la misma hora durante 2 semanas por vía oral, previo a la administración de la sobredosis de isoproterenol. La administración del extracto se continuó posterior a la aplicación de isoproterenol, hasta la eutanasia de los animales 1, 3 y 7 días después de la administración del isoproterenol.

5.4. Diseño experimental

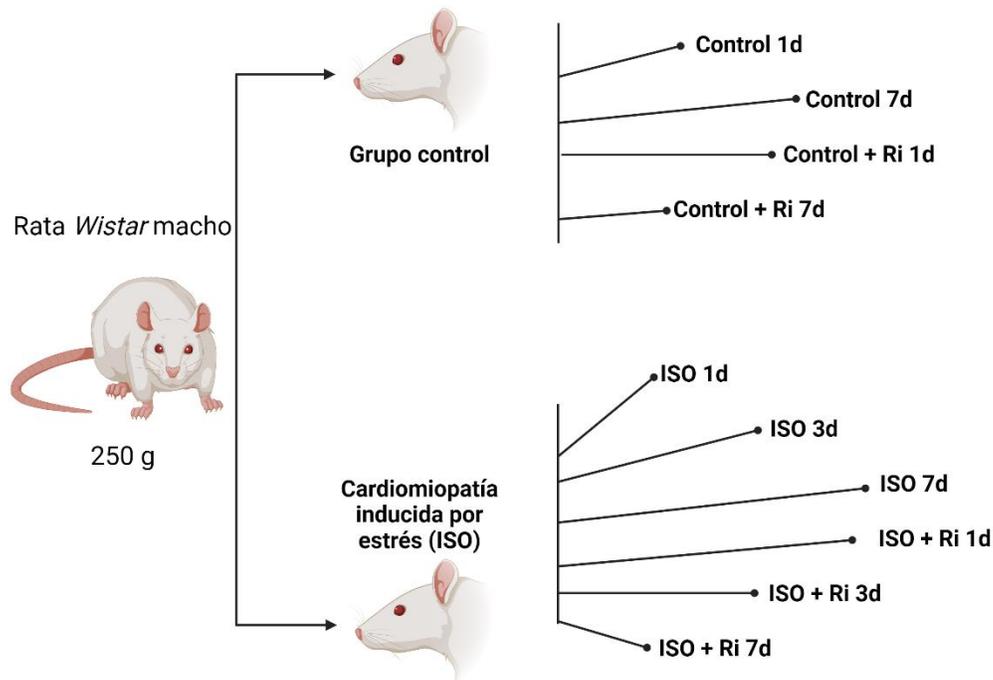


Figura 9. Distribución de grupos experimentales. 1d, 1 día; 3d, 3 días; 7d, 7 días; ISO, isoproterenol; Ri, *Rubus idaeus*.

Los animales se distribuyeron de forma aleatoria en los siguientes grupos experimentales: 1) **Grupo control 1 día** con animales que fueron tratados con PBS (vehículo de *Rubus idaeus*) + SS (vehículo de isoproterenol) y que fueron eutanizados 1 día después de la administración de SS. 2) **Grupo control Ri 1 día** con animales que fueron tratados con el extracto de *Rubus idaeus* (dosis 30 mg/kg/día) + SS y que fueron eutanizados 1 día después de la administración de SS. 3) **Grupo control 7 días** con animales que fueron tratados con PBS + SS, y que fueron eutanizados 7 días después de la administración de SS. 4) **Grupo control Ri 7 días** con animales que fueron tratados con el extracto de *Rubus idaeus* (dosis 30 mg/kg/día) + SS y que fueron eutanizados 7 días después de la administración de SS. Con la intención de reducir el número de animales, los grupos control solo fueron evaluados en los días 1 y 7 post-ISO de SS. Los resultados sobre la dinámica del $[Ca^{2+}]_i$ que se obtuvieron de los grupos control fueron similares, por lo que

se promediaron y se presentaron como grupo al tiempo 0, para representar la condición control sin isoproterenol. 5) **Grupo ISO 1 día:** con animales que fueron tratados con PBS por 2 semanas, después se le administró isoproterenol, y 1 día después fueron eutanizados. 6) **Grupo ISO + Ri 1 día:** con animales que fueron tratados con el extracto (dosis 30 mg/kg/día) por 2 semanas, después se le administró isoproterenol, y 1 día después fueron eutanizados. 7) **Grupo ISO 3 días:** con animales que fueron tratados con PBS, después se le administró isoproterenol, y 3 días después fueron eutanizados. 8) **Grupo ISO + Ri 3 días:** con animales que fueron tratados con el extracto (dosis 30 mg/kg/día) por 2 semanas, después se le administró isoproterenol, y 3 días después fueron eutanizados. 9) **Grupo ISO 7 días:** con animales que fueron tratados con el vehículo del extracto por 2 semanas, después se le administró isoproterenol, y 7 días después fueron eutanizados. 10) **Grupo ISO + Ri 7 días:** con animales que fueron tratados con el extracto (dosis 30 mg/kg/día) por 2 semanas, después se le administró isoproterenol, y 7 días después fueron eutanizados.

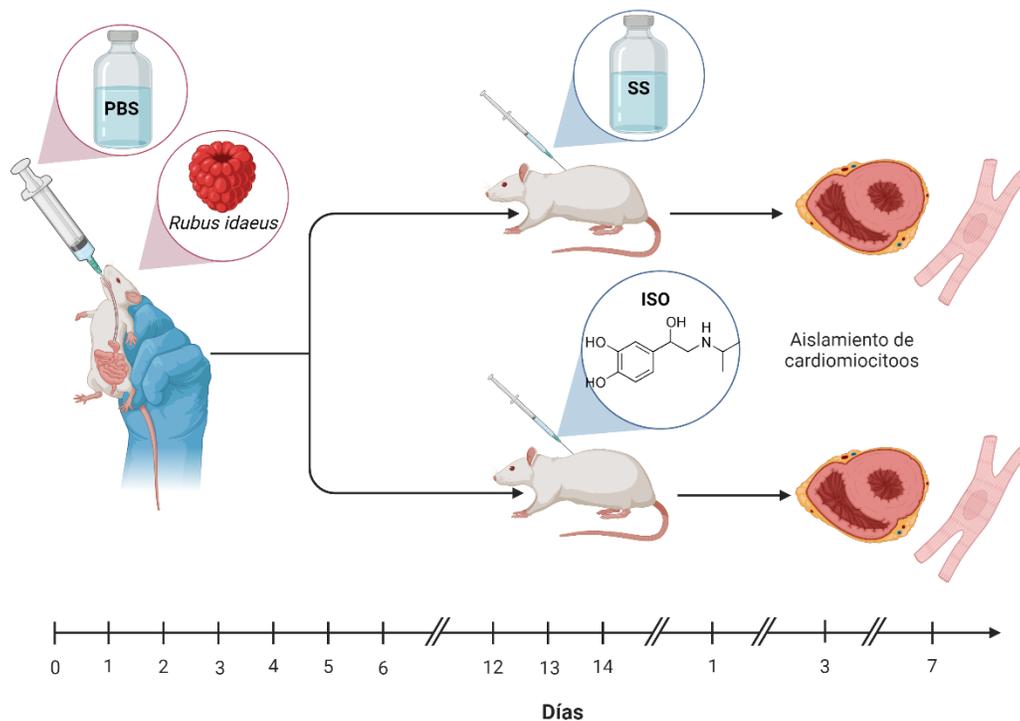


Figura 10. Diseño experimental. ISO, isoproterenol; PBS, buffer de fosfato salino; SS, solución salina.

5.5. Aislamiento de los miocitos cardíacos ventriculares

Una vez concluidos los tiempos post-ISO (1, 3 y 7 días), los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (65 mg/kg, vía intraperitoneal) para extraer el corazón. Una vez extraído, el corazón se colocó en un sistema de *Langendorff* en donde fue perfundido de forma retrograda a través de la aorta. La perfusión se realizó utilizando una solución de disociación suplementada con colagenasa tipo 2 (2 mg/ml, *Worthington*), y CaCl_2 (50 μM). El proceso se llevó a cabo a una temperatura de 37°C, con una duración aproximada de 10-15 minutos. La composición de la solución de disociación fue la siguiente (en mM): NaCl 130, ácido láctico 1, KCl 5.4, ácido pirúvico 3, HEPES 25, MgCl_2 1, NaH_2PO_4 0.33, glucosa 22, ajustada a un pH de 7.4 disuelta en agua MQ.

Al terminar la digestión, se procedió a cortar el ápice del corazón y se colocó en una caja de Petri que contenía la misma solución de disociación, pero sin colagenasa. Posteriormente, se procedió a la disgregación mecánica del tejido y los miocitos se obtuvieron por filtración. La suspensión celular resultante fue transferida a un tubo con solución de digestión suplementada con 100 mg de albúmina y 0.1 mM de CaCl_2 . Esta suspensión fue transferida de forma gradual a tubos con solución de disociación suplementada con CaCl_2 a tres concentraciones crecientes (100 μM , 250 μM y 500 μM) para obtener miocitos tolerantes a Ca^{2+} . Finalmente, la suspensión se mantuvo en la solución de digestión con 500 μM CaCl_2 a temperatura ambiente hasta su uso, dentro de las siguientes 4-5 horas después de su obtención.

5.6. Registro de los transitorios de Ca^{2+} con microfluorimetría

Los transitorios de Ca^{2+} fueron registrados en los miocitos ventriculares aislados del ápice del corazón. Para este propósito, los miocitos se incubaron con el indicador de Ca^{2+} de alta afinidad, Fluo-4/AM (10 μM), durante 30 minutos a temperatura ambiente, en condiciones de oscuridad. Posteriormente, se depositó una muestra de la suspensión celular en una

cámara de registro previamente tratada con laminina. Esta cámara se colocó sobre la platina de un microscopio equipado con un sistema de microfluorimetría *RatioMaster RM-5* de PTI. Una vez que las células se adhirieron al fondo de la cámara, se inició la perfusión con una solución de Tyrode que contuvo (en mM): NaCl 140, KCl 6, glucosa 10, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1.8, HEPES 10, ajustada a un pH 7.4 disuelta en agua MQ. Los cambios en la [Ca²⁺]_i se registraron como cambios en la fluorescencia generados por el Fluo-4. Para ello, se utilizó una longitud de onda de excitación de 488 nm y la luz de emisión se recolectó a una longitud de onda > 505 nm, con una frecuencia de adquisición de 350 Hz. Los transitorios de Ca²⁺ se evocaron mediante estimulación de campo, aplicando un tren de 10-15 pulsos de voltaje de 30 V, con una duración de 10 ms y una frecuencia de 0.5 Hz, hasta que se alcanzó el estado estacionario. Posteriormente, se perfundió a los miocitos con una solución de Tyrode modificada (0 Na⁺/0 Ca²⁺) y se aplicó un pulso de cafeína (10 mM, 1 s), un agonista de los receptores de RyR2, para determinar el contenido de Ca²⁺ en el RS (Reggiani, 2021).

5.7. Análisis de los transitorios de Ca²⁺

Las señales de fluorescencia se procesaron y analizaron utilizando los softwares *Sigma Plot 15.0* y *OriginPro Lab*. Los valores de Ca²⁺ se reportan como la fluorescencia normalizada con la fluorescencia basal (F/F₀). La fluorescencia basal (F₀) se determinó antes de la estimulación eléctrica en regiones donde no ocurrieron cambios en la [Ca²⁺]_i. La amplitud de los transitorios de Ca²⁺ inducidos por la estimulación eléctrica se determinó obteniendo el valor máximo de F/F₀ (F/F₀ máxima), este parámetro permite estimar la cantidad de Ca²⁺ liberado del RS durante el AEC. Para evaluar la cinética de la liberación de Ca²⁺ durante el AEC, se determinó el tiempo al pico (T_p) y la velocidad máxima de la liberación de Ca²⁺ durante la fase de subida de los transitorios de Ca²⁺. Para estimar el valor de la velocidad de liberación de Ca²⁺ independientemente de la amplitud de los transitorios, se normalizó a los transitorios de Ca²⁺ en función de su amplitud máxima, y se obtuvo la primera derivada de la fase de subida (dRelease/dt). Finalmente, se midió la

constante de decaimiento ($\kappa_{\text{decaimiento}}$) de la fase de descenso de los transitorios de Ca^{2+} para evaluar la cinética del proceso de remoción de Ca^{2+} durante la diástole. En ratas, este proceso depende en un $\sim 92\%$ de SERCA2a (Bassani et al., 1994), por lo que el valor de la $\kappa_{\text{decaimiento}}$ se consideró como una medida de la actividad de esta proteína. El contenido de Ca^{2+} en el RS se estimó a partir de la amplitud máxima de los transitorios de Ca^{2+} evocados por la rápida aplicación de cafeína.

5.8. Análisis estadístico

Los datos se representan como la media \pm el error estándar de la media. Las diferencias entre los grupos se obtuvieron realizando un análisis de varianza de dos vías de medidas repetidas (Two-Way RM ANOVA), seguido de una prueba post-hoc de Tukey. Se consideró un nivel de significancia con una $p < 0.05$.

6. RESULTADOS

6.1. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del extracto de *Rubus idaeus* en los transitorios de Ca^{2+}

En la Figura 11 se muestran los trazos representativos de los transitorios de Ca^{2+} registrados en los miocitos apicales de los diferentes grupos experimentales para la condición control y para los días 1, 3 y 7 post-ISO. Se puede apreciar que, comparado con su respectivo grupo control (registros en línea negra), la sobredosis de isoproterenol generó una disminución en la amplitud y un enlentecimiento en la fase de ascenso de los transitorios de Ca^{2+} en los días 1 y 3 post-ISO, y que estas alteraciones ya no se observan en el día 7 post-ISO (registros en línea roja). Además, se observa que el tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* previno las alteraciones en los transitorios de Ca^{2+} generadas por el isoproterenol en los días 1 y 3 post-ISO e hizo más rápida la fase de descenso de los transitorios de Ca^{2+} en los 3 grupos post-ISO (registros en línea azul). Los datos promedio de los diferentes parámetros analizados para cada grupo experimental se presentan a continuación.

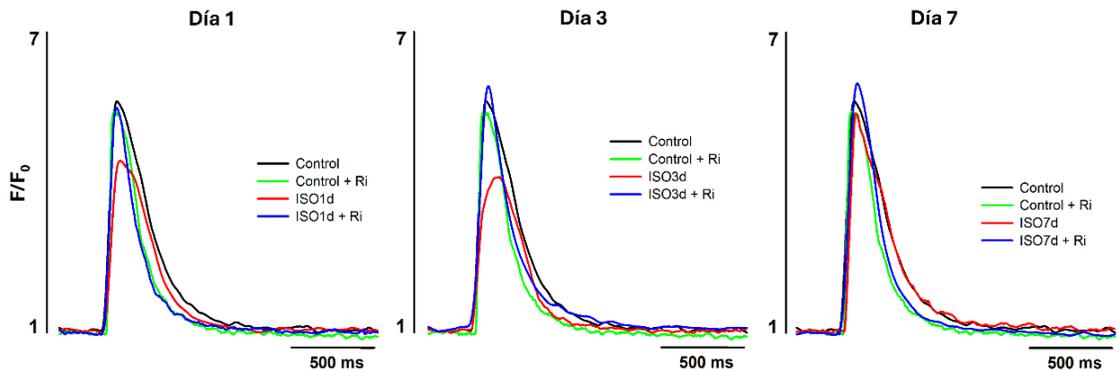


Figura 11. Trazos representativos de los transitorios de Ca^{2+} obtenidos para los días 1, 3 y 7 post-ISO o solución salina que recibieron o no el tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus*. Se muestran los trazos obtenidos para los grupos control que recibieron la dosis única de solución salina (SS) y que no recibieron el tratamiento con *Rubus idaeus* (Ri) (trazos negros) y los obtenidos para los grupos control que recibieron la dosis única de SS y el tratamiento con Ri (30 mg/kg/día) (trazos verdes). También se muestran los trazos obtenidos para los grupos que recibieron la dosis única de isoproterenol (ISO, 67 mg/kg, vía subcutánea) y que no recibieron el tratamiento con Ri (trazos rojos), y los obtenidos para los grupos que recibieron la dosis única de isoproterenol y el tratamiento con Ri (trazos azules).

