

**Electrocardiografía en modelos de investigación en ratas de laboratorio:
monografía**

Hieffer Cano Villamizar

MVZ. Estudiante Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad cooperativa de Colombia, seccional Bucaramanga. Correo electrónico:

hieffer.canov@campusucc.edu.co

Edgar Hernando Toledo Cáceres

MVZ. Esp. Docente, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, seccional Bucaramanga. Correo electrónico:

edgar.toledo@campusucc.edu.co

Resumen

La electrocardiografía junto con otras mediciones de signos vitales en animales de laboratorio se ha convertido en un estándar de oro en las investigaciones preclínicas, siendo los roedores el ratón y la rata los principales biomodelos utilizados, la presente monografía es recopilar, actualizar y da referencias a manera general y en conjunto de la historia del desarrollo del uso de la rata y el ecg como agentes de investigación mostrando sus obstáculos hasta el estado del arte presente, igualmente se exhibe morfología macro y microscópica del corazón de esta especie, en cuanto a su funcionamiento eléctrico se identificara el ritmo basal común en ratas y para las arritmias se tendrán en cuenta las expuestas por las convenciones Lambeth que son similares

AHA/ASA. Además señala la existencia de varias técnicas para el registro del potencial eléctrico cardíaco siendo la mejor que genere menor restricción posible, ya sea física o farmacológica puestas causas fisiológicas en el individuo y por consiguiente alterando los resultados esperados por el investigador, el cual ha llevado a un perfeccionamiento del triángulo de Einthoven y a buscar nuevos panoramas tecnológicos como lo son la magnetografía, el vectografía, el mapeo óptico o la imagen acústica por su mayor precisión y uso en corazón aislado u in-vitro. También mencionare los modelos farmacológicos, quirúrgicos y genéticos cardiovascularmente más representativos, finalmente encontrará webgrafías donde podrá hallar información comercial y libre útil para que junto con el presente documento el bioterista que quiera caracterizar electrocardiográficamente su colonia o al investigador experimental que utilicen la rata como especie y los datos que contiene el ecg como variable o para toma del ritmo cardíaco como del signo vital de este animal.

Palabras clave

arritmia, corazón, experimental, Rattus Norvegicus, registro.

Introducción

Gracias al desarrollo de la electrocardiografía postulada por Einthoven para la observación del campo magnético del corazón el cual tuvo inicialmente acogida en la medicina para la detección de las arritmias cardíacas que dieron las primeras investigaciones en este campo, pero esto no quedo inmóvil, paralelo esto ya estaban desarrollándose y extendiéndose por América y Europa los primeros animales de

laboratorio el cual sirvió de propulsión a este campo estudio. Con el fin de contribuir aún más a la investigación y el aprendizaje cardiovascular, he decidido realizar esta monografía de donde se pone de manifiesto la información necesaria sobre el sistema eléctrico del corazón de la rata, iniciando por una revisión de la historia, estado del arte, conceptos generales del corazón de la rata como su anatomía, fisiología, histología y cambios asociados a su crecimiento. además, abordaremos técnicas e interpretaciones de registros haciendo énfasis en las no invasivas, Comprendido lo anterior, en el siguiente tema a tratar serán las arritmias cuyo sentido se busca establecer la relación entre lo observado en la representación gráfica (ecg) y su posible causa que lo conlleva; también a tener en cuenta los distintos biomodelos, para que el lector pueda avanzar al respecto adicionalmente se le proporcionara sitios web donde podrá acceder a bases de datos relacionados con el área de investigación en animales de laboratorio todo esto con el fin de crear un documento que sirva de apoyo bibliográfico, cabe destacar que la monografía de electrocardiografía en modelos de investigación en ratas de laboratorio es un trabajo de tipo investigación secundaria, donde se realiza una revisión exhaustiva de artículos y libros actualizados.

Materiales y métodos

Se hizo una revisión exhaustiva inclusiva de artículos y libros en bibliotecas electrónicas y bases de datos: Pubmed, Google scholar, Libgen, Vetbooks y Crossref y usando como términos de búsqueda las palabras Rats, ECG, Electrocardiography, Rodents, animals laboratory en ingles y español, luego se selección los relacionados con el tema a tratar.

Resultados

El uso de la rata como biomodelo en la investigación no es suficiente para hacer una completa analogía con la fisiología cardiovascular humana, y para perfeccionar estas deficiencias los investigadores se seguirán apoyando de otras especies como los caninos y primates ya sea en pruebas de seguridad de medicamentos, ambientales o toxicología.

