



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**



“Efecto del *trans* resveratrol como agente cardio-protector durante el infarto agudo en ratas Wistar hembra”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN FARMACIA

P R E S E N T A:
ROMERO MONTER ELIZABETH

ASESORA: M. en C. DIANA RAMÍREZ HERNÁNDEZ
COASESORA: DRA. JAZMÍN FLORES MONROY



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN
SUPERIORES CUAUTILÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTILAN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y examen profesional.**

Efecto del resveratrol como agente cardio-protector durante el infarto agudo en ratas Wistar hembra

Que presenta la pasante: **Elizabeth Romero Monter**

Con número de cuenta: **416006597** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Q. Karla Paola Hernández Pérez</u>	
VOCAL	<u>E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez</u>	
SECRETARIO	<u>M. en C. Diana Ramírez Hernández</u>	
1er. SUPLENTE	<u>L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez</u>	
2do. SUPLENTE	<u>L.F. Anuar Gómez-Tagle González</u>	

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cgs*



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis y examen profesional.


Efecto del resveratrol como agente cardio-protector durante el infarto agudo en ratas Wistar hembra

Que presenta la pasante: Elizabeth Romero Monter
Con número de cuenta: 416006597 para obtener el título de: Licenciada en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Q. Karla Paola Hernández Pérez</u>	_____
VOCAL	<u>E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez</u>	
SECRETARIO	<u>M. en C. Diana Ramirez Hernández</u>	_____
1er. SUPLENTE	<u>L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>L.F. Anuar Gómez-Tagle González</u>	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cgp*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis y examen profesional.

Efecto del resveratrol como agente cardio-protector durante el infarto agudo en ratas Wistar hembra

Que presenta la pasante: Elizabeth Romero Monter
Con número de cuenta: 416006597 para obtener el título de: Licenciada en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Q. Karla Paola Hernández Pérez</u>	_____
VOCAL	<u>E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez</u>	_____
SECRETARIO	<u>M. en C. Diana Ramírez Hernández</u>	
1er. SUPLENTE	<u>L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>L.F. Anuar Gómez-Tagle González</u>	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cgp*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y examen profesional.**

Efecto del resveratrol como agente cardio-protector durante el infarto agudo en ratas Wistar hembra

Que presenta la pasante: **Elizabeth Romero Monter**

Con número de cuenta: **416006597** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	_____
VOCAL	E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez	_____
SECRETARIO	M. en C. Diana Ramírez Hernández	_____
1er. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	<i>Trejo Rodríguez Miguel A.</i>
2do. SUPLENTE	L.F. Anuar Gómez-Tagle González	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cgs*



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y examen profesional.**

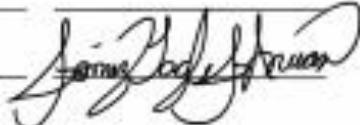
Efecto del resveratrol como agente cardio-protector durante el infarto agudo en ratas Wistar hembra

Que presenta la pasante: **Elizabeth Romero Monter**
 Con número de cuenta: **416006597** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	_____
VOCAL	E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez	_____
SECRETARIO	M. en C. Diana Ramírez Hernández	_____
1er. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	_____
2do. SUPLENTE	L.F. Anuar Gómez-Tagle González	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse al día y hora del Examen Profesional.

MCVB/cgr*

Dedicatorias

A todas aquellas personas que no creyeron en mí, pues quienes si lo hicieron seguramente están leyendo mi trabajo del cuál en algún momento estando en la Facultad o en casa les platicué *a grosso modo* de que trataba.

A mis seres más queridos, mis padres María de los Ángeles y Genaro, mis hermanos Yessica, Ricardo y David y por supuesto a mis sobrinos Ángel, Rudo y Richelle, pues espero un día ser un modelo, que les inspire a mejorar y superarse cada día de su vida.

A mi Team Tochito y Mesita Farma, Quillito, Fer Valero, Iván, Davo, Carlo, Ali, Xim, Liz y Noé, con ustedes a lo largo de nuestro paso por las aulas y laboratorios de la FESC, además de nuestra famosa “Zona Farma” pasamos momentos divertidos llenos de risas, tristeza, enojo y mucha frustración salimos adelante, aunque no al mismo tiempo como nos hubiera gustado, creamos lazos que a la distancia como Fer Montero, me llevaron a ir lento porque voy lejos en todos y cada uno de mis deseos, sueños, anhelos, aspiraciones que florecieron; te darás cuenta que si estás aquí, es porque en tus manos se encuentra uno de tantos hecho realidad, pues Atrope me dijo “ten cuidado con lo que deseas porque se te puede cumplir” y tenía tanta razón, pues el único lugar dónde el éxito viene antes que el trabajo es en el diccionario.

Por supuesto, también a quién hizo posible explotar mi curiosidad, mi pregunta de aquella tarde, Dra. Luisa Martínez Aguilar.

A todos ustedes mis estimados y estimadas dedico el trabajo con que culmina una etapa importante de mi vida, la académica, para adentrarme en la profesional.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa” Mahatma Gandhi (1869-1948).

Agradecimientos

A Dios, la vida misma y con ello a mi preciada familia lo único que acierto a decir es “*Gracias*”, por acompañarme en todos y cada uno de mis anhelos, objetivos y locuras de esta cosa llamada trayectoria académica de las cuales fueron cómplices mamá y papá, Yess, Ricardo, David y mis sobrinos. Les doy las gracias por confiar en mi sin decirlo, por tener fe en mi persona, por forjarme y nunca dejarme a pesar de las adversidades que se presentaron. A ustedes mis pilares del saber, les agradezco de todo corazón su compañía, pero sobre todo su amor demostrado en apoyo incondicional y dejarme la herencia más envidiable que puedo poseer, una profesión de basto conocimiento.

Para los miembros de mi Team de toda la vida, Quillito, Fer Valero, Iván, Carlo, Davo, Ali, Xim, Liz y Noé, por todas aquellas charlas de aliento y motivación en esta etapa de la vida no habría sido agradable después de tantos momentos vividos a su lado, por tan gratos y preciados recuerdos que llevaré en mis memorias, gracias por su lealtad y tender una mano franca, por tanto apoyo mutuo, enseñanzas y confianza dada a mi persona, Fer Montero y Atrope, gracias por esas palabras de motivación, sin ellas en los momentos más oscuros de esta etapa final, me habrían llevado a tocar fondo, por mostrarme que un deporte conjunta disciplina y dedicación al trabajo profesional. *¡Siempre fieles, siempre Farma!*

Especialmente, agradezco a la Dra. Luisa Martínez Aguilar, por la confianza dada a quién por casualidad quiso saber si se podía experimentar en su laboratorio un tema no tan conocido, de no ser por su visto bueno y la excelente elección de asesoras, Dianita y Dra. Jaz, quienes de igual manera confiaron en mí, dispusieron de todo lo necesario para llevar a cabo el trabajo experimental en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio y sobre todo por la energía puesta en cada una de las respuestas a las dudas, sin ello, el presente trabajo al igual que mi pasión por el conocimiento y su florecimiento no habría sido posible.