6.2. Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+}

En la Figura 12 se muestra el curso temporal de los datos promedio obtenidos para la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} en los diferentes grupos experimentales. En el tiempo 0 se grafican los datos de los grupos control que no fueron administrados con isoproterenol, y que recibieron (símbolo rojo) o no (símbolo negro) el tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus*. Asimismo, se grafican los datos obtenidos en los grupos que corresponden a los días 1, 3 y 7 post-ISO (símbolos negros), y los de los grupos 1, 3 y 7 post-ISO que fueron tratados con *Rubus idaeus* (símbolos rojos). Como se puede ver, comparado con su respectivo grupo control (tiempo 0), el isoproterenol redujo de forma significativa la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} en los días 1 y 3 post-ISO. Sin embargo, la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} se recuperó en el día 7

post-ISO. Debido a que la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} nos da una estimación de la cantidad de Ca^{2+} liberada del RS durante el AEC, estos datos indican que el isoproterenol reduce de forma transitoria la liberación de Ca^{2+} del RS inducida por el AEC, alcanzando sus efectos máximos en los días 1 y 3 post-ISO.

Al comparar la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} en los grupos controles que recibieron (símbolo rojo, tiempo 0) o no (símbolo negro, tiempo 0) el tratamiento con *Rubus idaeus*, se observó que no hay diferencia significativa entre ellos, lo que indica que el tratamiento con el extracto no tiene un efecto *per se* en la amplitud de estos eventos. Sin embargo, al comparar la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} entre los grupos que fueron administrados con isoproterenol, se observó que el tratamiento con *Rubus idaeus* previno de forma significativa la reducción en la amplitud de estos eventos generada por el isoproterenol en los días 1 y 3 post-ISO, y no afectó de forma significativa a este parámetro en el día 7 post-ISO. Estos datos sugieren que el tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* protege al corazón de las alteraciones en el AEC generadas por el isoproterenol.

6.3. Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* en la velocidad de la liberación de Ca^{2+}

La tasa de aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ durante la fase de ascenso del transitorio de Ca^{2+} nos da un estimado de la rapidez con la que se está liberando el Ca^{2+} del RS, factor que depende de la eficiencia de activación y reclutamiento de los receptores de RyR2 durante el AEC. Para determinar la tasa de cambio de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ se calculó la primera derivada de la amplitud normalizada de los transitorios de Ca^{2+} (a su amplitud máxima) en función del tiempo ($d\text{Release}/dt$). Este parámetro proporciona información sobre la rapidez con la que el Ca^{2+} es liberado del RS independientemente de la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} .

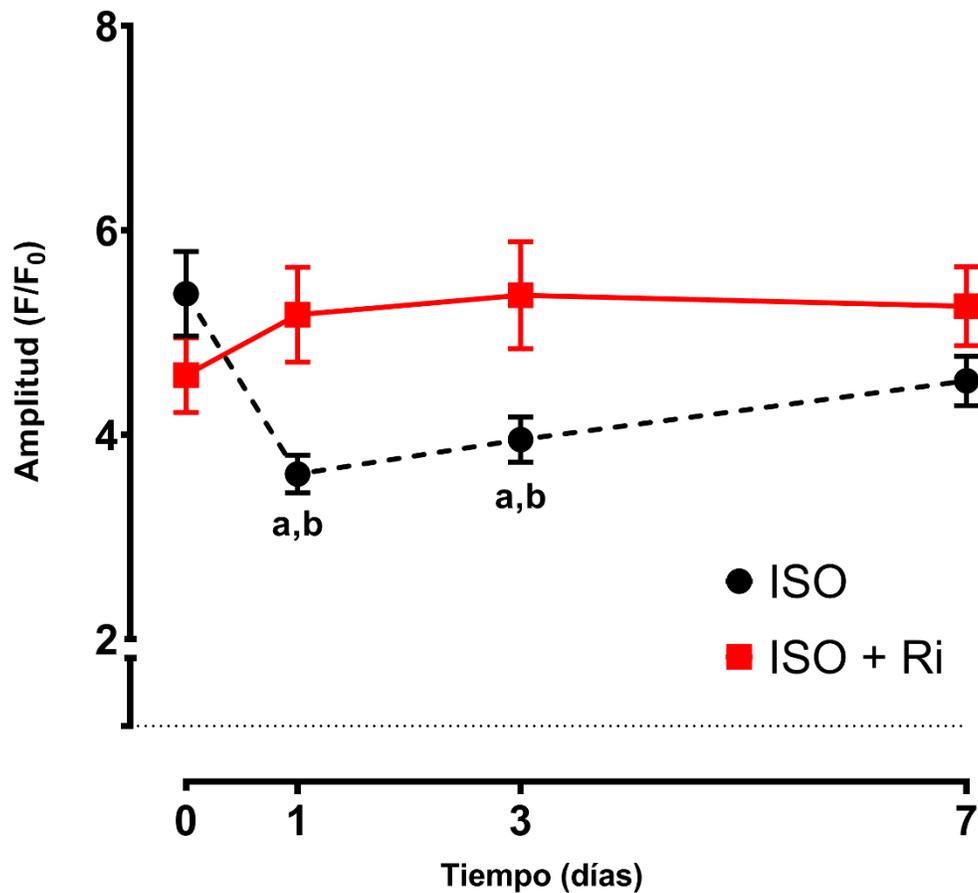


Figura 12. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de *Rubus idaeus* en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} . Los símbolos negros muestran el curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol (ISO) en los días 1, 3 y 7 post-ISO. Los símbolos rojos muestran los efectos del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* (dosis 30 mg/kg/día) en los días 1, 3 y 7 post-ISO (ISO + Ri). En el tiempo 0 se grafican los datos obtenidos para los grupos controles que recibieron (símbolo rojo) o no (símbolo negro) el tratamiento con Ri. Los puntos representan la media \pm el error estándar de la media, con una $n=13-18$ células de 3 ratas por grupo. ANOVA de dos vías, seguida por una prueba post hoc de Tukey. ^a $p < 0.05$ para los grupos ISO vs tiempo 0 sin Ri. ^b $p < 0.05$ para los grupos controles en el tiempo 0, y para los grupos ISO vs ISO + Ri correspondientes a cada punto temporal.

El curso temporal de los datos promedio obtenidos para la $dRelease/dt$ se muestra en Figura 13. Se puede ver que, comparado con su respectivo grupo control, el isoproterenol causó una reducción significativa en la $dRelease/dt$ en los días 1 y 3 post-ISO. Mientras que en el día 7 post-ISO, la $dRelease/dt$ no

fue diferente a la del grupo control. Estos datos sugieren que el isoproterenol hace más lenta la liberación de Ca^{2+} del RS durante el AEC, y que este efecto es solo transitorio, ya que la velocidad de la liberación de Ca^{2+} se recupera en el día 7.

En la Figura 13 también se observa que el tratamiento profiláctico con el extracto de *Rubus idaeus* evitó la reducción en la $d\text{Release}/dt$ generada por el isoproterenol en los días 1 y 3 post-ISO, y no afectó de manera significativa la $d\text{Release}/dt$ en el día 7 post-ISO. Estos hallazgos ponen en evidencia que el *Rubus idaeus* es capaz de prevenir el enlentecimiento en la liberación de Ca^{2+} provocado por el isoproterenol.

Otro parámetro que brinda información sobre la velocidad de liberación de Ca^{2+} es el tiempo al pico, el cual se define como el tiempo en el que se alcanza la amplitud máxima de los transitorios de Ca^{2+} una vez que estos inician. En la Figura 14 se puede ver que el isoproterenol (símbolos negros) causó un incremento significativo en este tiempo en el día 3 post-ISO, y que el tratamiento profiláctico con el *Rubus idaeus* (símbolos rojos) previno este efecto. Estos datos confirman el enlentecimiento en la fase de ascenso de los transitorios de Ca^{2+} provocado por el isoproterenol y la capacidad del *Rubus idaeus* para prevenir esta alteración.

6.4. Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* en la velocidad de remoción de Ca^{2+}

Para que se lleve a cabo la relajación celular es necesario que el Ca^{2+} liberado del RS sea removido del citosol. Este proceso depende de la acción combinada de SERCA2a y del NCX.

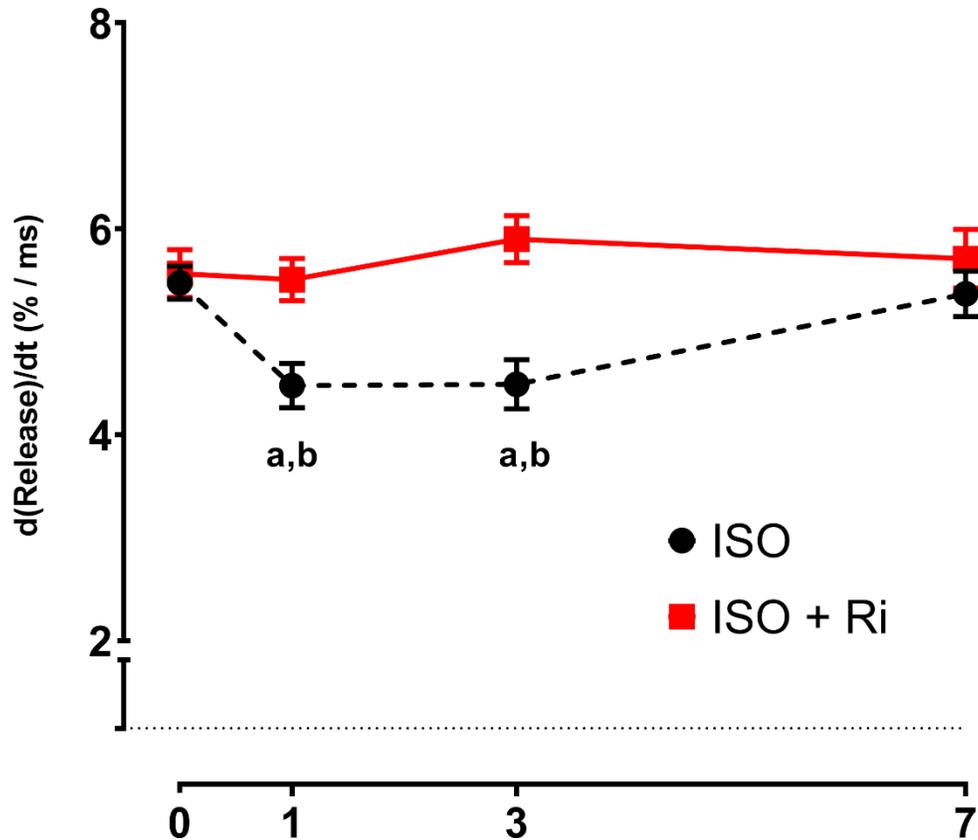


Figura 13. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de *Rubus idaeus* en la velocidad de ascenso de los transitorios de Ca^{2+} . Los símbolos negros muestran el curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol (ISO) en los días 1, 3 y 7 post-ISO. Los símbolos rojos muestran los efectos del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* (dosis 30 mg/kg/día) en los días 1, 3 y 7 post-ISO (ISO + Ri). En el tiempo 0 se grafican los datos obtenidos para los grupos controles que recibieron (símbolo rojo) o no (símbolo negro) el tratamiento con Ri. Los puntos representan la media \pm el error estándar de la media, con una $n=13-18$ células de 3 ratas por grupo. ANOVA de dos vías, seguida por una prueba post hoc de Tukey. ^a $p < 0.05$ para los grupos ISO vs tiempo 0 sin Ri. ^b $p < 0.05$ para los grupos controles en el tiempo 0, y para los grupos ISO vs ISO + Ri correspondientes a cada punto temporal.

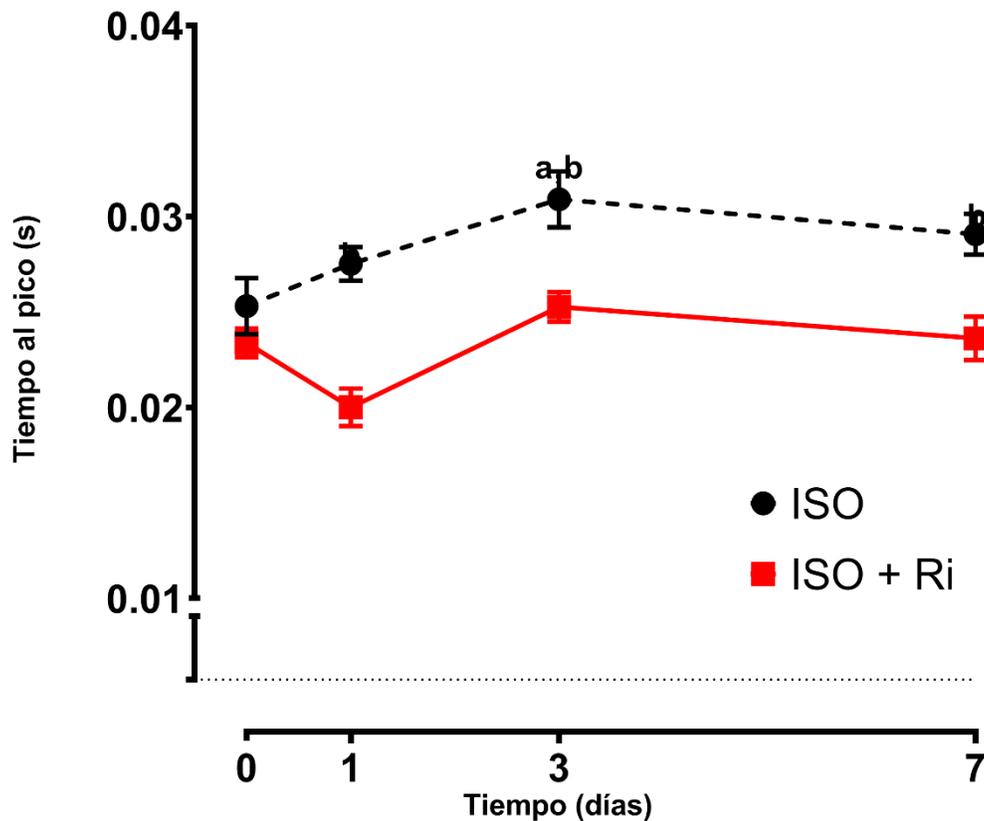


Figura 14. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de *Rubus idaeus* en el tiempo al pico de los transitorios de Ca^{2+} . Los símbolos negros muestran el curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol (ISO) en los días 1, 3 y 7 post-ISO. Los símbolos rojos muestran los efectos del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* (dosis 30 mg/kg/día) en los días 1, 3 y 7 post-ISO (ISO + Ri). En el tiempo 0 se grafican los datos obtenidos para los grupos controles que recibieron (símbolo rojo) o no (símbolo negro) el tratamiento con Ri. Los puntos representan la media \pm el error estándar de la media, con una $n=13-18$ células de 3 ratas por grupo. ANOVA de dos vías, seguida por una prueba post hoc de Tukey. ^a $p < 0.05$ para los grupos ISO vs tiempo 0 sin Ri. ^b $p < 0.05$ para los grupos controles en el tiempo 0, y para los grupos ISO vs ISO + Ri correspondientes a cada punto temporal.