La técnica del triángulo de Einthoven sigue siendo aun en la actualidad la más utilizada en ratas de laboratorio para trazar un electrocardiograma, no obstante, en los pequeños roedores a causa de las interferencias de señal generadas por los movimientos respiratorios y del corazón en la cavidad torácica, junto con su acelerado metabolismo, han propiciado a que se modifiquen procesos y se busquen nuevas alternativas.

La caracterización electrocardiográfica de la cepa, línea o casta es necesaria para la realización de cualquier estudio en el área cardiovascular, es decir definir claramente el grupo control como requisito del estudio.

Científicos expertos en cardiología de todo el mundo son convocados a las convenciones Lambeth con el fin de perfeccionar y reducir la discrepancia entre investigadores, lo que está permitiendo establecer lineamientos para la correcta elaboración y análisis de los estudios que se implementan en animales, entre ellos la electrocardiografía como criterio fundamental.

Los primeros estudios de la electrocardiografía en ratas se realizaron bajo anestesia, lo que conllevaba a cambios fisiológicos indeseados, alterando así los resultados esperados; esto junto con los avances tecnológicos ha encaminado a desarrollar nuevas técnicas para así obtener resultados con animales consientes, menores restricciones, mayor exactitud, monitoreo continuo y datos más verosímiles ligados al animal libre.

La manipulación genética en ratas ha ganado mayor campo en el área cardiovascular mediante la generación de biomodelos más semejantes a enfermedades humanas, reduciendo así el uso de otros tipos de modelos como el químico y el quirúrgico.

Los modernos campos de investigación como el desarrollo del corazón aislado y la ingeniería de tejidos han acogido la ecg para mejores análisis de propiedades electrofisiológicas incluyendo la velocidad de conducción intracardiaca, la amplitud de señales, la propagación de ondas y las tasas de impulso.

Las ratas tienen cambios cardiovasculares distintos al humano a medida que envejecen los cuales se deben tener en cuenta al momento de elegir la edad del grupo a estudiar.

Agradecimientos

A mi Señor creador por todo, a mi familia, a Luz Mery, a los que publican ciencia por estar hay.

Summary

Electrocardiography in Laboratory Rat Research Models: Monograph

Electrocardiography along with other measures of vital signs in laboratory animals has become a gold standard in preclinical research, with rodents, mice and rats being the main biomodels used, this monograph is to collect, update and give references to In general and as a whole, the history of the development of the use of the rat and the ecg as research agents is exhibited, showing their obstacles

to the current state of the art, the macro and microscopic morphology of the heart of this species is also exhibited, in terms of its functioning. The common basal rhythm in rats will be identified and arrhythmias will take into account those exposed by the Lambeth conventions, which are like AHA / ASA. In addition, it points out the existence of several techniques for recording the cardiac electrical potential, the best being the one that generates the least possible restriction, whether physical or pharmacological, causing physiological changes in the individual and therefore altering the results expected by the patient. researcher, who has led to a refinement of the Einthoven triangle and the search for new technological scenarios such as imaging, vectography, optical mapping or acoustic imaging for greater precision and use in isolated heart or in vitro. I will also mention the most representative pharmacological, surgical, and genetic cardiovascular models, finally you will find webgraphs where you can find commercial and free useful information so that together with this document the bioterist who wants to electrocardiographically characterize his colony or the experimental researcher who uses the rat as a species and the data contained in the ecg as a variable or to take the heart rate as a vital sign of this animal.

Keywords

arrhythmia, heart, experimental, Rattus Norvegicus, registry.

Referencias

1. Animal Research | Foundation for Biomedical Research [Internet]. [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://fbresearch.org/animal-research/>
2. Egido J, Zaragoza C, Gomez-Guerrero C, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio L, Lavin B, et al. Animal models of cardiovascular diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011.
3. Patten RD, Hall-Porter MR. Small animal models of heart failure development of novel therapies, past and present [Internet]. Vol. 2, *Circulation: Heart Failure*. *Circ Heart Fail*; 2009 [cited 2021 Jan 6]. p. 138–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808329/>
4. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. In: *American Journal of Cardiology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2001 [cited 2021 Jan 6]. p. 28–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11256847/>
5. D’Uva G, Aharonov A, Lauriola M, Kain D, Yahalom-Ronen Y, Carvalho S, et al. ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2015 May 5 [cited 2021 Jan 6];17(5):627–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25848746/>
6. Rashid ST, Salacinski HJ, Hamilton G, Seifalian AM. The use of animal models in developing the discipline of cardiovascular tissue engineering: A review. *Biomaterials.* 2004;25(9):1627–37.