A todos y cada uno de ustedes, *¡Gracias!*

“El éxito se basa en una cualidad espiritual: el poder de inspirar a otros”. Vincent Lombardi (1913-1970)

Índice

Índice de figuras.....	5
Abreviaturas.....	7
1.1-Introducción.....	11
2.1.-Climaterio y menopausia.....	12
2.1.1.-Definición.....	12
2.1.2.-Implicaciones bioquímicas en la menopausia.....	13
3.1.- Síntesis de estrógenos.....	14
3.1.1.-Función de las hormonas del eje Hipotalámico-Hipofisario-Ovárico.....	14
3.1.2.- Ciclo ovárico/uterino.....	16
3.1.2.1.- Fases del ciclo ovárico.....	16
3.1.2.2.-Fases del ciclo uterino.....	18
3.1.3.-Estrógenos.....	20
3.1.3.1.-Definición y clasificación.....	20
3.1.3.2.-Biosíntesis.....	21
3.1.3.3.-Efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular.....	23
3.1.4.-Progesterona.....	25
3.1.4.1.-Generalidades.....	25
3.1.5.- Alteraciones hormonales en la menopausia.....	26
4.1-Enfermedades cardiovasculares en la menopausia.....	28
4.1.1.-Causas y epidemiología.....	28
5.1-Contracción del músculo liso vascular.....	30

5.1.1.-Generalidades.....	30
5.1.1.1.-Mecanismo contráctil.....	31
5.2.-Infarto Agudo de Miocardio.....	33
5.2.1.-Clasificación.....	33
5.2.1.1.-Definición.....	33
5.2.1.2.-Fisiopatología del Infarto Agudo de Miocardio.....	34
5.2.1.3.-Destinos de los cardiomiocitos.....	34
5.2.2.-Hipertrofia ventricular izquierda.....	36
5.2.2.1.-Remodelación ventricular.....	38
5.3.-Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	38
5.3.1.-Generalidades.....	38
5.4.-Tratamiento farmacológico del Infarto Agudo de Miocardio.....	42
5.4.1.-Clasificación.....	42
5.4.2.-Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.....	42
5.4.2.1.-Características.....	42
5.4.2.2.-Clasificación de los IECA.....	43
5.4.2.2.1.-Mecanismo de acción de los IECA.....	44
6.1.-Fitofármacos.....	45
6.1.1.-Definición.....	45
6.1.2.-Clasificación.....	46
6.1.3.-Fitoestrógenos y su clasificación.....	46
6.2.-Polifenoles.....	51
6.2.1.-Definición.....	51

6.2.2.-Biosíntesis.....	51
6.2.3.-Beneficios a nivel cardiovascular de los polifenoles.....	57
6.3.-Resveratrol.....	57
6.3.1.-Definición.....	57
6.3.2.-Biosíntesis.....	60
6.3.3.-Mecanismo del resveratrol.....	63
6.3.3.1.-Genómico.....	63
6.3.3.2.-No genómico.....	64
6.3.4.-Usos.....	65
7.1.- Justificación.....	66
8.1.- Hipótesis.....	66
9.1.- Objetivo general.....	66
9.1.1.- Objetivos particulares.....	66
10.1.- Material y métodos.....	67
11.1.- Resultados.....	69
12.1.- Discusión de resultados.....	72
13.1.- Conclusión.....	76
14.1.- Perspectiva.....	76
15.1.- Bibliografía.....	77

Índice de figuras

Figura 1.- Sistemas de retroalimentación que actúan sobre el eje HHO.....	15
Figura 2.- El ciclo ovárico caracterizado por cambios en los niveles de LH y FSH.....	17
Figura 3.- El ciclo uterino; menstruación, fases proliferativa y secretora.....	18
Figura 4.- Esquema de las variaciones de los niveles hormonales en la fase lútea y folicular.....	19
Figura 5.- Estructuras químicas de las isoformas de los estrógenos.....	21
Figura 6.- Síntesis de estrógenos en ovario.....	22
Figura 7.- Vía de señalización de la vasodilatación del MLV mediada por E ₂	24
Figura 8.- Apreciación cualitativa de la transición de las hormonas involucradas en la menopausia.....	28
Figura 9.- Vía de señalización de la vasoconstricción del MLV.....	32
Figura 10.- Vías de señalización comunes de necrosis, apoptosis, autofagia e inflamación durante un IAM.....	35
Figura 11.- Papel de la Ang II y su receptor específico (AT ₁) en la génesis de la hipertrofia VI.....	37
Figura 12.- Vía de señalización de la vasoconstricción del MLV inducida por Ang II....	40
Figura 13.- Clasificación de los IECA en función del ligando que se une a Zn ²⁺	44
Figura 14.- La relación entre varios grupos de fitoestrógenos y los miembros de cada grupo.....	47
Figura 15.- Las similitudes estructurales (resaltados) de los fitoestrógenos con el estradiol.....	49
Figura 16.- Metabolismo primario y secundario.....	50

Figura 17.- Núcleo estructural de los principales polifenoles.....	53
Figura 18.- Esquema de la ruta biosintética de los polifenoles en las plantas.....	54
Figura 19.- Clasificación de polifenoles no flavonoides.....	55
Figura 20.- Clasificación de polifenoles flavonoides.....	56
Figura 21.- Estructura química de las dos formas isoméricas del resveratrol.....	58
Figura 22.- Ruta de fenilalanina a <i>p</i> -cumaril-CoA.....	61
Figura 23.- Ruta de <i>p</i> -cumaril-CoA hasta resveratrol.....	62
Figura 24.- Vía de señalización de la vasodilatación del MLV inducida por estrógenos (E2) y resveratrol (RES), en células endoteliales.....	63
Figura 25.- Vía de señalización de la vasodilatación del MLV inducida por <i>trans</i> -resveratrol en receptores estrogénicos.....	64
Figura 26.- Comparación entre las curvas concentración-respuesta contráctil a Ang II en anillos de aorta correspondiente a los grupos SHAM e IM, en ratas Wistar hembra con OVX. B) Comparación entre las curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos de aorta correspondiente a los grupos SHAM, IM e IM+Lisinopril, en ratas Wistar hembra con OVX. C) Comparación entre curvas concentración-respuesta contráctil a Ang II en anillos de aorta de los grupos SHAM, IM e IM+Resveratrol, en ratas Wistar hembra con OVX.....	70
Figura 27.- Comparación entre las curvas concentración-respuesta a angiotensina II de todos los grupos de estudio.....	71