El curso temporal de los efectos del isoproterenol y del tratamiento con *Rubus idaeus* sobre la $K_{decaimiento}$ de los transitorios de Ca^{2+} se muestra en la Figura 15, en donde se puede apreciar que comparado con su respectivo grupo control (tiempo 0, símbolo negro), el isoproterenol no causó una disminución significativa en la $K_{decaimiento}$ en ningún punto temporal (1, 3 o 7 días post-ISO),

lo que indica que la sobredosis de isoproterenol no afectó la actividad de SERCA2a. En contraste, el tratamiento profiláctico con el *Rubus idaeus* incrementó de forma significativa la $K_{\text{decaimiento}}$ en el grupo control, lo que indica que el extracto tiene, *per se*, un efecto estimulante en la actividad de SERCA2a. Además, se puede ver que el incremento en la actividad de SERCA2a mediado por el tratamiento con *Rubus idaeus* se mantuvo presente en los grupos tratados con isoproterenol, en los diferentes puntos temporales.

6.5. Efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* en el contenido de Ca^{2+} del RS

La amplitud de los transitorios de Ca^{2+} está determinada, en gran medida, por la cantidad de Ca^{2+} que se encuentra almacenado en el RS antes de la sístole. Una mayor cantidad de Ca^{2+} almacenado en el RS generalmente se traduce en una mayor amplitud de los transitorios de Ca^{2+} , mientras que una menor cantidad de Ca^{2+} almacenado en el RS se asocia con una reducción en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} . Considerando esto, se evaluó el contenido de Ca^{2+} en el RS para determinar su contribución en la reducción de la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} provocada por el isoproterenol (ver Figura 12).

El curso temporal de los datos promedios obtenidos para el contenido de Ca^{2+} en el RS se muestra en la Figura 16, en donde se puede apreciar que, comparado con su respectivo grupo control, el isoproterenol causó una disminución significativa en el contenido de Ca^{2+} del RS en los días 1 y 3 post-ISO. Mientras que en el día 7, el contenido de Ca^{2+} en el RS no fue diferente al del grupo control. Estos datos muestran que el isoproterenol disminuye de forma transitoria el contenido de Ca^{2+} en el RS, y esto se correlaciona con la disminución transitoria que produce en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} . Por otro lado, el tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* no modificó de forma significativa el contenido de Ca^{2+} en el RS en el grupo control, pero previno de forma significativa la reducción en este parámetro en el grupo con isoproterenol del día 3 post-ISO. Estos datos refuerzan que el tratamiento

profiláctico con el extracto de *Rubus idaeus* ejerce un efecto cardioprotector en las alteraciones de la homeostasis de Ca^{2+} generadas por el isoproterenol.

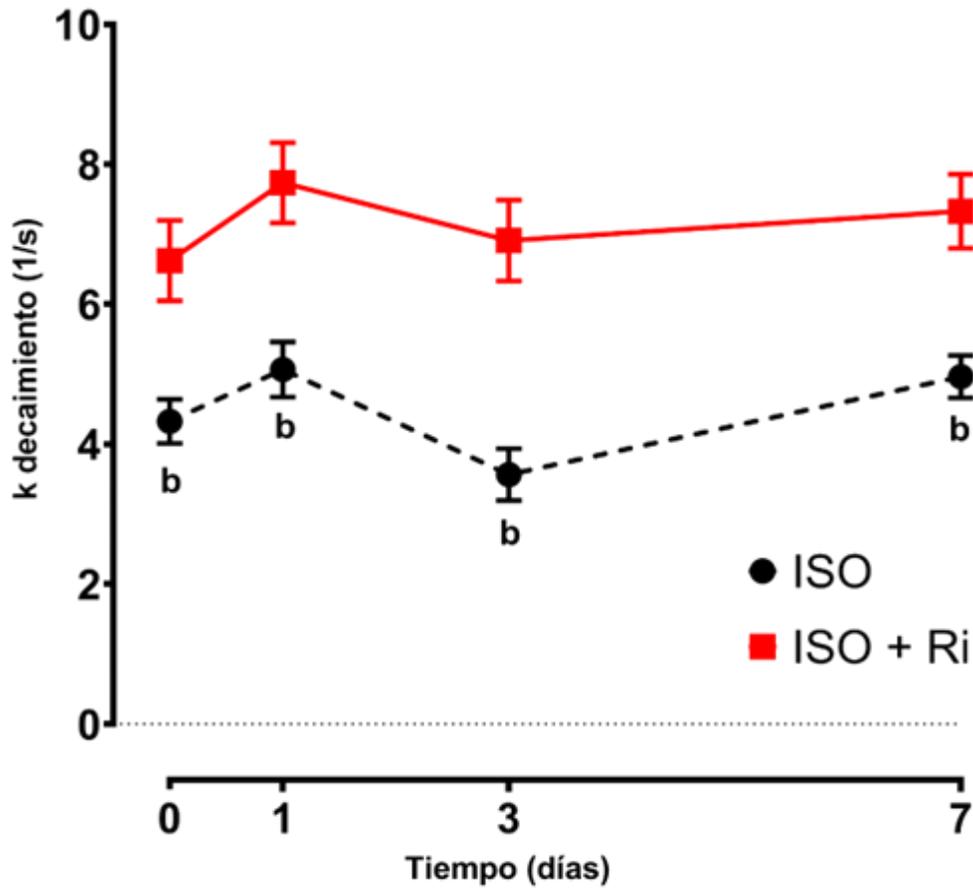


Figura 15. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de *Rubus idaeus* en la $k_{\text{decaimiento}}$ de los transitorios de Ca^{2+} . Los símbolos negros muestran el curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol (ISO) en los días 1, 3 y 7 post-ISO. Los símbolos rojos muestran los efectos del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* (dosis 30 mg/kg/día) en los días 1, 3 y 7 post-ISO (ISO + Ri). En el tiempo 0 se grafican los datos obtenidos para los grupos controles que recibieron (símbolo rojo) o no (símbolo negro) el tratamiento con Ri. Los puntos representan la media \pm el error estándar de la media, con una $n=13-18$ células de 3 ratas por grupo. ANOVA de dos vías, seguida por una prueba post hoc de Tukey. ^a $p < 0.05$ para los grupos ISO vs tiempo 0 sin Ri. ^b $p < 0.05$ para los grupos controles en el tiempo 0, y para los grupos ISO vs ISO + Ri correspondientes a cada punto temporal.

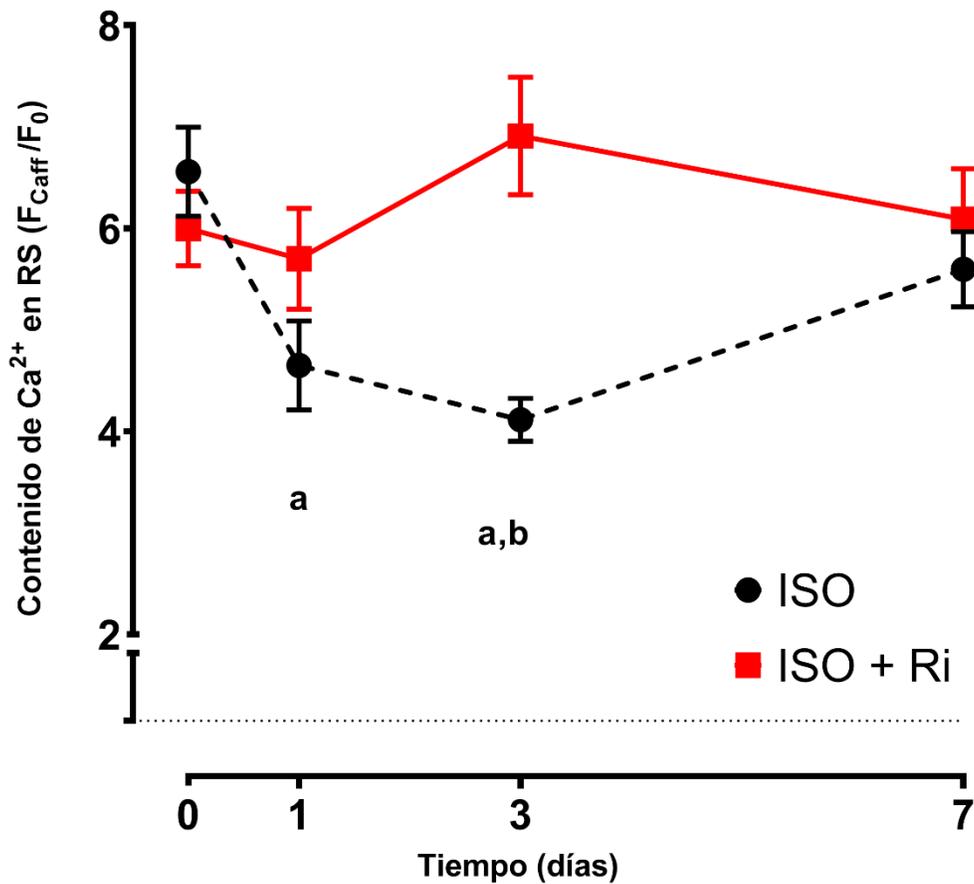


Figura 16. Curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol y del tratamiento profiláctico de *Rubus idaeus* en el contenido de Ca^{2+} del RS. Los símbolos negros muestran el curso temporal de los efectos de la sobredosis de isoproterenol (ISO) en los días 1, 3 y 7 post-ISO. Los símbolos rojos muestran los efectos del tratamiento profiláctico con *Rubus idaeus* (dosis 30 mg/kg/día) en los días 1, 3 y 7 post-ISO (ISO + Ri). En el tiempo 0 se grafican los datos obtenidos para los grupos controles que recibieron (símbolo rojo) o no (símbolo negro) el tratamiento con Ri. Los puntos representan la media \pm el error estándar de la media, con una $n=13-18$ células de 3 ratas por grupo. ANOVA de dos vías, seguida por una prueba post hoc de Tukey. ^a $p < 0.05$ para los grupos ISO vs tiempo 0 sin Ri. ^b $p < 0.05$ para los grupos controles en el tiempo 0, y para los grupos ISO vs ISO + Ri correspondientes a cada punto temporal.

7. DISCUSIÓN

7.1. Cambios en la dinámica intracelular del Ca^{2+} inducidos por la CIE

La CIE es una cardiopatía aguda que se desencadena por una descarga masiva de catecolaminas en situaciones de estrés físico o emocional, y se caracteriza por una hipocinesia transitoria en el ápice del ventrículo izquierdo, que se presenta aun cuando la circulación coronaria es normal (Ghadri et al., 2018). Esta condición puede provocar arritmias e IC aguda, y aunque la mayoría de los pacientes se recuperan, el proceso es lento y existen riesgos de recurrencia o muerte (Almendro-Delia et al., 2018; Möller et al., 2018). A pesar de una investigación exhaustiva, los mecanismos patológicos de la CIE aún no se comprenden completamente.

Estudios en cardiomiocitos de roedores tratados con una sobredosis de isoproterenol revelan el desarrollo de una disfunción contráctil, así como un enlentecimiento en la contracción y relajación. Estos efectos se asocian con alteraciones en la homeostasis del $[\text{Ca}^{2+}]_i$, que se manifiestan con la presencia de transitorios de Ca^{2+} de menor amplitud, con tiempos al pico prolongados y con fases de ascenso y descenso más lentas. Además, también se observa una reducción en el contenido de Ca^{2+} en el RS y un aumento en la frecuencia y duración de las chispas diastólicas de Ca^{2+} (Pérez-Treviño et al., 2020; Willis et al., 2015). De manera similar a lo reportado en estos trabajos, nuestro estudio en cardiomiocitos de ratas tratadas con una sobredosis de isoproterenol mostró que la administración de este compuesto reduce la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} (Figura 12), enlentece la fase de ascenso (Figura 13), aumenta el tiempo al pico (Figura 14) y reduce el contenido de Ca^{2+} en el RS (Figura 16). Sin embargo, estas alteraciones fueron transitorias, alcanzando sus efectos máximos entre los días 1 y 3, y regresando a su nivel control en el día 7 post-ISO del isoproterenol. Estos hallazgos sugieren una posible adaptación o recuperación de la función contráctil con el tiempo.

Debido a que la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} se relaciona directamente con la magnitud de la contracción de los cardiomiocitos (Pérez-Treviño et al., 2020), es factible considerar que la reducción observada en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} (Figura 12), tenga como resultado contracciones más débiles, contribuyendo así a la disfunción contráctil característica de la CIE. En este sentido, se ha demostrado que la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} depende de varios factores, entre ellos el contenido de Ca^{2+} en el RS, la sensibilidad de los receptores de RyR2 a Ca^{2+} y la amplitud de la I_{Ca} que dispara la activación de los receptores de RyR2 durante el AEC (Györke et al., 2002; Song et al., 2005; Zima et al., 2014). Nosotros observamos una disminución de ~ 30-37% en el contenido de Ca^{2+} del RS (Figura 16), que se correlaciona con una reducción de ~ 27-33% en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} , lo que indica que la reducción en la cantidad de Ca^{2+} que se libera del RS durante el AEC es resultado directo de la disminución en la cantidad de Ca^{2+} que se encuentra disponible en este organelo antes de la sístole.

Por otro lado, la reducción en la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} se acompañó también de un enlentecimiento en la liberación de Ca^{2+} , lo que se reflejó como una reducción en la $d\text{Release}/dt$ (Figura 13) y un incremento en el tiempo al pico (Figura 14). Estos hallazgos confirman que no solo se está liberando menos Ca^{2+} del RS durante el AEC, sino que se está liberando con una menor rapidez, lo que puede ser consecuencia de una menor eficiencia en la activación y sincronización de los receptores de RyR2 (Györke et al., 2002). Al respecto, se ha demostrado que la sensibilidad de los receptores de RyR2 al Ca^{2+} depende de la concentración de Ca^{2+} dentro del RS, siendo el canal menos sensible cuando hay menos Ca^{2+} en este organelo (Song et al., 2005). Por lo tanto, es posible pensar que el enlentecimiento en la liberación de Ca^{2+} , que observamos bajo nuestras condiciones experimentales es, en parte, consecuencia de la reducción en el contenido de Ca^{2+} del RS y, por tanto, de la sensibilidad de los receptores de RyR2 para ser activados por la I_{Ca} .

Las alteraciones en la respuesta de los receptores de RyR2 a la I_{Ca} se han descrito en modelos experimentales de hipertrofia (Song et al., 2005), IC (Zima et al., 2014), diabetes (Shao et al., 2007) e hipertiroidismo (Montalvo et al., 2018), en donde se han observado transitorios de Ca^{2+} con frentes heterogéneos generados por la falta de sincronización o activación de los receptores de RyR2. En la mayoría de estos estudios, no se han observado cambios en la I_{Ca} y, en algunos casos se ha reportado que en condiciones de estrés oxidativo, la I_{Ca} puede aumentar en vez de disminuir (Johnstone & Hool, 2014). La información sobre la expresión y/o actividad de los CCL en la CIE es escasa, pero Díaz-Muñoz et al., 2006 informaron que no hay cambios en I_{Ca} después de la administración de una sobredosis de ISO igual a la que nosotros utilizamos (67 mg/kg). Estos datos nos permiten sugerir que las alteraciones que observamos en la velocidad de la liberación de Ca^{2+} durante el AEC se deben principalmente a cambios en la función de los receptores de RyR2, sin embargo, para poderlo corroborar es necesario investigar que sucede con la función de los CCL.

La disminución en la expresión de los receptores de RyR2 podría también tener influencia en la liberación de Ca^{2+} del RS. Sin embargo, no está claro si la expresión de los receptores de RyR2 cambia en la CIE. Por un lado, se ha reportado que la expresión de los receptores de RyR2 se encuentra disminuida en modelos animales hechos en ratas *Wistar* macho y en mono *cynomolgus* (Díaz-Muñoz et al., 2006; G. M. Ellison et al., 2007; Izumi et al., 2009), pero no se han observado cambios en pacientes con CIE (Nef et al., 2009). De igual manera, Willis et al., 2015 no encontraron cambios en la expresión de los receptores de RyR2 en ratas tratadas con isoproterenol, aunque el registro se tomó 2 semanas post-ISO.