7. Walker JM. MMB vol.597 Anegon I. (ed.) Rat Genomics. Methods and Protocols (Humana Press, 2009)(ISBN 1603273883)(460s). Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). 2009. 1–460 p.
8. Conn PM. Animal Models for the Study of Human Disease: Second edition. Animal Models for the Study of Human Disease: Second Edition. 2017. 1–1177 p.
9. Farraj AK, Hazari MS, Cascio WE. The utility of the small rodent electrocardiogram in toxicology. *Toxicol Sci.* 2011;121(1):11–30.
10. Treuting piper m, Dinztzis suzanne m, Montine katherine s. comparative anatomy and histology a mouse, rat, and human atlas. second. Academic Press; 2017.
11. Suckow MA, Weisbroh SH, Franklin CL. the laboratory rat. second. American College of Laboratory Animal Medicine Series; 2006.
12. Konopelski P, Ufnal M. Electrocardiography in rats: A comparison to human. *Physiol Res.* 2016;65(5):717–25.
13. Rowan WH, Campen MJ, Wichers LB, Watkinson WP. Heart rate variability in rodents: Uses and caveats in toxicological studies. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(1):28–51.
14. Curtis MJ, Macleod BA, Walker MJA. Models for the study of arrhythmias in myocardial ischaemia and infarction: the use of the rat. *J Mol Cell Cardiol.* 1987;19(4):399–419.
15. Curtis MJ, Hancox JC, Farkas A, Wainwright CL, Stables CL, Saint DA, et al. The lambeth conventions (II): Guidelines for the study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias. *Pharmacol Ther [Internet].* 2013;139(2):213–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.008>

16. Riching JW, Sleeper MM. *Electrocardiography of Laboratory Animals*, 2nd Edition. second. Academic Press; 2019. 120 p.

17. Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RWF, Janse MJ, Yellon DM, et al. The lambeth conventions: Guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1988;22(7):447–55.

18. Kmecova J, Klimas J. Heart rate correction of the QT duration in rats. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2010;641(2–3):187–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.038>

19. Watkinson WP, Campen MJ, Costa DL. Cardiac arrhythmia induction after exposure to residual oil fly ash particles in a rodent model of pulmonary hypertension. *Toxicol Sci*. 1998;41(2):209–16.

20. Adeyemi O, Roberts S, Harris J, West H, Shome S, Dewhurst M. QA interval as an indirect measure of cardiac contractility in the conscious telemeterised rat: Model optimisation and evaluation. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2009;60(2):159–66.

21. Huang CC, Liang SF, Young MS, Shaw FZ. A novel application of the S-transform in removing powerline interference from biomedical signals. *Physiol Meas*. 2009;30(1):13–27.

22. Mongue-Din H, Salmon A, Fiszman MY, Fromes Y. Non-invasive restrained ECG recording in conscious small rodents: A new tool for cardiac electrical activity investigation. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2007;454(1):165–71.

23. Kumar P, Srivastava P, Gupta A, Bajpai M. Noninvasive recording of electrocardiogram in conscious rat: A new device. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(1):116–8.

24. Aubert AE, Ramaekers D, Beckers F. Analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Assessment of method and results. *Med Biol Eng Comp.* 1999;60:197–213.
25. Pereira-Junior PP, Marocolo M, Rodrigues FP, Medei E, Nascimento JHM. Noninvasive method for electrocardiogram recording in conscious rats: Feasibility for heart rate variability analysis. *An Acad Bras Cienc.* 2010;82(2):431–7.
26. Freitas SCF, Paixão Dos Santos C, Arnold A, Stoyell-Conti FF, Dutra MRH, Veras M, et al. A method to assess heart rate variability in neonate rats: Validation in normotensive and hypertensive animals. *Brazilian J Med Biol Res.* 2020;53(8):8–13.
27. Kramer K, Kinter LB. Evaluation and applications of radiotelemetry in small laboratory animals. *Physiol Genomics.* 2003;13:197–205.
28. Sgoifo A, Stilli D, Medici D, Gallo P, Aimi B, Musso E. Electrode positioning for reliable telemetry ECG recordings during social stress in unrestrained rats. *Physiol Behav.* 1996;60(6):1397–401.
29. Tontodonati M, Fasdelli N, Dorigatti R. An improved method of electrode placement in configuration Lead II for the reliable ECG recording by telemetry in the conscious rat. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2011;63(1):1–6.
30. Entcheva E, Kostov Y, Tchernev E, Tung L. Fluorescence Imaging of Electrical Activity in Cardiac Cells Using An All-Solid-State System. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(2):333–41.
31. Sill B, Hammer PE, Cowan DB. Optical mapping of langendorff-perfused rat hearts. *J Vis Exp.* 2009;(30):3–7.