Abreviaturas

-MLV	Músculo Liso Vascular.
-CM	Cardiomiocitos.
-IAM	Infarto Agudo de Miocardio.
-IM	Infarto Miocárdico.
-ECG	Electrocardiograma.
-ICP	Intervención Coronaria Percutánea.
-CABG	Injerto de Derivación de Arteria Coronaria.
-STEMI	Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST.
-IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina.
-ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina.
-OMS	Organización Mundial de la Salud.
-E ₂	Estradiol.
-CCLM	Cinasa de Cadena Ligera de Miosina.
-ATP	Adenosin Trifosfato.
-IP ₃	Inositol Trifosfato.
-PKC	Fosfocinasa C.
-AMPc	Adenosin Monofosfato cíclico.
-AMP	Adenosin Monofosfato.
-ICAM-1	Moléculas de Adhesión Intercelular.
-IL-6	Interleucina 6.
-AMPK	Adenosin Monofosfato Cinasa.

-ROS	Especies Reactivas de Oxígeno.
-DAG	Diacilglicerol.
-PIP ₂	Fosfatidil Inositol Difosfato.
-Ca ²⁺	Ion Calcio.
-PLB	Fosfolambam.
-PLC	Fosfolipasa C.
-RS	Retículo Sarcoplásmico.
-CaM	Calmodulina.
-GTP	Trifosfato de Guanosina.
-GMPc	Monofosfato de Guanosina cíclico.
-PKG	Fosfocinasa G.
-LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad.
-DHEA	Dehidroepiandrosterona.
-Ang II	Angiotensina II.
-Ang I	Angiotensina I.
-Ang III	Angiotensina III.
-ECV	Enfermedad Cardiovascular.
-ACV	Accidente Cerebrovascular.
-Na ⁺	Ion Sodio.
-H ⁺	Protón.
-NO	Óxido Nítrico.
-eNOs	Sintasa de Óxido Nítrico Endotelial.
-HHO	Hipotálamo-Hipofisario-Ovárico.

-SOD	Superóxido Dismutasa.
-SIRT ₁	Sirtuina 1.
-RPR	Receptor de Prorenina.
-ECA ₂	Enzima Convertidora de Angiotensina 2.
-AT ₂	Receptor de Angiotensina 2.
-AT ₁	Receptor de Angiotensina 1.
-TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral alfa.
-FCF	Factor de Crecimiento Fibroblástico.
-Zn ²⁺	Ion zinc.
-RES	Resveratrol.
-ARN	Ácido Ribonucleico.
-CoA	Coenzima A.
-LH	Hormona Luteinizante.
-FSH	Hormona Folículo-Estimulante.
-GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropina.
-NF- $\kappa\beta$	Factor Nuclear kappa-beta.
-NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Oxidasa.
-RMas	Receptor Mas.
-KDR	Receptor del Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular.
-Akt/PKB	Proteína Cinasa B.
-COX	Ciclooxigenasa.
-VCAM	Moléculas de Adhesión Vasculares.
-E ₁	Estrona.
-E ₃	Estriol.
-PTPM	Poros de Transición de la Permeabilidad Mitocondrial.
-iNOs	Sintasa de Óxido Nítrico inducible.

-L-NAME	L-Nitroarginina Metil Éster.
-VEGF-B	Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular B.
-3 β -HSD	3 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa.
-GcH	Gonadotropina coriónica Humana.
-Ca ²⁺ -CAM	Complejo Calcio-Calmodulina.
-SERCA	ATPasa del Retículo Sarcoplásmico.
-AlCl ₃	Tricloruro de Aluminio.
-O ₃	Ozono.
-CHS	Chalcona-Sintasa.
-CO ₂	Dióxido de Carbono.
-Cav-1	Caveolina 1.
-IP ₃ k	Inositol Trifosfato cinasa.
-STS	Estilbeno-Sintasa.
-OVX	Ovariectomía.
-ER α	Receptor de Estrógenos alfa
-ER β	Receptor de Estrógenos beta
-PR α	Receptor de Progesterona alfa.
-PR β	Receptor de Progesterona beta.
-SNC	Sistema Nervioso Central.
-ET ₁	Endotelina 1.
-THR	Terapia Hormonal de Reemplazo.
-CMLV	Células Musculares Lisas Vasculares.
-CLM	Cadena Ligera de Miosina.

1.1.-Introducción.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos.

Los ataques al corazón y los accidentes cerebrovasculares (ACV) suelen ser fenómenos agudos que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro. Los ataques cardíacos y ACV son causados por una combinación de factores de riesgo, tales como el tabaquismo, una mala dieta, obesidad, inactividad física, consumo excesivo de alcohol, hipertensión arterial, diabetes y la hiperlipidemia. Otros determinantes de las ECV son la pobreza, el estrés y los factores hereditarios. (O.M.S. 2017). En las mujeres durante la menopausia las ECV son la principal causa de muerte, en comparación con otros padecimientos combinados, incluido el cáncer de mamá, aunque la población percibe que ésta es una enfermedad más frecuente y grave, sin embargo; a nivel mundial se tienen nueve veces más probabilidades de morir por una ECV que de cáncer de seno.

Tradicionalmente las ECV son consideradas como un problema de mayor incidencia en los hombres de mediana edad, pero actualmente afecta a tantas mujeres como hombres, e incluso supera las cifras después de la menopausia, esta diferencia se considera que es debida a los efectos protectores de los estrógenos producidos en los años previos a la menopausia, presumiendo que su efecto se lleva a cabo de manera positiva en la capa interna de la pared arterial, promoviendo de esta manera que los vasos sanguíneos se mantengan flexibles, dando como resultado la capacidad para relajarse y expandirse acomodando el flujo de la sangre.

Se sabe que la menopausia no es causante de ECV, sin embargo, son ciertos factores de riesgo incluyendo hábitos poco saludables que se comenzaron a temprana edad los que se incrementan durante el climaterio.