Paradójicamente, al igual que lo descrito en otras cardiopatías de mayor cronicidad como IC e hipertrofia ventricular, en la CIE se ha observado que, a pesar de la baja eficiencia en la activación y reclutamiento de los receptores de receptores de RyR2 durante la sístole, la actividad de estos canales se

encuentra aumentada durante la diástole, lo que se manifiesta como un incremento en la frecuencia de las chispas de Ca^{2+} , que ocurren incluso después del pico del transitorio de Ca^{2+} . Este aumento en la frecuencia de las chispas diastólicas de Ca^{2+} parece ser resultado de la presencia de receptores de RyR2 “hiperactivos”, y es uno de los mecanismos propuestos para explicar la reducción en el contenido de Ca^{2+} del RS (Pérez-Treviño et al., 2020; Willis et al., 2015). En este sentido, se ha demostrado que el contenido de Ca^{2+} en el RS depende del balance entre la recaptura de Ca^{2+} mediada por SERCA2a y la actividad diastólica de los receptores de RyR2 (Shannon et al., 2002), por lo que la reducción en la actividad de SERCA2a y/o el aumento en la actividad diastólica de los receptores de RyR2 generalmente conlleva a una reducción en la cantidad de Ca^{2+} almacenada en el RS en estados patológicos. En el caso de la CIE, Pérez-Treviño et al., 2020 y Willis et al., 2015, utilizando el mismo modelo experimental que nosotros, reportaron que ambos mecanismos contribuyen a la reducción en el contenido de Ca^{2+} del RS.

Resulta interesante que, a diferencia de los hallazgos de Pérez-Treviño et al., 2020 y Willis et al., 2015, nosotros no observamos una reducción significativa en la velocidad de remoción de Ca^{2+} durante la fase de descenso de los transitorios de Ca^{2+} (Figura 15), aun cuando el valor de la $k_{\text{decaimiento}}$ se redujo en un 17.5 % en el día 3 post-ISO. Estos datos sugieren que bajo nuestras condiciones experimentales no ocurre una reducción en la actividad de SERCA2a.

Nuestros datos contrastan con la reducción gradual en la $k_{\text{decaimiento}}$ que reportaron Pérez-Treviño et al., 2020, y que fue del 30% en el día 3, 36 % en el día 5 y 45 % en el día 15 post-ISO, y con los datos reportados por Willis et al., 2015, quienes encontraron que el tiempo para alcanzar el 50% de la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} durante la fase de descenso se encuentra reducida en un 58% en la semana 2 post-ISO del isoproterenol. Estos trabajos han llevado a la conclusión de que la reducción en la función de SERCA2a es

una alteración que se presenta de forma temprana en la CIE y que prevalece de forma tardía en el síndrome.

Los mecanismos que subyacen a la disfunción de SERCA2a en la CIE no están claros. Willis et al., 2015 encontraron que la reducción en la actividad de SERCA2a no se debe a cambios en su expresión, ni a cambios en la expresión de PLB. Sin embargo, en otros modelos de CIE se ha reportado que hay una disminución temprana y transitoria en la relación SERCA2a/PLB (Boluyt et al., 1995; Izumi et al., 2009; Linck et al., 1998; Nef et al., 2009). En cualquier caso, independientemente del mecanismo molecular involucrado en la reducción de la actividad de SERCA2a que se ha reportado en la CIE, la eliminación más lenta de Ca^{2+} citosólico, tiene consecuencias importantes en el contenido de Ca^{2+} en el RS, la fuerza de contracción y la relajación de los cardiomiocitos (Sikkel et al., 2014). Sin embargo, es claro que bajo nuestras condiciones experimentales, no se presentó la reducción en la actividad de SERCA2a descrita por otros grupos, por lo que la disminución del contenido de Ca^{2+} en el RS debe estar asociado con otro mecanismo, posiblemente un aumento en la actividad diastólica de los receptores de RyR2, aunque se necesitan otros estudios como la evaluación de la fuga de Ca^{2+} diastólico (chispas de Ca^{2+}) para poder confirmarlo.

Finalmente, en el presente trabajo observamos que todos los parámetros que se alteraron por la administración de isoproterenol se recuperaron en el día 7 post-ISO. Este hallazgo sugiere que existen mecanismos compensatorios que restauran la dinámica normal del Ca^{2+} en nuestro modelo de CIE y, por lo tanto, la función contráctil. De manera similar, Willis et al., 2015 reportaron que la función sistólica regresa a niveles basales a las 4 semanas post-ISO. Sin embargo, este mismo grupo encontró que a diferencia de la función sistólica, la función diastólica no se recupera, y más bien empeora. Estos resultados coinciden con lo reportado por Teerlink et al., 1994, quienes observaron, tras varias semanas de seguimiento, que la cardiomiopatía inducida por una sobredosis de ISO en ratas no progresó a IC sistólica, pero sí se desarrolló

una miocardiopatía diastólica leve. Para explicar sus hallazgos, Willis et al., 2015 propusieron que las alteraciones en el manejo de $[Ca^{2+}]_i$ son inducidas, inicialmente, por el exceso de catecolaminas y el estrés oxidante; sin embargo, algunas de ellas pueden ser transitorias a medida que el sistema se adapta o compensa estos desequilibrios iniciales.

7.2. Efectos de *Rubus idaeus* sobre los transitorios de Ca^{2+}

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de CIE, aún no se dispone de una terapia específica para tratar este síndrome. Actualmente, el manejo de CIE se basa en terapias de apoyo comunes para el tratamiento de otras enfermedades, como son el uso de β -bloqueadores, inhibidores de la ECA y asistencia mecánica (Madias, 2021; Topf et al., 2022). Sin embargo, estas terapias no abordan directamente los mecanismos subyacentes de la CIE que incluyen la disfunción mitocondrial y el estrés oxidante. Por lo tanto, se exploró la posibilidad de utilizar un extracto de origen natural (*Rubus idaeus*) con propiedades antioxidantes, como una terapia profiláctica potencial para mejorar la función mitocondrial y, por ende, la contractilidad y el manejo del Ca^{2+} en los cardiomiocitos apicales afectados en la CIE.

El uso de antioxidantes naturales como los contenidos en *Rubus idaeus* se justifica por sus propiedades como antioxidante y antiinflamatorio (Jung et al., 2015; Lopez-Corona et al., 2022; Teng et al., 2017). *Rubus idaeus* es el nombre científico de la frambuesa roja (Hummer, 2010), que contiene una alta concentración de antocianinas y elagitaninos, conocidos por su capacidad antioxidante (Lopez-Corona et al., 2022). Estos compuestos pueden neutralizar las ERO y reducir el estrés oxidante. Además pueden ayudar a mitigar la respuesta inflamatoria asociada con la CIE, ofreciendo ser una terapia alternativa efectiva (Huang, Wu, et al., 2022; Kähkönen et al., 2012; Lee et al., 2015). De acuerdo con este planteamiento, diversos estudios han destacado el poder terapéutico y cardioprotector de *Rubus idaeus*. Por

ejemplo, en el contexto de disfunción microvascular coronaria (DMC), se ha demostrado que los polifenoles derivados de las frambuesas pueden modular vías inflamatorias y de estrés oxidativo como NF- κ B, SIRT1 y NRF2 (Najjar et al., 2021). Además, estudios en ratones alimentados con una dieta alta en grasas y carbohidratos han demostrado que la combinación de extractos de frambuesas y moras puede mejorar significativamente la actividad de las proteínas redox cardíacas como la CAT, SOD y NOX y reducir las vías inflamatorias mediadas por NF- κ B y SAPK/JNK (vía involucrada en la regulación de genes asociados a apoptosis y las respuestas inflamatorias), lo cual sugiere que estos extractos ejercen un efecto sinérgico en la reducción del estrés oxidativo y la inflamación que son inducidos por la obesidad (Najjar et al., 2022).

En modelos de infarto de miocardio inducido por la administración crónica de isoproterenol en ratas, se ha observado que el extracto cetónico de la frambuesa reduce el estrés oxidativo, la inflamación y la dislipidemia, en una forma dosis dependiente, lo que refuerza el potencial de este extracto como agente cardioprotector (Khan et al., 2018). Asimismo, en ratones diabéticos y obesos, el consumo de frambuesa se asoció con una disminución de biomarcadores de remodelación cardíaca vinculados al estrés oxidativo e inflamatorio, sugiriendo la capacidad de estas fitomoléculas para prevenir o retrasar las enfermedades cardíacas a través de la reducción del estrés oxidativo y la remodelación patológica del corazón que de él se deriva (Noratto et al., 2016). Por último, investigaciones en ratas con IC han demostrado que la administración de una dieta rica en frambuesas puede atenuar la disfunción cardíaca y reducir las modificaciones estructurales patológicas del corazón, lo que coincide con una disminución en la señalización del receptor toll-like 4 (TLR4) y una reducción en el estrés oxidativo, la apoptosis y la remodelación cardíaca (Najjar et al., 2024).

A pesar de la evidencia que existe sobre los efectos benéficos que tiene el extracto de *Rubus idaeus* en la función cardíaca en diferentes cardiopatías, de

acuerdo con nuestra investigación, no hay estudios previos en los que se haya evaluado su posible papel cardioprotector en la señalización de Ca^{2+} . Al administrar de forma profiláctica el extracto de *Rubus idaeus* en ratas que desarrollaron las alteraciones en la señalización de Ca^{2+} características de la CIE, tras la administración de una sobredosis de isoproterenol, observamos que el extracto es capaz de prevenir las alteraciones en la amplitud y en la velocidad de la fase de ascenso de los transitorios de Ca^{2+} , así como las alteraciones en el contenido de Ca^{2+} del RS (Figuras 10, 11, 12, 14 y 15). De manera notable, además de prevenir estas alteraciones en la señalización del Ca^{2+} , el extracto de *Rubus idaeus* incrementó en ~ 40% la actividad de SERCA2a (Figura 15), tanto en el grupo control como en los grupos tratados con la sobredosis de isoproterenol. Lo anterior indica que el extracto *per se* tiene un efecto estimulante en la función de esta proteína. Este dato es importante, porque el aumento en la función de SERCA2a puede ser el mecanismo por el cual se recupera el contenido de Ca^{2+} en el RS en la CIE, y por ende la amplitud y la velocidad de la fase de ascenso de los transitorios de Ca^{2+} (Figura 15).

Los efectos cardioprotectores del extracto de *Rubus idaeus* en la dinámica de Ca^{2+} se pueden atribuir a sus componentes, como son las antocianinas (C3G, C3R y D3R) y los elagitaninos (urolitinas y ácido elágico) (Lopez-Corona et al., 2022; Sójka et al., 2019; Teng et al., 2017; Tian et al., 2019), ya que se ha reportado que, de manera individual, estos compuestos actúan sobre los mecanismos que regulan la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ en el corazón. Al respecto, se ha demostrado que el extracto de *Rubus idaeus*, administrado vía oral, es metabolizado dentro del organismo. En primera instancia, los compuestos fenólicos del extracto (antocianinas y elagitaninos), interactúan con la microbiota intestinal para producir metabolitos secundarios absorbibles y utilizables por el organismo (Figura 8). Las antocianinas son principalmente absorbidas y metabolizadas en el colon, ya que solo una pequeña cantidad se absorbe en el estómago y el intestino delgado en sus formas glicosídicas (Li et al., 2019). En el colon, la microbiota intestinal separa las agliconas de las

antocianinas mediante la acción de las enzimas β ,D-glucosidasa, β ,D-glucuronidasa y α ,L-ramnosidasa, y posteriormente rompe el heterociclo de las antocianidinas, transformándolas en ácidos fenólicos como el ácido vanílico y el ácido p-cumárico (Tian et al., 2019). Las antocianinas absorbidas se metabolizan en el epitelio intestinal, en el hígado y en los riñones y son transformadas en derivados de sulfato, glicina, glucurónido y metilado (Eker et al., 2020; Ludwig et al., 2015). Por otro lado, los elagitaninos son transformados en ácido elágico antes de interactuar con la microbiota intestinal en el colon, donde se metabolizan en urolitinas, cuya producción varía según la microbiota del individuo, resultando en tres metabotipos: A, B, y 0 (García-Villalba et al., 2013; Sójka et al., 2019).

Como mencionamos antes, los efectos que tienen los metabolitos del extracto de *Rubus idaeus* en el corazón y en otros órganos se han evaluado de manera individual. Por ejemplo, la C3G ha demostrado efectos significativos en la prevención de la hipertrofia cardíaca mal adaptativa y la disfunción diastólica en modelos de hipertensión. Asimismo, la C3G inhibe la muerte y el agrandamiento de los cardiomiocitos en respuesta a factores estresantes, así como la diferenciación de fibroblastos cardíacos (Aloud et al., 2018). Además, C3G activa la vía CTRP3/AMPK, la cual desempeña un papel crucial en la mitigación de la hipertrofia cardíaca al inhibir la respuesta inflamatoria (Zhang & Qin, 2023). Por otra parte, C3R tiene propiedades anti-diabéticas al estimular la secreción de insulina a través de la activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y la vía PLC-IP₃ en células beta pancreáticas (Kongthitlerd et al., 2022). D3R incrementa la secreción de GLP-1 mediante la activación de la vía de Ca^{2+} /CaMKII en células L del intestino, sugiriendo un mecanismo novedoso mediante el cual las antocianinas pueden contribuir al manejo y tratamiento de la diabetes (Kato et al., 2015). C3G y la D3R, pueden reducir el estrés oxidativo en líneas celulares de cardiomiocitos y microglía. Estos compuestos actúan como antioxidantes potentes, ya que protegen a las células del daño oxidativo y generan efectos neuroprotectores y cardioprotectores significativos (Currie et al., 2022).

Por otra parte, el efecto preventivo que tuvo el extracto de *Rubus idaeus* en las alteraciones de la señalización de Ca^{2+} generadas en el modelo de CIE, y su efecto estimulante de la actividad de SERCA2a, pueden estar relacionados con las acciones de los elagitaninos, ya que se ha reportado que los metabolitos de estas sustancias, como son las urolitinas, afectan el manejo de $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Savi et al., 2018 mostraron que la urolitina B-glucurónido tiene la capacidad de revertir los efectos negativos observados en cardiomiocitos dañados por la administración de óxido de trimetilamina (TMAO), al mejorar la contractilidad y la dinámica del $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Además, en un modelo animal de diabetes tipo 1 inducida por estreptozotocina, la administración de urolitinas A y B, previno la disfunción cardíaca mediante la mejora de las propiedades contráctiles de los cardiomiocitos y la dinámica del $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (Savi et al., 2017). De manera importante, estos efectos están relacionados con una mejoría en la expresión/actividad de SERCA2a, que resulta en un aumento en el contenido de Ca^{2+} en el RS y, por lo tanto, en la amplitud del transitorio de Ca^{2+} (Savi et al., 2017, 2018).