32. Fast VG, Ideker RE. Simultaneous optical mapping of transmembrane potential and intracellular calcium in myocyte cultures. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(5):547–56.
33. Matiukas A, Mitrea BG, Pertsov AM, Wuskell JP, Wei M De, Watras J, et al. New near-infrared optical probes of cardiac electrical activity. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2006;290(6).
34. Nygren A, Kondo C, Clark RB, Giles WR. Voltage-sensitive dye mapping in Langendorff-perfused rat hearts. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2003;284(3 53-3):892–902.
35. Zafalon N, Bassani JWM, Bassani RA. Determination of the vectorelectrogram in isolated rat atria: application to the study of arrhythmias. *Physiol Meas.* 2009;30(11):1281–91.
36. Mandal R, Babaria N, Cao J, Liu Z. Adaptive and Wireless Recordings of Electrophysiological Signals During Concurrent Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019;66(6):1649–57.
37. Brisinda D, Caristo ME, Fenici R. Contactless magnetocardiographic mapping in anesthetized Wistar rats: Evidence of age-related changes of cardiac electrical activity. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2006;291(1):368–78.
38. Berthon B, Behaghel A, Mateo P, Dansette PM, Favre H, Ialy-Radio N, et al. Mapping Biological Current Densities with Ultrafast Acoustoelectric Imaging: Application to the Beating Rat Heart. *IEEE Trans Med Imaging.* 2019;38(8):1852–7.

39. Sasaki T, Nishimura Y, Ikegaya Y. Simultaneous recordings of central and peripheral bioelectrical signals in a freely moving rodent. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(5):711–5.

40. Okada S, Igata H, Sakaguchi T, Sasaki T, Ikegaya Y. A new device for the simultaneous recording of cerebral, cardiac, and muscular electrical activity in freely moving rodents. *J Pharmacol Sci [Internet].* 2016;132(1):105–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphs.2016.06.001>

41. Shikano Y, Sasaki T, Ikegaya Y. Simultaneous recordings of cortical local field potentials, electrocardiogram, electromyogram, and breathing rhythm from a freely moving rat. *J Vis Exp.* 2018;2018(134):1–4.

42. Miki K, Kosho A, Hayashida Y. Method for continuous measurements of renal sympathetic nerve activity and cardiovascular function during exercise in rats. *Exp Physiol.* 2002;87(1):33–9.

43. Lin HT, Shiou YL, Jhuang WJ, Lee HC. Simultaneous electrocardiography recording and invasive blood pressure measurement in rats. *J Vis Exp.* 2019;2019(143):1–8.

44. Selby RW, Jonchhe A, Kaplan C, Lopes CM, Ghoraani B. Development of data acquisition components for simultaneous recording of 3D epicardial and surface ECG signals in the langendorff perfusion apparatus. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS.* 2016;2016-Octob:2733–6.

45. Noble DJ, MacDowell CJ, McKinnon ML, Neblett TI, Goolsby WN, Hochman S. Use of electric field sensors for recording respiration, heart rate, and stereotyped motor

behaviors in the rodent home cage. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2017;277:88–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.12.007>

46. Regan CP, Cresswell HK, Zhang R, Lynch JJ. Novel method to assess cardiac electrophysiology in the rat: Characterization of standard ion channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(1):68–75.

47. Choisy SCM, Arberry LA, Hancox JC, James AF. Increased susceptibility to atrial tachyarrhythmia in spontaneously hypertensive rat hearts. *Hypertension*. 2007;49(3):498–505.

48. Khan SR. *Animal Models for the Study of Human Disease* [Internet]. *Animal Models for the Study of Human Disease*. 2013. 483–498 p. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012415894800021X>

49. Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szelag A, Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff-Still viable in the new millennium. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2007;55(2):113–26.