El resveratrol es el 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, es decir, un polifenol natural con estructura de estilbeno (hidrocarburos aromáticos con formas cis y trans), que ha sido un componente clave en preparados medicinales desde hace más de 2000 años, como por

ejemplo la Darakchasava, una medicina típica de la India cuyo principal ingrediente es la vid (*Vitis vinifera*). Se sabe que numerosas plantas y frutos contienen resveratrol, como cacahuetes, moras y arándanos, pero, sobre todo, está presente en la uva y en el vino. El vino es una de las bebidas más antiguas que se conocen. (Higueruela, A. L. M. 2015).

El resveratrol ha sido y está siendo objeto de estudio, entre otras cosas, por sus efectos sobre la salud cardiovascular, debido a la observación de la poca incidencia de las enfermedades cardiovasculares sobre la población consumidora de vino, aunque también presenta otros efectos sobre el organismo, lo cual lo convierte en una molécula de mucho interés y que no se recluye solamente a su papel sobre la salud cardiovascular. (Higueruela, A. L. M. 2015).

2.1.-Climaterio y menopausia.

2.1.1.-Definición.

La palabra “climaterio” proviene del griego *climater*, que significa peldaños o escalones, lo que hace referencia a un periodo de transición desde la etapa reproductiva hasta la no reproductiva y se manifiesta un año antes aproximadamente, cuando inician cambios hormonales y síntomas. También se puede definir como síndrome climatérico al conjunto de signos y síntomas que aparecen en la perimenopausia. Por otro lado, la OMS define a la menopausia natural o fisiológica como el “cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas”. Se presenta en mujeres entre los 45 y 55 años; en México se ha visto que en promedio aparece a los 48 años. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

La edad en la menopausia refleja las complejas interacciones de la salud y los factores socioeconómicos que incluyen, por ejemplo, el origen étnico, la dieta, la educación, el uso de anticonceptivos orales, el peso, el empleo, la exposición a productos químicos disruptores endocrinos, el consumo de alcohol, el tabaquismo y la actividad física.

Los cambios en el flujo menstrual con la edad resultan de una menor producción de estrógenos y progesterona; en algunos casos, hay altas proporciones de estrógeno a progesterona, lo que supone un riesgo de cáncer de útero.

La disminución en los niveles de la hormona inhibina, se refleja en concentraciones de E₂ normales o ligeramente bajas, estos primeros cambios hormonales acortan la fase folicular y por tanto los ciclos menstruales son de menor duración.

El E₂ es el estrógeno predominante en las mujeres en edad reproductiva, mientras que en la menopausia el dominante es la E₁ debido a deficiencia celular, provocando una maduración folicular irregular. La transición a la menopausia atraviesa por varias fases desde la ovárica normal, hasta una etapa de fase folicular prolongada sin actividad lútea o insuficiente y finalmente la menopausia con bajos niveles estrogénicos.

El riesgo de padecer una ECV aumenta para todos a medida que se envejece, pero para las mujeres los síntomas pueden volverse más evidentes después del inicio de la menopausia. Conforme se incrementa la disminución de los niveles de estrógenos (en promedio a partir de los 40 años de edad en adelante), se pierde el efecto cardio protector del E₂ generando cambios que conllevan a un mayor riesgo de padecer ECV en años posteriores.

2.1.2.-Implicaciones bioquímicas en la menopausia.

Algunos de los cambios bioquímicos en la menopausia se atribuyen al agotamiento de estrógenos y progesterona. Ambos esteroides actúan a través de receptores citoplasmáticos y nucleares alfa y beta (ER- α y ER- β ; PR- α y PR- β), ahora se sabe que a veces se antagonizan entre sí. Existen isoformas de cada receptor que tienen diferentes patrones de expresión tisular y función que afecta la expresión génica en tejido normal y tumoral, por lo tanto, en el tratamiento de ligandos. ER- α se expresa principalmente en tejidos reproductivos, mama, riñón, hueso, tejido adiposo blanco e hígado. ER- β está presente en ovario, sistema nervioso central (SNC), pulmón, colon, riñón y sistema inmunitario. PR- α y PR- β tienen una estructura prácticamente idéntica, excepto que PR β tiene 164 aminoácidos adicionales en el extremo N terminal. PR- α y PR- β se expresan igualmente en tejidos humanos. (Honour, J. 2018).

Ahora se cree que la visión clásica de los esteroides como factores de transcripción diméricos que se unen a un elemento de respuesta hormonal está demasiado simplificada. La fosforilación, SUMOilación de los receptores, así como la interacción de

proteínas correguladoras, particularmente con PR, afecta la respuesta transcripcional. Los estrógenos son importantes en el mantenimiento de la homeostasis de los lípidos y la glucosa, regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético mediante acciones en el SNC. Éstos también actúan para promover la síntesis de proteínas que mantienen la homeostasis de la energía periférica. Por otro lado, la progesterona conduce a la transcripción génica de proteínas que regulan las funciones del útero, ovario, glándula mamaria y cerebro. (Honour, J. 2018).

3.1.-Síntesis de estrógenos.

3.1.1.-Función de las hormonas del eje Hipotálamos-Hipofisario-Ovárico (HHO).

Los órganos reproductores femeninos (ovarios, tubo uterino, útero) sufren cambios dependientes de hormonas a lo largo de la vida de la mujer, los ovarios son los encargados de la ovogénesis y síntesis de hormonas. Las células germinales primordiales, que son aproximadamente 5 millones, tienen un origen extra gonadal que durante la embriogénesis migran a la gónada, donde se forman los folículos ováricos que estarán en diferentes estadios de maduración. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

Todo este proceso inicia en el órgano maestro: el hipotálamo, que en la adolescencia enviará la señal a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para que la porción anterior de la hipófisis comience a liberar al torrente sanguíneo hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), para que lleguen al órgano blanco, los ovarios. Durante los años reproductivos, las gonadotropinas hipofisarias están bajo control de retroalimentación negativa por esteroides e inhibinas. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

La FSH se une a las células de la granulosa para estimular el crecimiento del folículo, permitir la conversión de andrógenos (de las células de la teca) en estrógenos y estimular la secreción de inhibina. Por su parte LH actúa sobre las células de la teca para estimular la producción y secreción de andrógenos. (Fitzgerald, G. 2020).

El ciclo menstrual es controlado por sistemas de retroalimentación donde los niveles moderados de estrógenos ejercen retroalimentación negativa sobre el eje HHO, por otro lado, los altos niveles de esta hormona (en ausencia de progesterona) retroalimentan

positivamente el eje HHO, sin embargo, en presencia de progesterona ejercen retroalimentación negativa sobre este. (Fitzgerald, G. 2020).