El ácido elágico ha demostrado tener efectos significativos en los transitorios de Ca^{2+} en cardiomiocitos, lo que contribuye a su potencial cardioprotector. Estudios donde se han evaluado los efectos del ácido elágico revelan su capacidad para incrementar la actividad de SERCA2a y modular las vías de señalización relacionadas con el Ca^{2+} . El mecanismo mediante el cual el ácido elágico aumenta la actividad de SERCA2a involucra el desplazamiento y la remoción del efecto represor que ejerce PLB sobre esta proteína (Coll et al., 1999; Namekata et al., 2013). En un modelo de hipertrofia cardíaca producida por una sobredosis de ISO (67 mg/kg), se demostró que el ácido elágico puede mejorar la tasa de relajación de los cardiomiocitos, regular al alza la I_{Ca} , reducir los niveles diastólicos de Ca^{2+} , incrementar la amplitud de los transitorios de Ca^{2+} y aumentar la eficiencia en el manejo del Ca^{2+} . Además, el ácido elágico puede reducir el estrés oxidante al disminuir la expresión de NOX2 (Yamasan et al., 2021). Asimismo, en modelos de diabetes, el ácido elágico mostró efectos benéficos al acelerar la relajación del miocardio y la tasa de

decaimiento de los transitorios de Ca^{2+} , a través de un mecanismo que involucra el aumento en la función de SERCA2a (Namekata et al., 2013). Resulta importante mencionar que en este trabajo los efectos del ácido elálgico sobre SERCA2a se observaron también en los grupos control, lo que coincide con nuestras observaciones (Figura 15).

Tomando como base lo expuesto, consideramos que la acción combinada y, posiblemente sinérgica, de los diversos componentes del extracto de *Rubus idaeus*, es responsable de los efectos preventivos y protectores que ejerce este extracto en la dinámica del $[\text{Ca}^{2+}]$; sin descartar el posible incremento en la capacidad de acción del extracto, derivado de su metabolización por parte de la microbiota intestinal, y que va a depender de cada individuo. De esta forma, *Rubus idaeus* emerge como una alternativa natural a los fármacos convencionales utilizados en la clínica, y su uso profiláctico puede ser de gran ayuda para reducir el daño cardíaco que se genera no solo en la CIE sino también en otras cardiopatías, en las cuales el estrés oxidante, la inflamación, y las alteraciones en la mecánica del corazón y en la señalización de Ca^{2+} se integran como un todo, y que deben, por lo tanto, ser abarcadas también como un todo de forma terapéutica.

8. CONCLUSIÓN

La administración profiláctica de un extracto de *Rubus idaeus* en un modelo animal de CIE previno la reducción en el contenido de Ca^{2+} del RS, así como en la amplitud y velocidad de los transitorios de Ca^{2+} , y esto sucedió a la par de un aumento en la actividad de SERCA2a. Estos datos aportan información sobre los mecanismos celulares y moleculares por medio de los cuales el extracto de *Rubus idaeus* ejerce su efecto cardioprotector, y proveen información que confirma su posible uso terapéutico como una alternativa para mitigar el daño cardíaco que se produce en la CIE.

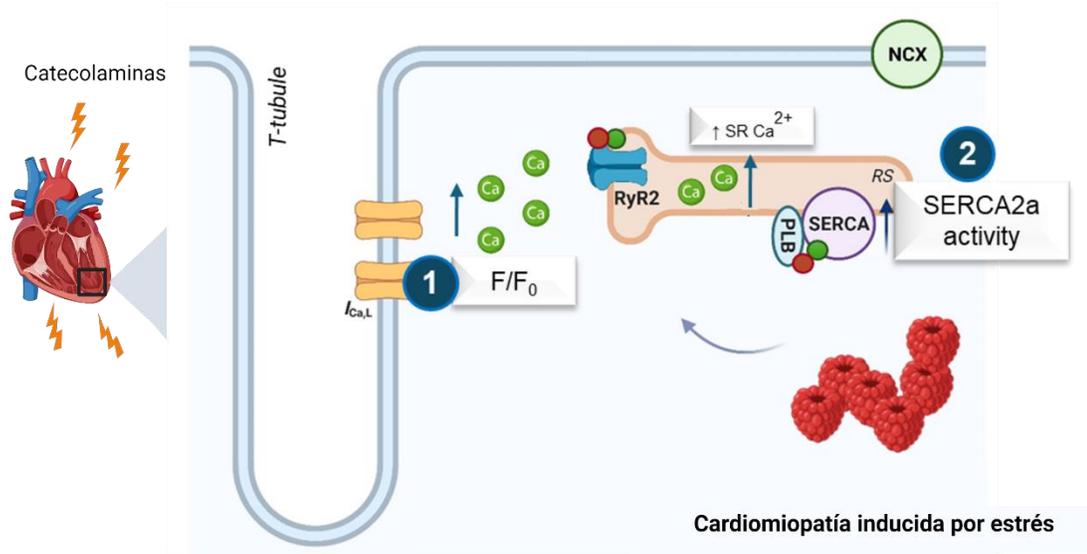


Figura 17. Efectos de *Rubus idaeus* sobre los cambios en el AEC. 1, aumento de la amplitud; 2, aumento de la actividad de SERCA2a y del contenido de Ca^{2+} en el RS.

9. PERSPECTIVAS

- Evaluar los efectos de Ri sobre las modificaciones postraduccionales en proteínas involucradas en el manejo de Ca^{2+} como RyR2 y SERCA2a.
- Evaluar los mecanismos por los que Ri aumenta la actividad de SERCA2a.
- Evaluar los efectos de Ri sobre la expresión de proteínas involucradas en el manejo de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ como RyR2, SERCA2a, CCL y PLB en todos los puntos temporales (1d, 3d, 7d, 14d y 21d pot-ISO).
- Evaluar los efectos de Ri sobre la expresión de genes que codifican proteínas involucradas en el manejo de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ como *RyR2*, *SERCA2a*, *CCL* y *PLB* en todos los puntos temporales.
- Evaluar los efectos de Ri en la fuga de Ca^{2+} diastólico mediante el estudio de chispas de Ca^{2+} en todos los puntos temporales (1d, 3d, 7d, 14d y 21d pot-ISO).
- Evaluar los efectos de Ri sobre la generación y propagación de ondas de Ca^{2+} .

- Evaluar los efectos de Ri en los cambios hemodinámicos provocados por CIE.
- Evaluar los efectos de Ri sobre el estrés oxidante en todos los puntos temporales (1d, 3d, 7d, 14d y 21d pot-ISO).

10. REFERENCIAS

Abraham, J., Mudd, J. O., Kapur, N., Klein, K., Champion, H. C., & Wittstein, I. S.

(2009). Stress Cardiomyopathy After Intravenous Administration of Catecholamines and Beta-Receptor Agonists. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(15), 1320–1325.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.020>

Ahmed, K. A., Madhavan, M., & Prasad, A. (2012). Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): Comparison with acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*, 23(4), 259.

<https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283526a57>

Akashi, Y. J., Barbaro, G., Sakurai, T., Nakazawa, K., & Miyake, F. (2007). Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *QJM: An International Journal of Medicine*,

100(6), 335–343. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm028>

Akashi, Y. J., Nef, H. M., & Lyon, A. R. (2015). Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology*, 12(7), Article 7.

<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.39>

Akashi, Y. J., Tejima, T., Sakurada, H., Matsuda, H., Suzuki, K., Kawasaki, K., Tsuchiya, K., Hashimoto, N., Musha, H., Sakakibara, M., Nakazawa, K., & Miyake, F. (2004). Left Ventricular Rupture Associated With Takotsubo Cardiomyopathy. *Mayo Clinic Proceedings*, 79(6), 821–824.

<https://doi.org/10.4065/79.6.821>

Albasher, G., Alkahtani, S., & Al-Harbi, L. N. (2022). Urolithin A prevents streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats by activating SIRT1.

Saudi Journal of Biological Sciences, 29(2), 1210–1220.

<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.045>

Alberts, B. (2017). *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science.

Almendro-Delia, M., Núñez-Gil, I. J., Lobo, M., Andrés, M., Vedia, O., Sionis, A., Martin-García, A., Cruz Aguilera, M., Pereyra, E., Martín de Miguel, I., Linares Vicente, J. A., Corbí-Pascual, M., Bosch, X., Fabregat Andrés, O., Sánchez Grande Flecha, A., Pérez-Castellanos, A., Pais, J. L., De Mora Martín, M., Escudier Villa, J. M., ... Martín de Miguel, I. (2018). Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome: Results From the RETAKO Registry. *JACC: Heart Failure*, 6(11), 928–936. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.015>

Aloud, B. M., Raj, P., McCallum, J., Kirby, C., Louis, X. L., Jahan, F., Yu, L., Hiebert, B., Duhamel, T. A., Wigle, J. T., Blewett, H., & Netticadan, T. (2018). Cyanidin 3-O-glucoside prevents the development of maladaptive cardiac hypertrophy and diastolic heart dysfunction in 20-week-old spontaneously hypertensive rats. *Food & Function*, 9(6), 3466–3480. <https://doi.org/10.1039/C8FO00730F>

Amorini, A. M., Lazzarino, G., Galvano, F., Fazzina, G., Tavazzi, B., & Galvano, G. (2003). Cyanidin-3- O - β -glucopyranoside Protects Myocardium and Erythrocytes from Oxygen Radical-mediated Damages. *Free Radical Research*, 37(4), 453–460. <https://doi.org/10.1080/1071576021000055253>

Bajic, Z., Sobot, T., Amidzic, L., Vojinovic, N., Jovicic, S., Gajic Bojic, M., Djuric, D. M., Stojiljkovic, M. P., Bolevich, S., & Skrbic, R. (2024). Liraglutide Protects Cardiomyocytes against Isoprenaline-Induced Apoptosis in

Experimental Takotsubo Syndrome. *Biomedicines*, 12(6), Article 6.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines12061207>

Bassani, J. W., Bassani, R. A., & Bers, D. M. (1994). Relaxation in rabbit and rat cardiac cells: Species-dependent differences in cellular mechanisms. *The Journal of Physiology*, 476(2), 279–293.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1994.sp020130>

Belevych, A. E., Radwański, P. B., Carnes, C. A., & Györke, S. (2013).

‘Ryanopathy’: Causes and manifestations of RyR2 dysfunction in heart failure. *Cardiovascular Research*, 98(2), 240–247.

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvt024>

Benitah, J.-P., Perrier, R., Mercadier, J.-J., Pereira, L., & Gómez, A. M. (2021).

RyR2 and Calcium Release in Heart Failure. *Frontiers in Physiology*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.734210>

Bers, D. M. (2002). Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature*, 415(6868),

Article 6868. <https://doi.org/10.1038/415198a>

Bing, R., & Dweck, M. R. (2019). Myocardial fibrosis: Why image, how to image and clinical implications. *Heart*, 105(23), 1832–1840.

<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560>

Bo’, C. D., Martini, D., Porrini, M., Klimis-Zacas, D., & Riso, P. (2015). Berries and

oxidative stress markers: An overview of human intervention studies. *Food & Function*, 6(9), 2890–2917. <https://doi.org/10.1039/C5FO00657K>

Boluyt, M. O., Long, X., Eschenhagen, T., Mende, U., Schmitz, W., Crow, M. T., & Lakatta, E. G. (1995). Isoproterenol infusion induces alterations in expression of hypertrophy-associated genes in rat heart. *American Journal of Physiology-*

Heart and Circulatory Physiology, 269(2), H638–H647.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.269.2.H638>

Braz, J. C., Gregory, K., Pathak, A., Zhao, W., Sahin, B., Klevitsky, R., Kimball, T. F., Lorenz, J. N., Nairn, A. C., Liggett, S. B., Bodi, I., Wang, S., Schwartz, A., Lakatta, E. G., DePaoli-Roach, A. A., Robbins, J., Hewett, T. E., Bibb, J. A., Westfall, M. V., ... Molkenin, J. D. (2004). PKC- α regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure. *Nature Medicine*, 10(3), 248–254. <https://doi.org/10.1038/nm1000>

Brinjikji, W., El-Sayed, A. M., & Salka, S. (2012). In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: A study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *American Heart Journal*, 164(2), 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.010>

Brunello, E., Caremani, M., Melli, L., Linari, M., Fernandez-Martinez, M., Narayanan, T., Irving, M., Piazzesi, G., Lombardi, V., & Reconditi, M. (2014). The contributions of filaments and cross-bridges to sarcomere compliance in skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 592(Pt 17), 3881–3899. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.276196>

Bybee, K. A., Kara, T., Prasad, A., Lerman, A., Barsness, G. W., Wright, R. S., & Rihal, C. S. (2004). Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Annals of Internal Medicine*, 141(11), 858–865. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010>

Chagoya de Sánchez, V., Hernández-Muñoz, R., López-Barrera, F., Yañez, L., Vidrio, S., Suárez, J., Cota-Garza, M. D., Aranda-Fraustro, A., & Cruz, D.

- (1997). Sequential changes of energy metabolism and mitochondrial function in myocardial infarction induced by isoproterenol in rats: A long-term and integrative study. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 75(12), 1300–1311.
- Chen, J., Du, J., Li, M., & Li, C. (2020). Degradation kinetics and pathways of red raspberry anthocyanins in model and juice systems and their correlation with color and antioxidant changes during storage. *LWT*, 128, 109448. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109448>
- Chen, P.-S., Chen, L. S., Fishbein, M. C., Lin, S.-F., & Nattel, S. (2014). Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapy. *Circulation research*, 114(9), 1500–1515. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303772>
- Chen, Y., Li, Q., Zhao, T., Zhang, Z., Mao, G., Feng, W., Wu, X., & Yang, L. (2017). Biotransformation and metabolism of three mulberry anthocyanin monomers by rat gut microflora. *Food Chemistry*, 237, 887–894. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.054>
- Cheng, H., & Lederer, W. J. (2008). Calcium Sparks. *Physiological Reviews*, 88(4), 1491–1545. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2007>
- Citro, R., Rigo, F., D'Andrea, A., Ciampi, Q., Parodi, G., Provenza, G., Piccolo, R., Mirra, M., Zito, C., Giudice, R., Patella, M. M., Antonini-Canterin, F., Bossone, E., Piscione, F., & Salerno-Uriarte, J. (2014). Echocardiographic Correlates of Acute Heart Failure, Cardiogenic Shock, and In-Hospital Mortality in Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 7(2), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.09.020>

- Coll, K. E., Johnson, R. G., & McKenna, E. (1999). Relationship between Phospholamban and Nucleotide Activation of Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Adenosinetriphosphatase. *Biochemistry*, 38(8), 2444–2451. <https://doi.org/10.1021/bi9823028>
- Curran, J., Hinton, M. J., Ríos, E., Bers, D. M., & Shannon, T. R. (2007). β -Adrenergic Enhancement of Sarcoplasmic Reticulum Calcium Leak in Cardiac Myocytes Is Mediated by Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase. *Circulation Research*, 100(3), 391–398. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000258172.74570.e6>
- Currie, T. L., Engler, M. M., Olsen, C. H., Krauthamer, V., Scott, J. M., Deuster, P. A., & Flagg, T. P. (2022). The Effects of Berry Extracts on Oxidative Stress in Cultured Cardiomyocytes and Microglial Cells: A Potential Cardioprotective and Neuroprotective Mechanism. *Molecules*, 27(9). <https://doi.org/10.3390/molecules27092789>
- D’Ascenzo, F., Gili, S., Bertaina, M., Iannaccone, M., Cammann, V. L., Di Vece, D., Kato, K., Saglietto, A., Szawan, K. A., Frangieh, A. H., Boffini, B., Annaratone, M., Sarcon, A., Levinson, R. A., Franke, J., Napp, L. C., Jaguszewski, M., Noutsias, M., Münzel, T., ... Templin, C. (2020). Impact of aspirin on takotsubo syndrome: A propensity score-based analysis of the InterTAK Registry. *European Journal of Heart Failure*, 22(2), 330–337. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1698>
- Datta, C., & Bhattacharjee, A. (2020). Role of Monoamine Oxidase A (MAO-A) in Cardiac Aging. *Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences*, 4(2).