La inhibina como se muestra en la Figura 1, inhibe selectivamente la FSH en la hipófisis anterior, se les denomina mensajeros gonadales ya que ejercen control de retroalimentación fisiológica sobre la liberación de dicha hormona. Además, son glicoproteínas producidas por las células de la granulosa y teca del ovario, las cuales son de gran importancia para el control por retroalimentación negativa de la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Hay al menos dos formas moleculares activas en circulación, inhibina A e inhibina B, que son heterodímeros formados por una subunidad α y subunidades βA (inhibina A) o βB (inhibina B). (Luisi, S. y col. 2005).

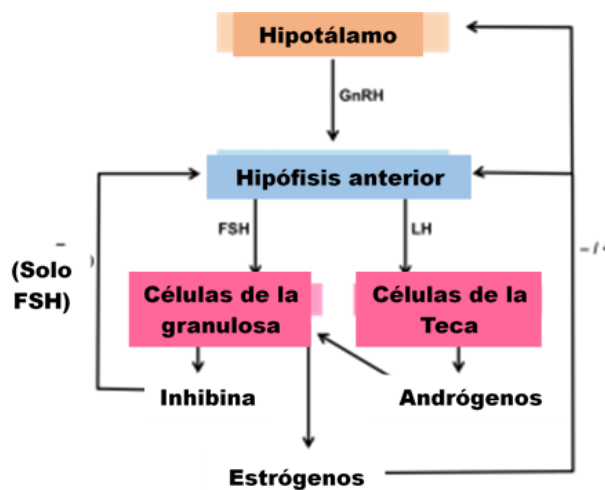


Figura 1.- Sistemas de retroalimentación que actúan sobre el eje HHO. (Fitzgerald, G. 2020).

Cada 30 días, en promedio, se desarrollan varios folículos en el ovario (folículos antrales) bajo la influencia de la FSH secretada por la hipófisis. Las concentraciones de FSH en la sangre aumentan durante 15 días y esto estimula la activación de varios folículos para producir estradiol e inhibina B. Un folículo (denominado folículo dominante) ovula en respuesta a un aumento de la LH de ciclo medio. Las concentraciones más altas de inhibina B se observan a mitad del ciclo. Las células de la granulosa son la fuente de progesterona que se produce en mayores cantidades a medida que el folículo dominante se convierte en un cuerpo lúteo. La inhibina B inhibe la producción de FSH. La ovulación separa la fase folicular temprana y la fase lútea posterior. La inhibina A también es un

producto de las células de la granulosa. El folículo dominante secreta inhibina A en la fase folicular con concentraciones más altas a mitad del ciclo. El cuerpo lúteo se hace cargo de la producción de la inhibina A. (Honour, J. 2018).

3.1.2.- Ciclo ovárico/uterino.

3.1.2.1.- Fases del ciclo ovárico.

* *Fase folicular*: La fase folicular marca el comienzo de un nuevo ciclo a medida que los folículos (ovocitos rodeados de células del estroma) comienzan a madurar y se preparan para liberar un ovocito. (Fitzgerald, G. 2020).

Al comienzo de un nuevo ciclo (menstruación) hay poca producción de hormonas ováricas y el folículo comienza a desarrollarse independientemente de las gonadotropinas o los esteroides ováricos. Debido a los bajos niveles de esteroides e inhibinas, hay poca retroalimentación negativa en el eje HHO, lo que resulta en un aumento en los niveles de FSH y LH. Estos estimulan el crecimiento del folículo y la producción de estrógenos. (Fitzgerald, G. 2020).

Solo un folículo dominante puede continuar hasta la madurez y completar cada ciclo menstrual. A medida que aumentan los niveles de estrógeno, la retroalimentación negativa reduce los niveles de FSH, y solo un folículo puede sobrevivir, los otros folículos forman cuerpos polares.

El estrógeno folicular eventualmente se vuelve lo suficientemente alto como para iniciar una retroalimentación positiva en el eje HHO, aumentando los niveles de GnRH y gonadotropinas. Sin embargo, el efecto solo se refleja en los niveles de LH como se observa en la Figura 2 (aumento de LH) debido al aumento de la inhibina folicular, que inhibe selectivamente la producción de FSH en la hipófisis anterior. Las células de la granulosa se luteinizan y expresan receptores para LH. (Fitzgerald, G. 2020).

* *Ovulación*: En respuesta al aumento de LH, el folículo se rompe y el ovocito maduro es asistido a la trompa de Falopio por Fimbria. Donde continúa siendo viable para la fertilización durante aproximadamente 24 horas.

Después de la ovulación, el folículo permanece luteinizado, secretando estrógenos y ahora también progesterona, volviendo a retroalimentación negativa en el eje HHO. Esto, junto con la inhibina (inhibe la FSH) detiene el ciclo en previsión de la fertilización.

* **Fase lútea:** El cuerpo lúteo es el tejido en el ovario que se forma en el sitio de un folículo roto después de la ovulación. Produce estrógenos, progesterona e inhibina para mantener las condiciones de fertilización e implantación.

Al final del ciclo, en ausencia de fertilización, el cuerpo lúteo retrocede espontáneamente después de 14 días como demuestra en la Figura 2. Hay una caída significativa en las hormonas, aliviando la retroalimentación negativa, restableciendo el eje HHO listo para comenzar el ciclo nuevamente.

Si ocurre la fertilización, el sincitiotrofoblasto del embrión produce gonadotropina coriónica humana (GcH), ejerciendo un efecto luteinizante, manteniendo el cuerpo lúteo. Está respaldado por GcH placentaria y produce hormonas para apoyar el embarazo. Alrededor de los 4 meses de gestación, la placenta es capaz de producir suficiente hormona esteroide para controlar el eje HHO. (Fitzgerald, G. 2020).

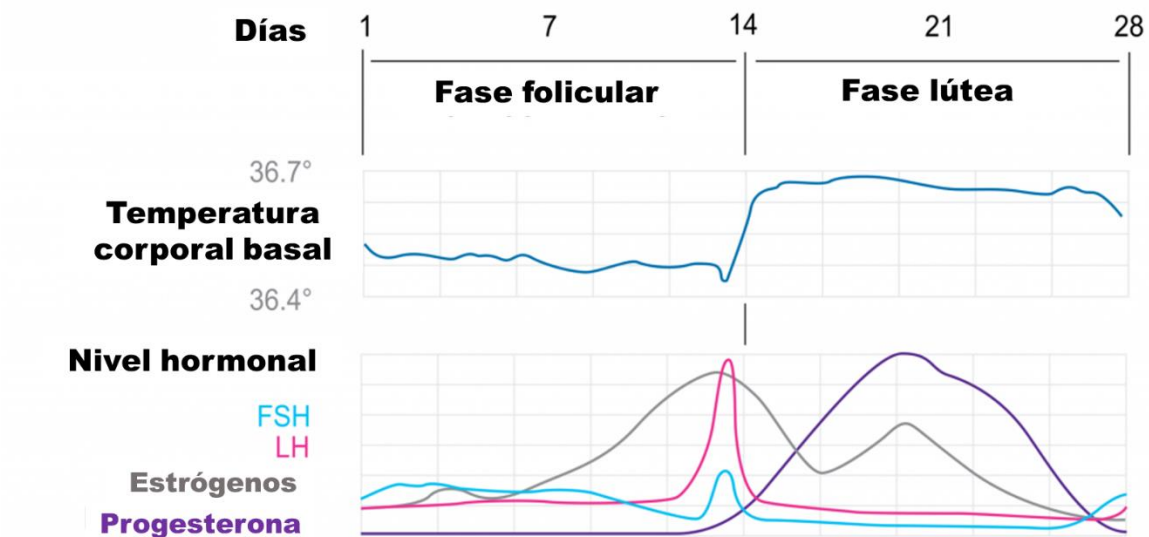


Figura 2-. El ciclo ovárico, caracterizado por cambios en los niveles de LH y FSH. (Fitzgerald, G. 2020).

3.1.2.2-Fases del ciclo uterino.

* Fase proliferativa: Después de la menstruación, la fase proliferativa se extiende junto con la fase folicular, preparando el tracto reproductivo para la fertilización y la implantación. El estrógeno inicia la formación de trompas de Falopio, el engrosamiento del endometrio, el aumento del crecimiento y la motilidad del miometrio y la producción de un moco cervical delgado y alcalino (para facilitar el transporte de espermatozoides).

* Fase secretora: La fase secretora corre junto a la fase lútea. La progesterona estimula un mayor engrosamiento del endometrio en una forma secretora glandular, engrosamiento del miometrio, reducción de la motilidad del miometrio, producción de moco ácido cervical espeso (un ambiente hostil para prevenir la polispermia), cambios en el tejido mamario y otros cambios metabólicos. (Fitzgerald, G. 2020).

* Menstruo: La menstruación marca el comienzo de un nuevo ciclo. Ocurre en ausencia de fertilización una vez que el cuerpo lúteo se ha descompuesto y el revestimiento interno del útero se desprende. El sangrado menstrual generalmente dura entre 2 y 7 días con una pérdida de sangre de 10 a 80 ml.

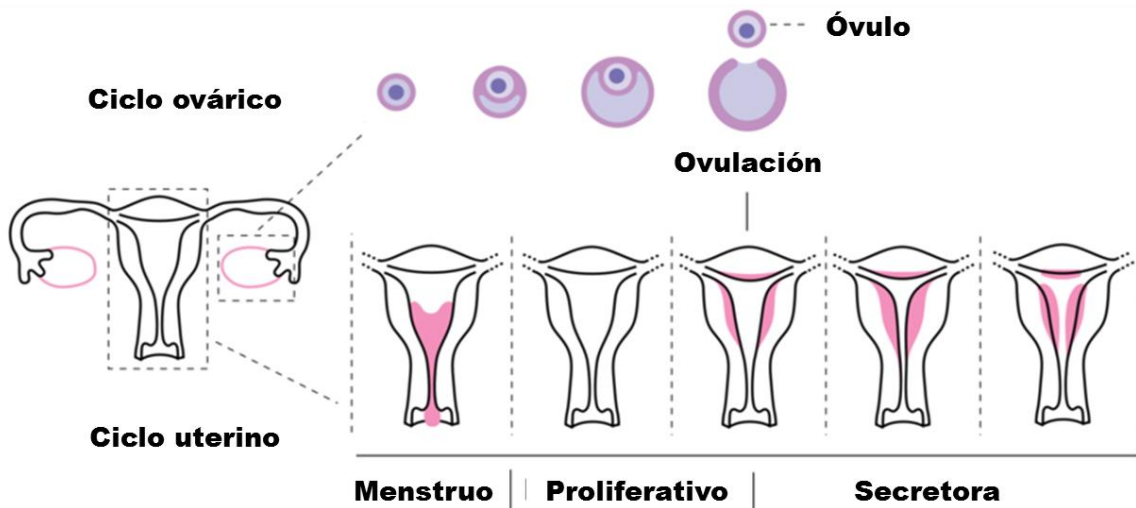


Figura 3.- El ciclo uterino; menstruación, fases proliferativa y secretora. (Fitzgerald, G. 2020).