<https://www.cardiologyresearchjournal.com/articles/role-of-monoamine-oxidase-a-mao-a-in-cardiac-aging.html>

de Gregorio, C., Grimaldi, P., & Lentini, C. (2008). Left ventricular thrombus formation and cardioembolic complications in patients with Takotsubo-like syndrome: A systematic review. *International Journal of Cardiology*, *131*(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.05.060>

Deshmukh, A., Kumar, G., Pant, S., Rihal, C., Murugiah, K., & Mehta, J. L. (2012). Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *American Heart Journal*, *164*(1), 66-71.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.020>

Dewick, P. M. (2002). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. Wiley.

Dianat, M., Hoseiny Nejad, K., Sarkaki, A., Farbood, Y., Badavi, M., & Gharib-Naseri, M. K. (2019). Ellagic Acid Protects Cardiac Arrhythmias Following Global Cerebral Ischemia/Reperfusion Model. *Galen Medical Journal*, *8*, e1235. <https://doi.org/10.31661/gmj.v8i0.1235>

Díaz-Muñoz, M., Álvarez-Pérez, M. A., Yáñez, L., Vidrio, S., Martínez, L., Rosas, G., Yáñez, M., Ramírez, S., & de Sánchez, V. C. (2006). Correlation between oxidative Stress and Alteration of Intracellular Calcium Handling in Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *289*(1), 125–136. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-9155-1>

Djedjibegovic, J., Marjanovic, A., Panieri, E., & Saso, L. (2020). Ellagic Acid-Derived Urolithins as Modulators of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*(1), 5194508.

<https://doi.org/10.1155/2020/5194508>

- Dobani, S., Latimer, C., McDougall, G. J., Allwood, J. W., Pereira-Caro, G., Moreno-Rojas, J. M., Ternan, N. G., Pourshahidi, L. K., Lawther, R., Tuohy, K. M., Del Rio, D., O'Connor, G., Rowland, I., Almutairi, T. M., Crozier, A., & Gill, C. I. R. (2021). Ex vivo fecal fermentation of human ileal fluid collected after raspberry consumption modifies (poly)phenolics and modulates genoprotective effects in colonic epithelial cells. *Redox Biology*, *40*, 101862. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101862>
- Dote, K., Sato, H., Tateishi, H., Uchida, T., & Ishihara, M. (1991). [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of 5 cases]. *Journal of Cardiology*, *21*(2), 203–214.
- Eitel, I., Behrendt, F., Schindler, K., Kivelitz, D., Gutberlet, M., Schuler, G., & Thiele, H. (2008). Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*, *29*(21), 2651–2659. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn433>
- Eitel, I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Bernhardt, P., Carbone, I., Muellerleile, K., Aldrovandi, A., Francone, M., Desch, S., Gutberlet, M., Strohm, O., Schuler, G., Schulz-Menger, J., Thiele, H., & Friedrich, M. G. (2011). Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*, *306*(3). <https://doi.org/10.1001/jama.2011.992>
- Eker, M. E., Aaby, K., Budic-Leto, I., Rimac Brnčić, S., El, S. N., Karakaya, S., Simsek, S., Manach, C., Wiczowski, W., & de Pascual-Teresa, S. (2020). A Review of Factors Affecting Anthocyanin Bioavailability: Possible

Implications for the Inter-Individual Variability. *Foods*, 9(1), Article 1.

<https://doi.org/10.3390/foods9010002>

Elesber, A. A., Prasad, A., Bybee, K. A., Valeti, U., Motiei, A., Lerman, A., Chandrasekaran, K., & Rihal, C. S. (2006). Transient Cardiac Apical Ballooning Syndrome: Prevalence and Clinical Implications of Right Ventricular Involvement. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(5), 1082–1083. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.004>

Ellison, G. M., Torella, D., Karakikes, I., Purushothaman, S., Curcio, A., Gasparri, C., Indolfi, C., Cable, N. T., Goldspink, D. F., & Nadal-Ginard, B. (2007). Acute β -adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *Journal of Biological Chemistry*, 282(15), 11397–11409. Scopus.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M607391200>

Ellison, J. P., & Williams, T. H. (1969). Sympathetic nerve pathways to the human heart, and their variations. *The American Journal of Anatomy*, 124(2), 149–162. <https://doi.org/10.1002/aja.1001240203>

Elsokkari, I., Cala, A., Khan, S., & Hill, A. (2013). Takotsubo cardiomyopathy: Not always innocent or predictable: A unique post mortem insight. *International Journal of Cardiology*, 167(2), e46–e48.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.090>

Fan, X., Yang, G., Kowitz, J., Akin, I., Zhou, X., & El-Battrawy, I. (2022).

Takotsubo Syndrome: Translational Implications and Pathomechanisms.

International Journal of Molecular Sciences, 23(4), Article 4.

<https://doi.org/10.3390/ijms23041951>

Feng, R., Ni, H.-M., Wang, S. Y., Tourkova, I. L., Shurin, M. R., Harada, H., & Yin, X.-M. (2007). Cyanidin-3-rutinoside, a Natural Polyphenol Antioxidant, Selectively Kills Leukemic Cells by Induction of Oxidative Stress*. *Journal of Biological Chemistry*, 282(18), 13468–13476.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M610616200>

Folkman, S. (2013). Stress: Appraisal and Coping. En M. D. Gellman & J. R. Turner (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (pp. 1913–1915). Springer.

https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_215

Frangieh, A. H., Obeid, S., Ghadri, J., Imori, Y., D'Ascenzo, F., Kovac, M., Ruschitzka, F., Lüscher, T. F., Duru, F., Templin, C., Diekmann, J., Cammann, V. L., Jaguszewski, M., Dichtl, W., Franz, W. M., Fijalkowski, M., Opolski, G., Franke, J., Katus, H. A., ... Cuculi, F. (2016). ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 5(6), e003418.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003418>

Freedman, N. J., & Lefkowitz, R. J. (2004). Anti- β 1-adrenergic receptor antibodies and heart failure: Causation, not just correlation. *Journal of Clinical Investigation*, 113(10), 1379–1382. <https://doi.org/10.1172/JCI200421748>

Friedman, M. (1959). ASSOCIATION OF SPECIFIC OVERT BEHAVIOR PATTERN WITH BLOOD AND CARDIOVASCULAR FINDINGS: BLOOD CHOLESTEROL LEVEL, BLOOD CLOTTING TIME, INCIDENCE OF ARCUS SENILIS, AND CLINICAL CORONARY

ARTERY DISEASE. *Journal of the American Medical Association*, 169(12), 1286. <https://doi.org/10.1001/jama.1959.03000290012005>

Galiuto, L., De Caterina, A. R., Porfidia, A., Paraggio, L., Barchetta, S., Locorotondo, G., Rebuzzi, A. G., & Crea, F. (2010). Reversible coronary microvascular dysfunction: A common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *European Heart Journal*, 31(11), 1319–1327. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq039>

Gao, H., Huang, X., Tong, Y., & Jiang, X. (2020). Urolithin B improves cardiac function and reduces susceptibility to ventricular arrhythmias in rats after myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology*, 871, 172936. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172936>

García-Villalba, R., Beltrán, D., Espín, J. C., Selma, M. V., & Tomás-Barberán, F. A. (2013). Time Course Production of Urolithins from Ellagic Acid by Human Gut Microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(37), 8797–8806. <https://doi.org/10.1021/jf402498b>

Ghadri, J. R., Cammann, V. L., Napp, L. C., Jurisic, S., Diekmann, J., Bataiosu, D. R., Seifert, B., Jaguszewski, M., Sarcon, A., Neumann, C. A., Geyer, V., Prasad, A., Bax, J. J., Ruschitzka, F., Lüscher, T. F., Templin, C., & for the International Takotsubo (InterTAK) Registry. (2016). Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiology*, 1(3), 335–340. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0225>

Ghadri, J.-R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., Cammann, V. L., Crea, F., Galiuto, L., Desmet, W., Yoshida, T., Manfredini,

R., Eitel, I., Kosuge, M., Nef, H. M., Deshmukh, A., Lerman, A., Bossone, E., Citro, R., ... Templin, C. (2018). International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*, 39(22), 2032–2046.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>

Gianni, M., Dentali, F., Grandi, A. M., Sumner, G., Hiralal, R., & Lonn, E. (2006). Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *European Heart Journal*, 27(13), 1523–1529.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl032>

Györke, S., Györke, I., Lukyanenko, V., Terentyev, D., Viatchenko-Karpinski, S., & Wiesner, T. F. (2002). Regulation of sarcoplasmic reticulum calcium release by luminal calcium in cardiac muscle. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 7(4), Article 4. <https://doi.org/10.2741/gyorke>

Haghi, D., Röhm, S., Suselbeck, T., Borggrefe, M., & Papavassiliu, T. (2010). Incidence and clinical significance of mitral regurgitation in Takotsubo cardiomyopathy. *Clinical Research in Cardiology*, 99(2), 93–98.
<https://doi.org/10.1007/s00392-009-0078-1>

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022

- AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e876–e894. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>
- Hidalgo, G.-I., & Almajano, M. P. (2017). Red Fruits: Extraction of Antioxidants, Phenolic Content, and Radical Scavenging Determination: A Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 6(1), 7. <https://doi.org/10.3390/antiox6010007>
- Hiestand, T., Hänggi, J., Klein, C., Topka, M. S., Jaguszewski, M., Ghadri, J. R., Lüscher, T. F., Jäncke, L., & Templin, C. (2018). Takotsubo Syndrome Associated With Structural Brain Alterations of the Limbic System. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(7), 809–811. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.022>
- Hobai, I. A., & O'Rourke, B. (2001). Decreased sarcoplasmic reticulum calcium content is responsible for defective excitation-contraction coupling in canine heart failure. *Circulation*, 103(11), 1577–1584. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.11.1577>
- Holmgren, S., Abrahamsson, T., & Almgren, O. (1985). Adrenergic innervation of coronary arteries and ventricular myocardium in the pig: Fluorescence microscopic appearance in the normal state and after ischemia. *Basic Research in Cardiology*, 80(1), 18–26. <https://doi.org/10.1007/BF01906740>
- Huang, J., Zhang, M., Chen, Y., Sun, Y., Gao, Z., Li, Z., Zhang, G., Qin, Y., Dai, X., Yu, X., & Wu, X. (2023). Urolithin A ameliorates obesity-induced metabolic

- cardiomyopathy in mice via mitophagy activation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 44(2), 321–331. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00919-1>
- Huang, X., Gao, H., Jiang, X., & Zheng, Z. (2022). Urolithin B, a Gut Microbiota Metabolite, Reduced Susceptibility to Myocardial Arrhythmic Predisposition after Hypoxia. *Disease Markers*, 2022(1), 6517266. <https://doi.org/10.1155/2022/6517266>
- Huang, X., Wu, Y., Zhang, S., Yang, H., Wu, W., Lyu, L., & Li, W. (2022). Variation in Bioactive Compounds and Antioxidant Activity of Rubus Fruits at Different Developmental Stages. *Foods (Basel, Switzerland)*, 11(8), 1169. <https://doi.org/10.3390/foods11081169>
- Hummer, K. E. (2010). Rubus Pharmacology: Antiquity to the Present. *HortScience*, 45(11), 1587–1591. <https://doi.org/10.21273/HORTSCI.45.11.1587>
- Izumi, Y., Okatani, H., Shiota, M., Nakao, T., Ise, R., Kito, G., Miura, K., & Iwao, H. (2009). Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertension Research*, 32(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.28>
- Jamali, H. K., Waqar, F., & Gerson, M. C. (2017). Cardiac autonomic innervation. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(5), 1558–1570. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0725-7>
- Jesel, L., Berthon, C., Messas, N., Lim, H. S., Girardey, M., Marzak, H., Marchandot, B., Trinh, A., Ohlmann, P., & Morel, O. (2018). Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: Incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm*, 15(8), 1171–1178. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.04.002>

- Jesel, L., Berthon, C., Messas, N., Lim, H. S., Girardey, M., Marzak, H., Marchandot, B., Trinh, A., Ohlmann, P., & Morel, O. (2019). Atrial arrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy: Incidence, predictive factors, and prognosis. *EP Europace*, *21*(2), 298–305. <https://doi.org/10.1093/europace/euy147>
- John, K., Lal, A., & Mishra, A. (2021). A review of the presentation and outcome of Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *Monaldi Archives for Chest Disease*, *91*(3), Article 3. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1710>
- Johnstone, V. P. A., & Hool, L. C. (2014). Glutathionylation of the L-type Ca²⁺channel in oxidative stress-induced pathology of the heart. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(10), 19203–19225. Scopus. <https://doi.org/10.3390/ijms151019203>
- Jung, H., Lee, H. J., Cho, H., Lee, K., Kwak, H.-K., & Hwang, K. T. (2015). Anthocyanins in Rubus fruits and antioxidant and anti-inflammatory activities in RAW 264.7 cells. *Food Science and Biotechnology*, *24*(5), 1879–1886. <https://doi.org/10.1007/s10068-015-0246-1>
- Justino, J. (2017). *Flavonoids: From Biosynthesis to Human Health*. BoD – Books on Demand.
- Kähkönen, M., Kylli, P., Ollilainen, V., Salminen, J.-P., & Heinonen, M. (2012). Antioxidant activity of isolated ellagitannins from red raspberries and cloudberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *60*(5), 1167–1174. <https://doi.org/10.1021/jf203431g>
- Kannan, M. M., & Quine, S. D. (2013). Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats.

Metabolism - Clinical and Experimental, 62(1), 52–61.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.06.003>

Kato, M., Tani, T., Terahara, N., & Tsuda, T. (2015). The Anthocyanin Delphinidin 3-Rutinoside Stimulates Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Murine GLUTag Cell Line via the Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Kinase II Pathway. *PLOS ONE*, 10(5), e0126157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126157>

Katz, A. M. (2006). *Physiology of the Heart*. Lippincott Williams & Wilkins.