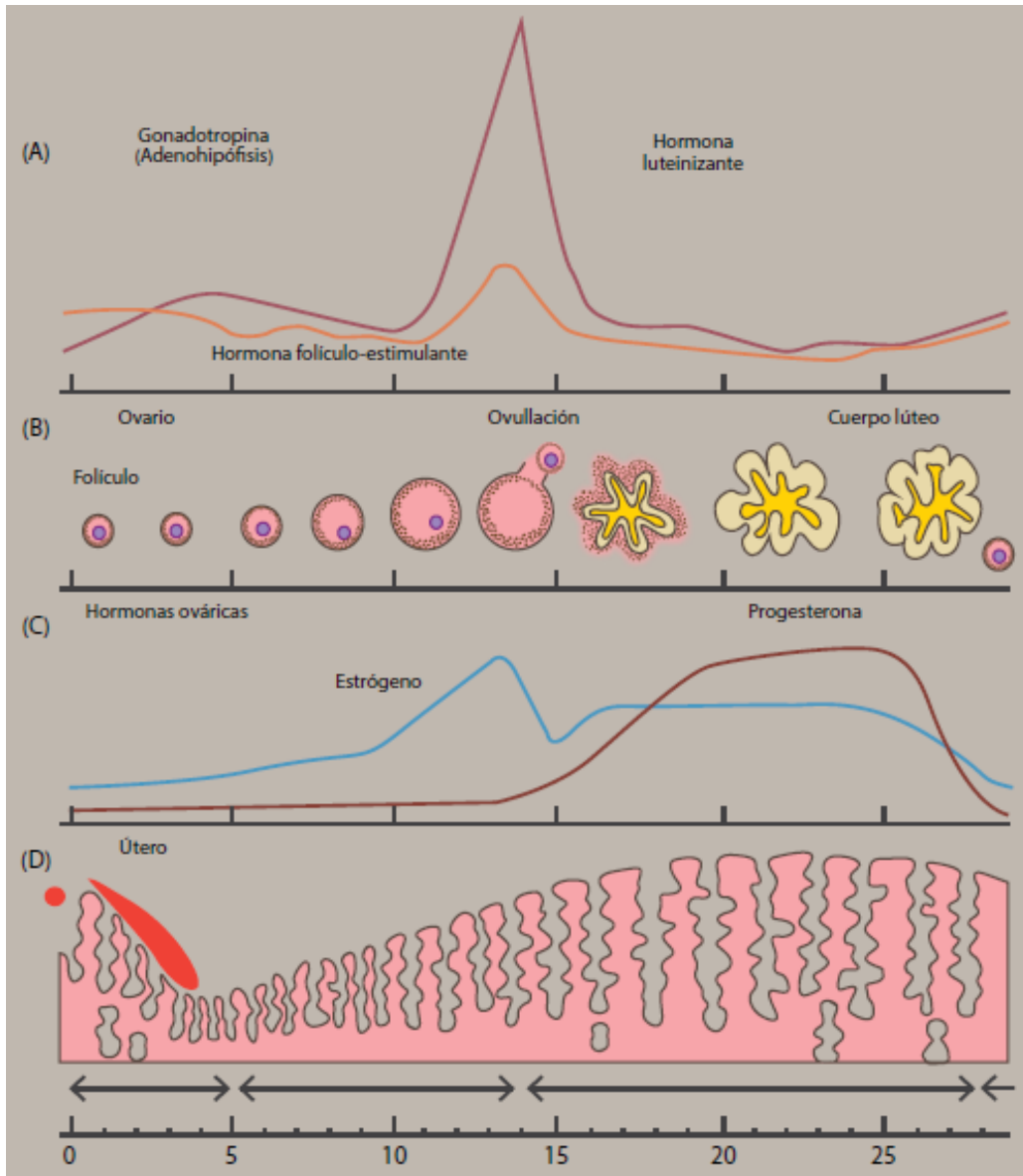


Figura 4.- Se esquematizan las variaciones de los niveles hormonales en la fase lútea y folicular. **a)** Niveles de hormona FSH y LH, producidas por la hipófisis; el pico de LH en el día 14 produce la ovulación. **b)** Se aprecia el crecimiento folicular y su involución a cuerpo lúteo. **c)** En la fase folicular, la hormona predominante son los estrógenos, y en la lútea, la progesterona. **d)** Proliferación de las glándulas endometriales. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

3.1.3.-Estrógenos.

3.1.3.1.-Definición y clasificación.

En las mujeres pre-menopáusicas, los estrógenos se producen a partir del colesterol principalmente en los ovarios, el cuerpo lúteo y la placenta, aunque pueden producirse cantidades pequeñas pero significativas en órganos que no son gónadas como el hígado, el corazón, la piel y el cerebro. Las hembras presentan tres formas principales de estrógenos fisiológicos: estrona (E_1), estradiol (E_2 o 17β estradiol) y estriol (E_3). E_2 es el producto principal de todo el proceso de biosíntesis y es el estrógeno más potente durante el período premenopáusico. E_1 es más importante después de la menopausia, cuando se sintetiza en el tejido adiposo a partir de la dehidroepiandrosterona suprarrenal. E_3 es el estrógeno menos potente y se forma a partir de E_1 a través de la 16α -hidroxilación; juega un papel más importante durante el embarazo cuando es producido en grandes cantidades por la placenta. La desactivación del estrógeno puede ocurrir a través del metabolismo, incluida la conversión de E_2 a las formas menos activas E_1 o E_3 , y la sulfatación de E_2 por la estrógeno sulfotransferasa para formar 17β -estra-1,3,5-trien-3,17-diol 3-sulfato, que ya no puede interactuar con los receptores de estrógeno. Además, en ratones hembras, la deficiencia de lipocalina 2, una nueva citoquina derivada de tejido adiposo, puede limitar la síntesis de E_2 regulando negativamente la aromatasa en el tejido adiposo. Por tanto, la proporción de estrógenos circulantes podría indicar un metabolismo dinámico: el equilibrio entre la síntesis y desactivación de estrógenos. Uno de los mecanismos más utilizados para controlar la síntesis de estrógenos en el cuerpo es la regulación de la enzima aromatasa. (Cui, J., Shen, Y., & Li, R. 2013).

La enzima aromatasa cataliza el último paso en la síntesis de E_2 . La aromatasa es un miembro de la súper familia del citocromo P450 y se expresa ampliamente en muchos tejidos. La expresión de la aromatasa específica de tejido depende de tres factores principales: empalme alternativo, promotores específicos de tejido y varios factores de transcripción. (Cui, J., Shen, Y., & Li, R. 2013).

Los estrógenos pueden modular la función vascular dirigiéndose a los receptores de estrógenos en las células endoteliales y también en las células vasculares del músculo liso. También pueden conducir a la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, ambos

vasodilatadores. Además, pueden conducir a una reducción en la producción de endotelina y angiotensina II, que son vasoconstrictores. Los estrógenos no solo pueden reducir la inflamación, sino que también pueden reducir la secreción de citocinas proaterogénicas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), mientras que pueden aumentar la prostaglandina I₂, que reduce el estrés oxidativo y también la activación plaquetaria. (Mahajan, A., Patni R. y Gupta, V. 2019).

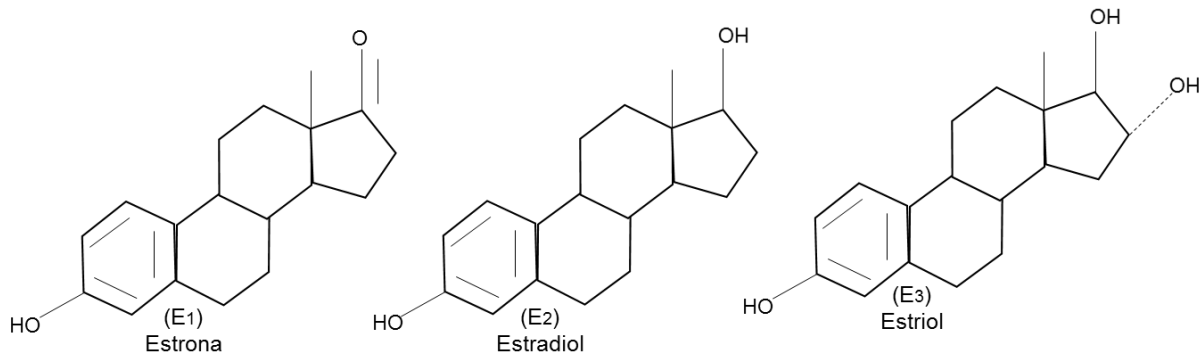


Figura 5.- Estructuras químicas de las isoformas de los estrógenos.