Kawai, M., Kido, T., Vogel, M., Fink, R. H. A., & Ishiwata, S. (2006). Temperature change does not affect force between regulated actin filaments and heavy meromyosin in single-molecule experiments. *The Journal of Physiology*, 574(Pt 3), 877–887. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.111708>

Kawano, H., Okada, R., & Yano, K. (2003). Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart and Vessels*, 18(1), 32–39. <https://doi.org/10.1007/s003800300005>

Kawashima, T. (2005). The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anatomy and Embryology*, 209(6), 425–438. [https://doi.org/10.1007/s00429-005-0462-](https://doi.org/10.1007/s00429-005-0462-1)

1

Khalilimeybodi, A., Daneshmehr, A., & Sharif-Kashani, B. (2017). Investigating β -adrenergic-induced cardiac hypertrophy through computational approach: Classical and non-classical pathways. *The Journal of Physiological Sciences : JPS*, 68(4), 503–520. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0557-5>

- Khan, V., Sharma, S., Bhandari, U., Ali, S. M., & Haque, S. E. (2018). Raspberry ketone protects against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Life Sciences, 194*, 205–212. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.013>
- Kim, J., Laird-Fick, H. S., Alsara, O., Gourineni, V., & Abela, G. S. (2013). Pericarditis in Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Cardiology, 2013*, e917851. <https://doi.org/10.1155/2013/917851>
- Klabunde, R. E. (s/f). *Cardiovascular Physiology Concepts*.
- Köhler, A. C., Sag, C. M., & Maier, L. S. (2014). Reactive oxygen species and excitation–contraction coupling in the context of cardiac pathology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 73*, 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.03.001>
- Kołodzińska, A., Czarzasta, K., Szczepankiewicz, B., Głównyńska, R., Fojt, A., Ilczuk, T., Budnik, M., Krasuski, K., Folta, M., Cudnoch-Jędrzejewska, A., Górnicka, B., & Opolski, G. (2018). Toll-like receptor expression and apoptosis morphological patterns in female rat hearts with takotsubo syndrome induced by isoprenaline. *Life Sciences, 199*, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.042>
- Kongthitlerd, P., Thilavech, T., Marnpae, M., Rong, W., Yao, S., Adisakwattana, S., Cheng, H., & Suantawee, T. (2022). Cyanidin-3-rutinoside stimulated insulin secretion through activation of L-type voltage-dependent Ca²⁺ channels and the PLC-IP₃ pathway in pancreatic β-cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 146*, 112494. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112494>

- Kurusu, S., Inoue, I., Kawagoe, T., Ishihara, M., Shimatani, Y., Nakama, Y., Maruhashi, T., Kagawa, E., & Dai, K. (2011). Incidence and treatment of left ventricular apical thrombosis in Tako-tsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, *146*(3), e58–e60.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.208>
- Kurusu, S., Sato, H., Kawagoe, T., Ishihara, M., Shimatani, Y., Nishioka, K., Kono, Y., Umemura, T., & Nakamura, S. (2002). Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, *143*(3), 448–455.
<https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120403>
- Lee, S. G., Vance, T. M., Nam, T.-G., Kim, D.-O., Koo, S. I., & Chun, O. K. (2015). Contribution of Anthocyanin Composition to Total Antioxidant Capacity of Berries. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, *70*(4), 427–432. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0514-5>
- Lehman, W., Galińska-Rakoczy, A., Hatch, V., Tobacman, L. S., & Craig, R. (2009). Structural Basis for the Activation of Muscle Contraction by Troponin and Tropomyosin. *Journal of molecular biology*, *388*(4), 673–681.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.03.060>
- Lehman, W., Orzechowski, M., Li, X. E., Fischer, S., & Raunser, S. (2013). Gestalt-binding of tropomyosin on actin during thin filament activation. *Journal of muscle research and cell motility*, *34*(0), 10.1007/s10974-013-9342–0.
<https://doi.org/10.1007/s10974-013-9342-0>

- Li, S., Wu, B., Fu, W., & Reddivari, L. (2019). The Anti-inflammatory Effects of Dietary Anthocyanins against Ulcerative Colitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/ijms20102588>
- Liao, X., Chang, E., Tang, X., Watanabe, I., Zhang, R., Jeong, H.-W., Adams, R. H., & Jain, M. K. (2022). Cardiac macrophages regulate isoproterenol-induced Takotsubo-like cardiomyopathy. *JCI Insight*, 7(3). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.156236>
- Lilly, L. S. (2021). *Cardiología. Bases Fisiopatológicas de Las Cardiopatías*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Lim, K. R. Q., Mann, D. L., Kenzaka, T., & Hayashi, T. (2023). The Immunology of Takotsubo Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1254011>
- Lin, M., & Yin, M. (2013). Preventive Effects of Ellagic Acid Against Doxorubicin-Induced Cardio-Toxicity in Mice. *Cardiovascular Toxicology*, 13(3), 185–193. <https://doi.org/10.1007/s12012-013-9197-z>
- Linck, B., Bokník, P., Baba, H. A., Eschenhagen, T., Haverkamp, U., Jäckel, E., Jones, L. R., Kirchhefer, U., Knapp, J., Läer, S., Müller, F. U., Schmitz, W., Scholz, H., Syska, A., Vahlensieck, U., & Neumann, J. (1998). Long-term Beta Adrenoceptor-Mediated Alteration in Contractility and Expression of Phospholamban and Sarcoplasmic Reticulum Ca⁺⁺-ATPase in Mammalian Ventricle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(1), 531–538.
- Lipińska, L., Klewicka, E., & Sójka, M. (2014). The structure, occurrence and biological activity of ellagitannins: A general review. *Acta Scientiarum*

Polonorum Technologia Alimentaria, 13(3), 289–299.

<https://doi.org/10.17306/J.AFS.2014.3.7>

- Lopez-Corona, A. V., Valencia-Espinosa, I., González-Sánchez, F. A., Sánchez-López, A. L., Garcia-Amezquita, L. E., & Garcia-Varela, R. (2022). Antioxidant, Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activity of Phenolic Compound Family Extracted from Raspberries (*Rubus idaeus*): A General Review. *Antioxidants*, 11(6), 1192. <https://doi.org/10.3390/antiox11061192>
- Lucassen, P. J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O. F. X., Van Dam, A. M., Rajkowska, G., Swaab, D. F., & Czeh, B. (2014). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathologica*, 127(1), 109–135. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1223-5>
- Ludwig, I. A., Mena, P., Calani, L., Borges, G., Pereira-Caro, G., Bresciani, L., Del Rio, D., Lean, M. E. J., & Crozier, A. (2015). New insights into the bioavailability of red raspberry anthocyanins and ellagitannins. *Free Radical Biology and Medicine*, 89, 758–769. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.400>
- Lyon, A. R., Bossone, E., Schneider, B., Sechtem, U., Citro, R., Underwood, S. R., Sheppard, M. N., Figtree, G. A., Parodi, G., Akashi, Y. J., Ruschitzka, F., Filippatos, G., Mebazaa, A., & Omerovic, E. (2016). Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 18(1), 8–27. <https://doi.org/10.1002/ejhf.424>

- Lyon, A. R., Rees, P. S., Prasad, S., Poole-Wilson, P. A., & Harding, S. E. (2008). Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—A novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, *5*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1066>
- MacLennan, D. H., & Kranias, E. G. (2003). Phospholamban: A crucial regulator of cardiac contractility. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *4*(7), 566–577. <https://doi.org/10.1038/nrm1151>
- Madias, C., Fitzgibbons, T. P., Alsheikh-Ali, A. A., Bouchard, J. L., Kalsmith, B., Garlitski, A. C., Tighe, D. A., Estes, N. A. M., Aurigemma, G. P., & Link, M. S. (2011). Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Heart Rhythm*, *8*(4), 555–561. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.012>
- Madias, J. E. (2021). Takotsubo Cardiomyopathy: Current Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(15), 3440. <https://doi.org/10.3390/jcm10153440>
- Mann, D. L., Kent, R. L., Parsons, B., & Cooper, G. (1992). Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, *85*(2), 790–804. <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.2.790>
- Matta, A. G., & Carrié, D. (2023). Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Principles of Management of Takotsubo Cardiomyopathy: A Review. *Medical Science Monitor*, *29*, 0–0. <https://doi.org/10.12659/MSM.939020>
- Mendelowitz, D. (1999). Advances in Parasympathetic Control of Heart Rate and Cardiac Function. *Physiology*, *14*(4), 155–161. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.4.155>

- Merli, E., Sutcliffe, S., Gori, M., & Sutherland, G. G. R. (2006). Tako-Tsubo cardiomyopathy: New insights into the possible underlying pathophysiology. *European Journal of Echocardiography*, 7(1), 53–61.
<https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.08.003>
- Möller, C., Eitel, C., Thiele, H., Eitel, I., & Stiermaier, T. (2018). Ventricular arrhythmias in patients with Takotsubo syndrome. *Journal of Arrhythmia*, 34(4), 369–375. <https://doi.org/10.1002/joa3.12029>
- Montalvo, D., Pérez-Treviño, P., Madrazo-Aguirre, K., González-Mondellini, F. A., Miranda-Roblero, H. O., Ramonfaur-Gracia, D., Jacobo-Antonio, M., Mayorga-Luna, M., Gómez-Viquez, N. L., García, N., & Altamirano, J. (2018). Underlying mechanism of the contractile dysfunction in atrophied ventricular myocytes from a murine model of hypothyroidism. *Cell Calcium*, 72, 26–38. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.01.005>
- Mori, H., Ishikawa, S., Kojima, S., Hayashi, J., Watanabe, Y., Hoffman, J. I. E., & Okino, H. (1993). Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovascular Research*, 27(2), 192–198.
<https://doi.org/10.1093/cvr/27.2.192>
- Mukhopadhyay, P., Horváth, B., Zsengellér, Z., Bátkai, S., Cao, Z., Kechrid, M., Holovac, E., Erdélyi, K., Tanchian, G., Liaudet, L., Stillman, I. E., Joseph, J., Kalyanaraman, B., & Pacher, P. (2012). Mitochondrial reactive oxygen species generation triggers inflammatory response and tissue injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: Therapeutic potential of mitochondrially-targeted antioxidants. *Free radical biology & medicine*, 53(5), 1123–1138.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.036>

- Najjar, R. S., Knapp, D., Wanders, D., & Feresin, R. G. (2022). Raspberry and blackberry act in a synergistic manner to improve cardiac redox proteins and reduce NF- κ B and SAPK/JNK in mice fed a high-fat, high-sucrose diet. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 32(7), 1784–1796. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.03.015>
- Najjar, R. S., Roy, R. K., Stern, J. E., & Feresin, R. G. (2024). Raspberry polyphenols target molecular pathways of heart failure. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 124, 109535. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109535>
- Najjar, R. S., Schwartz, A. M., Wong, B. J., Mehta, P. K., & Feresin, R. G. (2021). Berries and Their Polyphenols as a Potential Therapy for Coronary Microvascular Dysfunction: A Mini-Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijms22073373>
- Namekata, I., Hamaguchi, S., Wakasugi, Y., Ohhara, M., Hirota, Y., & Tanaka, H. (2013). Ellagic acid and gingerol, activators of the sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, ameliorate diabetes mellitus-induced diastolic dysfunction in isolated murine ventricular myocardia. *European Journal of Pharmacology*, 706(1), 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.02.045>
- Napp, L. C., Ghadri, J. R., Bauersachs, J., & Templin, C. (2015). Acute coronary syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: The suspect may not always be the culprit. *International Journal of Cardiology*, 187, 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.255>
- Nef, H. M., Möllmann, H., Akashi, Y. J., & Hamm, C. W. (2010). Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*, 7(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.16>

- Nef, H. M., Möllmann, H., Troidl, C., Kostin, S., Voss, S., Hilpert, P., Behrens, C. B., Rolf, A., Rixe, J., Weber, M., Hamm, C. W., & Elsässer, A. (2009). Abnormalities in intracellular Ca²⁺ regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal*, *30*(17), 2155–2164. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp240>
- Neil, C., Nguyen, T. H., Kucia, A., Crouch, B., Sverdlov, A., Chirkov, Y., Mahadavan, G., Selvanayagam, J., Dawson, D., Beltrame, J., Zeitz, C., Unger, S., Redpath, T., Frenneaux, M., & Horowitz, J. (2012). Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: Evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart*, *98*(17), 1278–1284. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301481>
- Noratto, G., Chew, B. P., & Ivanov, I. (2016). Red raspberry decreases heart biomarkers of cardiac remodeling associated with oxidative and inflammatory stress in obese diabetic db/db mice. *Food & Function*, *7*(12), 4944–4955. <https://doi.org/10.1039/C6FO01330A>
- Ohba, Y., Takemoto, M., Nakano, M., & Yamamoto, H. (2006). Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. *International Journal of Cardiology*, *107*(1), 120–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.01.050>
- Okuda, S., Sufu-Shimizu, Y., Kato, T., Fukuda, M., Nishimura, S., Oda, T., Kobayashi, S., Yamamoto, T., Morimoto, S., & Yano, M. (2018). CaMKII-mediated phosphorylation of RyR2 plays a crucial role in aberrant Ca²⁺ release as an arrhythmogenic substrate in cardiac troponin T-related familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research*

Communications, 496(4), 1250–1256.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.181>

Orchard, C., & Brette, F. (2008). T-tubules and sarcoplasmic reticulum function in cardiac ventricular myocytes. *Cardiovascular Research*, 77(2), 237–244.

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvm002>

Orchard, C. H., Pásek, M., & Brette, F. (2009). The role of mammalian cardiac t-tubules in excitation–contraction coupling: Experimental and computational approaches. *Experimental Physiology*, 94(5), 509–519.

<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.043984>

Osborne, M. T., Shin, L. M., Mehta, N. N., Pitman, R. K., Fayad, Z., & Tawakol, A. (2020). Disentangling the Links between Psychosocial Stress and

Cardiovascular Disease. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 13(8),

e010931. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010931>

Pant, S., Deshmukh, A., Mehta, K., Badheka, A. O., Tuliani, T., Patel, N. J., Dabhadkar, K., Prasad, A., & Paydak, H. (2013). Burden of arrhythmias in patients with Takotsubo Cardiomyopathy (Apical Ballooning Syndrome).

International Journal of Cardiology, 170(1), 64–68.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.041>

Parodi, G., Del Pace, S., Salvadori, C., Carrabba, N., Olivotto, I., & Gensini, G. F. (2007). Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome as a Novel Cause of Acute Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*,

50(7), 647–649. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.057>

Patel, S. M., Lennon, R. J., & Prasad, A. (2012). Regional wall motion abnormality in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): Importance

of biplane left ventriculography for differentiating from spontaneously aborted anterior myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 28(4), 687–694. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-9911-5>

Paur, H., Wright, P. T., Sikkell, M. B., Tranter, M. H., Mansfield, C., O’Gara, P., Stuckey, D. J., Nikolaev, V. O., Diakonov, I., Pannell, L., Gong, H., Sun, H., Peters, N. S., Petrou, M., Zheng, Z., Gorelik, J., Lyon, A. R., & Harding, S. E. (2012). High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner. *Circulation*, 126(6), 697–706. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591>

Peoples, J. N., Saraf, A., Ghazal, N., Pham, T. T., & Kwong, J. Q. (2019). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0355-7>

Pérez Pérez, F. M., & Sánchez Salado, J. (2014). Síndrome de Tako-Tsubo. Discinesia transitoria del ventrículo izquierdo. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 40(2), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.01.014>

Pérez-Treviño, P., Sepúlveda-Leal, J., & Altamirano, J. (2020). Simultaneous assessment of calcium handling and contractility dynamics in isolated ventricular myocytes of a rat model of post-acute isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Cell Calcium*, 86, 102138. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2019.102138>

- Pogwizd, S. M., Schlotthauer, K., Li, L., Yuan, W., & Bers, D. M. (2001). Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circulation Research*, 88(11), 1159–1167. <https://doi.org/10.1161/hh1101.091193>
- Prabhu, S. D., & Frangogiannis, N. G. (2016). The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circulation research*, 119(1), 91–112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303577>
- Radfar, A., Abohashem, S., Osborne, M. T., Wang, Y., Dar, T., Hassan, M. Z. O., Ghoneem, A., Naddaf, N., Patrich, T., Abbasi, T., Zureigat, H., Jaffer, J., Ghazi, P., Scott, J. A., Shin, L. M., Pitman, R. K., Neilan, T. G., Wood, M. J., & Tawakol, A. (2021). Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome. *European Heart Journal*, 42(19), 1898–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab029>
- Rao, A. V., & Snyder, D. M. (2010). Raspberries and Human Health: A Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(7), 3871–3883. <https://doi.org/10.1021/jf903484g>
- Rao, J. N., Madasu, Y., & Dominguez, R. (2014). Mechanism of actin filament pointed end capping by tropomodulin. *Science (New York, N.Y.)*, 345(6195), 463–467. <https://doi.org/10.1126/science.1256159>
- Rao, V. (2012). *Phytochemicals—A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health*. <https://doi.org/10.5772/1387>

- Redfors, B., Vedad, R., Angerås, O., Råmunddal, T., Petursson, P., Haraldsson, I., Ali, A., Dworeck, C., Odenstedt, J., Ioaness, D., Libungan, B., Shao, Y., Albertsson, P., Stone, G. W., & Omerovic, E. (2015). Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—A report from the SWEDHEART11Swedish web system for enhancement of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies. Registry. *International Journal of Cardiology*, *185*, 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.162>
- Reggiani, C. (2021). Caffeine as a tool to investigate sarcoplasmic reticulum and intracellular calcium dynamics in human skeletal muscles. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, *42*(2), 281–289. <https://doi.org/10.1007/s10974-020-09574-7>
- Richalet, J.-P., Kacimi, R., & Antezana, A.-M. (2008). The Control of Cardiac Chronotropic Function in Hypobaric Hypoxia. *International Journal of Sports Medicine*, *13*, S22–S24. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024582>
- Ridgway, E. B., & Ashley, C. C. (1967). Calcium transients in single muscle fibers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *29*(2), 229–234. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(67\)90592-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(67)90592-X)
- Rivero, F., Cuesta, J., García-Guimaraes, M., Bastante, T., Alvarado, T., Antuña, P., & Alfonso, F. (2017). Time-Related Microcirculatory Dysfunction in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy. *JAMA Cardiology*, *2*(6), 699–700. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5993>
- Rosas, E. A., & Ayala, G. G. (2014). *Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria*. Editorial El Manual Moderno.

- Sachdeva, J., Dai, W., & Kloner, R. A. (2014). Functional and Histological Assessment of an Experimental Model of Takotsubo's Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*, 3(3), e000921. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000921>
- Sadredini, M., Haugsten Hansen, M., Frisk, M., Louch, W. E., Lehnart, S. E., Sjaastad, I., & Stokke, M. K. (2021). CaMKII inhibition has dual effects on spontaneous Ca²⁺ release and Ca²⁺ alternans in ventricular cardiomyocytes from mice with a gain-of-function RyR2 mutation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 321(2), H446–H460. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00011.2021>
- Saito, S., Hiroi, Y., Zou, Y., Aikawa, R., Toko, H., Shibasaki, F., Yazaki, Y., Nagai, R., & Komuro, I. (2000). β -Adrenergic Pathway Induces Apoptosis through Calcineurin Activation in Cardiac Myocytes*. *Journal of Biological Chemistry*, 275(44), 34528–34533. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002844200>
- Sakai, K., Ochiai, H., Katayama, N., Nakamura, K., Arataki, K., Kido, T., Iwamoto, H., Nakamura, S., & Nakanishi, T. (2005). Ventricular Septal Perforation in a Patient With Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 69(3), 365–367. <https://doi.org/10.1253/circj.69.365>
- Salah, H. M., & Mehta, J. L. (2020). Takotsubo cardiomyopathy and COVID-19 infection. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 21(11), 1299–1300. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa236>
- Salamanca, J., & Alfonso, F. (2023). Takotsubo syndrome: Unravelling the enigma of the broken heart syndrome?—a narrative review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 13(6), Article 6. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-283>

- Sandroni, P. B., Fisher-Wellman, K. H., & Jensen, B. C. (2022). Adrenergic receptor regulation of mitochondrial function in cardiomyocytes. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 80(3), 364–377.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001241>
- Sauer, H., Theben, T., Hescheler, J., Lindner, M., Brandt, M. C., & Wartenberg, M. (2001). Characteristics of calcium sparks in cardiomyocytes derived from embryonic stem cells. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 281(1), H411-421.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.1.H411>
- Savi, M., Bocchi, L., Bresciani, L., Falco, A., Quaini, F., Mena, P., Brighenti, F., Crozier, A., Stilli, D., & Del Rio, D. (2018). Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Impairment of Cardiomyocyte Function and the Protective Role of Urolithin B-Glucuronide. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(3), 549.
<https://doi.org/10.3390/molecules23030549>
- Savi, M., Bocchi, L., Mena, P., Dall'Asta, M., Crozier, A., Brighenti, F., Stilli, D., & Del Rio, D. (2017). In vivo administration of urolithin A and B prevents the occurrence of cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0561-3>
- Schneider, B., Athanasiadis, A., Schwab, J., Pistner, W., Gottwald, U., Schoeller, R., Toepel, W., Winter, K.-D., Stellbrink, C., Müller-Honold, T., Wegner, C., & Sechtem, U. (2014). Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 176(1), 199–205.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.002>

- Schultz, T., Shao, Y., Redfors, B., Bergmann Sverrisdóttir, Y., Råmunddal, T., Albertsson, P., Matejka, G., & Omerovic, E. (2012). Stress-Induced Cardiomyopathy in Sweden: Evidence for Different Ethnic Predisposition and Altered Cardio-Circulatory Status. *Cardiology*, *122*(3), 180–186.
<https://doi.org/10.1159/000338814>
- Shannon, T. R., Ginsburg, K. S., & Bers, D. M. (2002). Quantitative Assessment of the SR Ca²⁺ Leak-Load Relationship. *Circulation Research*, *91*(7), 594–600.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000036914.12686.28>
- Shao, C.-H., Rozanski, G. J., Patel, K. P., & Bidasee, K. R. (2007). Dyssynchronous (non-uniform) Ca²⁺ release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *42*(1), 234–246. Scopus.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.08.018>
- Shi, Q., Malik, H., Crawford, R. M., Streeter, J., Wang, J., Huo, R., Shih, J. C., Chen, B., Hall, D., Abel, E. D., Song, L.-S., & Anderson, E. J. (2024). Cardiac monoamine oxidase-A inhibition protects against catecholamine-induced ventricular arrhythmias via enhanced diastolic calcium control. *Cardiovascular Research*, *120*(6), 596–611.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvae012>
- Shin, E., Ko, K. S., Rhee, B. D., Han, J., & Kim, N. (2014). Different effects of prolonged β -adrenergic stimulation on heart and cerebral artery. *Integrative Medicine Research*, *3*(4), 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2014.10.002>
- Sikkel, M. B., Hayward, C., MacLeod, K. T., Harding, S. E., & Lyon, A. R. (2014). SERCA2a gene therapy in heart failure: An anti-arrhythmic positive inotrope.

British Journal of Pharmacology, 171(1), 38–54.

<https://doi.org/10.1111/bph.12472>

Singh, K., Carson, K., Shah, R., Sawhney, G., Singh, B., Parsaik, A., Gilutz, H., Usmani, Z., & Horowitz, J. (2014). Meta-Analysis of Clinical Correlates of Acute Mortality in Takotsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 113(8), 1420–1428.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.419>

Singh, K., Marinelli, T., & Horowitz, J. D. (2013). Takotsubo cardiomyopathy after anti-influenza vaccination: Catecholaminergic effects of immune system. *The American Journal of Emergency Medicine*, 31(11), 1627.e1-1627.e4.

<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.06.039>

Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., & Trombetta, D. (2017). Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: Occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1244–1262.

<https://doi.org/10.1111/bph.13630>

Sójka, M., Janowski, M., & Grzelak-Błaszczak, K. (2019). Stability and transformations of raspberry (*Rubus idaeus* L.) ellagitannins in aqueous solutions. *European Food Research and Technology = Zeitschrift Für Lebensmittel-Untersuchung Und -Forschung. A*, 245(5), 1113–1122.

<https://doi.org/10.1007/s00217-018-3212-3>

Song, L.-S., Pi, Y., Kim, S.-J., Yatani, A., Guatimosim, S., Kudej, R. K., Zhang, Q., Cheng, H., Hittinger, L., Ghaleh, B., Vatner, D. E., Lederer, W. J., & Vatner, S. F. (2005). Paradoxical Cellular Ca²⁺ Signaling in Severe but Compensated

- Canine Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation Research*, 97(5), 457–464.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000179722.79295.d4>
- Spadari, R. C., Cavadas, C., de Carvalho, A. E. T. S., Ortolani, D., de Moura, A. L., & Vassalo, P. F. (2018). Role of Beta-adrenergic Receptors and Sirtuin Signaling in the Heart During Aging, Heart Failure, and Adaptation to Stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(1), 109–120.
<https://doi.org/10.1007/s10571-017-0557-2>
- Spinelli, L., Trimarco, V., Di Marino, S., Marino, M., Iaccarino, G., & Trimarco, B. (2010). L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *European Journal of Heart Failure*, 12(1), 13–16. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp173>
- Surikow, S. Y., Raman, B., Licari, J., Singh, K., Nguyen, T. H., & Horowitz, J. D. (2015). Evidence of nitrosative stress within hearts of patients dying of Tako-tsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 189(1), 112–114. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.416>
- Suzuki, H., Matsumoto, Y., Kaneta, T., Sugimura, K., Takahashi, J., Fukumoto, Y., Takahashi, S., & Shimokawa, H. (2014). Evidence for Brain Activation in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 78(1), 256–258. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1276>
- Syed, F. F., Asirvatham, S. J., & Francis, J. (2011). Arrhythmia occurrence with takotsubo cardiomyopathy: A literature review. *EP Europace*, 13(6), 780–788. <https://doi.org/10.1093/europace/euq435>
- Takizawa, M., Kobayakawa, N., Uozumi, H., Yonemura, S., Kodama, T., Fukusima, K., Takeuchi, H., Kaneko, Y., Kaneko, T., Fujita, K., Honma, Y., & Aoyagi,

- T. (2007). A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, *114*(1), E15–E17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.125>
- Tani, T., Nishikawa, S., Kato, M., & Tsuda, T. (2017). Delphinidin 3-rutinoside-rich blackcurrant extract ameliorates glucose tolerance by increasing the release of glucagon-like peptide-1 secretion. *Food Science & Nutrition*, *5*(4), 929–933. <https://doi.org/10.1002/fsn3.478>
- Techasatian, W., Nishimura, Y., Nagamine, T., Ha, G., Huang, R., Shah, P., Yeo, J., & Kanitsoraphan, C. (2022). Characteristics of Takotsubo cardiomyopathy in patients with COVID-19: Systematic scoping review. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, *13*, 100092. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100092>
- Teerlink, J. R., Pfeffer, J. M., & Pfeffer, M. A. (1994). Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circulation Research*, *75*(1), 105–113. <https://doi.org/10.1161/01.res.75.1.105>
- Templin, C., Hänggi, J., Klein, C., Topka, M. S., Hiestand, T., Levinson, R. A., Jurisic, S., Lüscher, T. F., Ghadri, J.-R., & Jäncke, L. (2019). Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *European Heart Journal*, *40*(15), 1183–1187. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz068>
- Teng, H., Fang, T., Lin, Q., Song, H., Liu, B., & Chen, L. (2017). Red raspberry and its anthocyanins: Bioactivity beyond antioxidant capacity. *Trends in Food*

Science & Technology, 66, 153–165.

<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.05.015>

Thilavech, T., Ngamukote, S., Abeywardena, M., & Adisakwattana, S. (2015).

Protective effects of cyanidin-3-rutinoside against monosaccharides-induced protein glycation and oxidation. *International Journal of Biological*

Macromolecules, 75, 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.02.004>

Tian, L., Tan, Y., Chen, G., Wang, G., Sun, J., Ou, S., Chen, W., & Bai, W. (2019).

Metabolism of anthocyanins and consequent effects on the gut microbiota.

Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 59(6), 982–991.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1533517>

Topf, A., Mirna, M., Dienhart, C., Jirak, P., Bacher, N., Boxhammer, E., Gharibeh, S.

X., Motloch, L. J., Hoppe, U. C., & Lichtenauer, M. (2022). Pretreatment with Betablockers, a Potential Predictor of Adverse Cardiovascular Events in

Takotsubo Syndrome. *Biomedicines*, 10(2), 464.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10020464>

Treuting, P. M., Dintzis, S. M., & Montine, K. S. (2017). *Comparative Anatomy and*

Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas. Academic Press.

Tsuchihashi, K., Ueshima, K., Uchida, T., Oh-mura, N., Kimura, K., Owa, M.,

Yoshiyama, M., Miyazaki, S., Haze, K., Ogawa, H., Honda, T., Hase, M.,

Kai, R., & Morii, I. (2001). Transient left ventricular apical ballooning

without coronary artery stenosis: A novel heart syndrome mimicking acute

myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(1),

11–18. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01316-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01316-X)

- Tsutsui, H., Kinugawa, S., & Matsushima, S. (2011). Oxidative stress and heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *301*(6), H2181–H2190. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2011>
- Vogt, T. (2010). Phenylpropanoid Biosynthesis. *Molecular Plant*, *3*(1), 2–20. <https://doi.org/10.1093/mp/ssp106>
- Wei, W., & Smrcka, A. V. (2022). Subcellular β -Adrenergic Receptor Signaling in Cardiac Physiology and Disease. *Journal of cardiovascular pharmacology*, *80*(3), 334–341. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001324>
- Willis, B. C., Salazar-Cantú, A., Silva-Platas, C., Fernández-Sada, E., Villegas, C. A., Rios-Argaiz, E., González-Serrano, P., Sánchez, L. A., Guerrero-Beltrán, C. E., García, N., Torre-Amione, G., García-Rivas, G. J., & Altamirano, J. (2015). Impaired oxidative metabolism and calcium mishandling underlie cardiac dysfunction in a rat model of post-acute isoproterenol-induced cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *308*(5), H467–H477. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00734.2013>
- Wilson, H. M., Cheyne, L., Brown, P. A. J., Kerr, K., Hannah, A., Srinivasan, J., Duniak, N., Horgan, G., & Dawson, D. K. (2018). Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC: Basic to Translational Science*, *3*(6), 766–778. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.jacbt.2018.08.006>
- Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A. C., Baughman, K. L., Schulman, S. P., Gerstenblith, G., Wu, K. C., Rade, J. J., Bivalacqua, T. J., & Champion, H. C. (2005). Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden

Emotional Stress. *New England Journal of Medicine*, 352(6), 539–548.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa043046>

Xu, B., Wang, Y., Bahriz, S. M. F. M., Zhao, M., Zhu, C., & Xiang, Y. K. (2022).

Probing spatiotemporal PKA activity at the ryanodine receptor and SERCA2a nanodomains in cardiomyocytes. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00947-8>

Yamasan, B. E., Mercan, T., Erkan, O., & Ozdemir, S. (2021). Ellagic Acid Prevents

Ca²⁺ Dysregulation and Improves Functional Abnormalities of Ventricular Myocytes via Attenuation of Oxidative Stress in Pathological Cardiac Hypertrophy. *Cardiovascular Toxicology*, 21(8), 630–641.

<https://doi.org/10.1007/s12012-021-09654-1>

Yang, Y., Hu, Q., Kang, H., Li, J., Zhao, X., Zhu, L., Tang, W., & Wan, M. (2023).

Urolithin A protects severe acute pancreatitis-associated acute cardiac injury by regulating mitochondrial fatty acid oxidative metabolism in cardiomyocytes. *MedComm*, 4(6), e459. <https://doi.org/10.1002/mco2.459>

Yonekawa, H., Berk, J. L., Neuman, M. R., & Liu, C. C. (1981). Tissue hypoxia and

increased physiological tissue shunt caused by beta-adrenergic stimulation.

European Surgical Research. Europäische Chirurgische Forschung.

Recherches Chirurgicales Europeennes, 13(5), 325–328.

<https://doi.org/10.1159/000128199>

Zhang, X., & Qin, X. (2023). CTRP3/AMPK pathway plays a key role in the anti-

hypertrophic effects of cyanidin-3-O-glucoside by inhibiting the inflammatory response. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 33(8), 0–0.

<https://doi.org/10.17219/acem/172546>

- Zhihao, L., Jingyu, N., Lan, L., Michael, S., Rui, G., Xiyun, B., Xiaozhi, L., & Guanwei, F. (2020). SERCA2a: A key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure. *Heart Failure Reviews*, 25(3), 523–535.
<https://doi.org/10.1007/s10741-019-09873-3>
- Zima, A. V., & Blatter, L. A. (2006). Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. *Cardiovascular Research*, 71(2), 310–321.
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.02.019>
- Zima, A. V., Bovo, E., Mazurek, S. R., Rochira, J. A., Li, W., & Terentyev, D. (2014). Ca handling during excitation-contraction coupling in heart failure. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 466(6), 1129–1137. Scopus.
<https://doi.org/10.1007/s00424-014-1469-3>
- Zima, A. V., Copello, J. A., & Blatter, L. A. (2004). Effects of cytosolic NADH/NAD⁺ levels on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in permeabilized rat ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 555(Pt 3), 727–741. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055848>