3.1.3.2.-Biosíntesis.

La capacidad de sintetizar estrógenos es una característica esencial de los ovarios sanos en las mujeres reproductoras. Durante el proceso de foliculogénesis, tanto las células tecales como las granulosa participan en la síntesis de estrógenos específicos de las células. Las células tecales producen andrógenos, pero no producen estrógenos, mientras que las células de granulosa no pueden producir andrógenos a partir de la progesterona, pero pueden convertirlos en E₂. Por lo tanto, en los folículos en crecimiento, el andrógeno se libera de las células tecales y se transporta a las células de la granulosa, donde la aromatasa lo metaboliza en estrógeno. Estos estrógenos derivados del ovario se liberan en la circulación general y se dirigen a los tejidos distales que responden al estrógeno, incluidos los órganos reproductores y no reproductivos. El nivel de síntesis de estrógenos depende del estado reproductivo del individuo y es más alto durante los años antes de la menopausia, luego declina durante la transición y el período posmenopáusico. Durante el ciclo menstrual, los niveles de E₂ son más altos inmediatamente antes de la ovulación (110 a 410 pg/ml) y los niveles de E₂ circulante durante la fase folicular y lútea son aproximadamente de 19 a 150 pg/ml, mientras que

en las mujeres posmenopáusicas están por debajo de 35 pg/ml. Durante la transición a la menopausia, los niveles séricos de E₂ disminuyen en un 85 a 90% y los niveles séricos de E₁ disminuyen en un 65 a 75% de los niveles medios premenopáusicos. (Cui, J., Shen, Y., & Li, R. 2013).

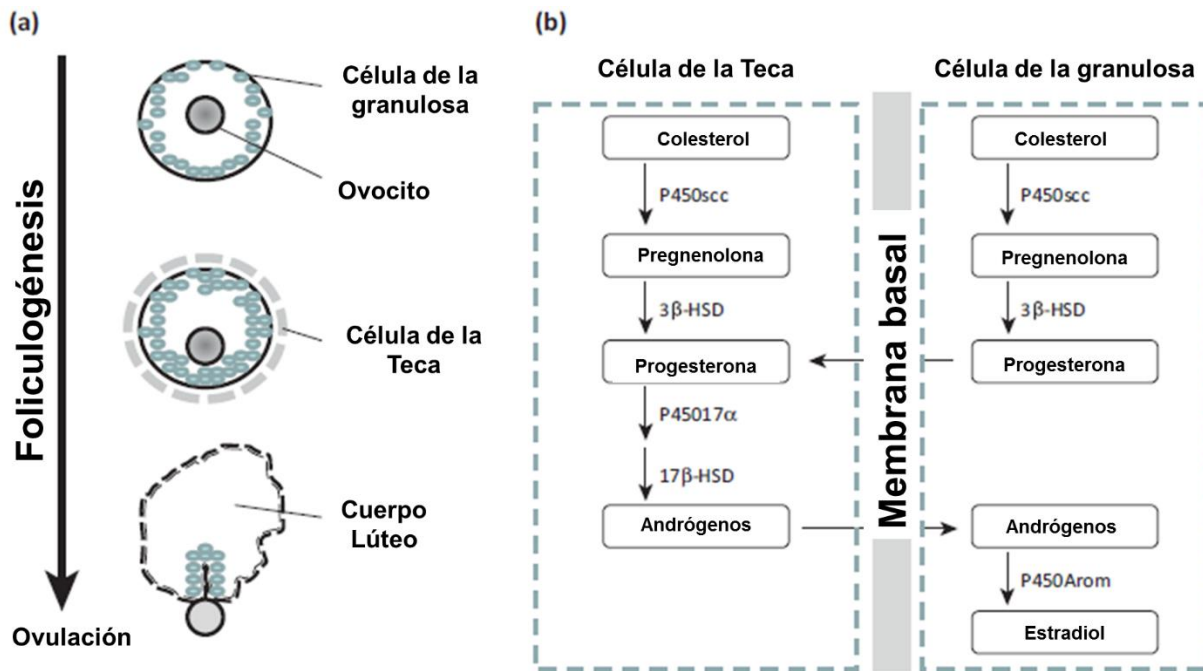


Figura 6.- Síntesis de estrógenos en ovario. (a) Foliculogénesis. Un folículo primordial consta de un ovocito y una capa de células granulosa al comienzo de la Foliculogénesis. Las células tecales forman una capa que rodea las células de la granulosa cuando se activa el folículo. Al final de la Foliculogénesis, las células tecales luteinizan para formar el cuerpo lúteo después de la ovulación. (b) Síntesis de estrógenos específicos de células en el ovario. La producción de estrógenos comienza con la síntesis β de pregnenolona a partir de colesterol, catalizada por enzimas de escisión de la cadena lateral del citocromo P450 (P450scc). La pregnenolona luego se convierte en progesterona por la 3β-hidroxiesteriode deshidrogenasa (3β-HSD) en las células tecales y de la granulosa. La progesterona se convierte en andrógenos a través del citocromo P450 17α-hidroxilasa (P45017α) y 17β-hidroxiesteriode deshidrogenasa (17β-HSD) en las células de la teca durante la fase folicular. La conversión de E₂ es catalizada por la aromatasa (P450Arom) en las células de la granulosa. (Cui, J., Shen, Y., & Li, R. 2013).

3.1.3.3.-Efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular.

Recordaremos que los estrógenos son hormonas esteroideas producidas principalmente en los ovarios, estas juegan un papel importante en la fisiopatología cardiovascular; debido a que numerosas observaciones clínicas han demostrado que las mujeres en edad fértil están protegidas contra enfermedades cardiovasculares, protección que desaparece cuando los ovarios las dejan de producir durante la menopausia o por la extirpación de éstos en mujeres premenopáusicas o en edad fértil. Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales las hormonas estrogénicas confieren protección cardiovascular en las mujeres no han sido del todo aclarados. (Franco, Y. y cols. 2003).

Existen varias propuestas que tratan de explicar el mecanismo por el cual las hormonas estrogénicas ejercen protección cardiovascular en las mujeres. Uno de los enfoques ha analizado los efectos que estas hormonas sexuales producen sobre las células endoteliales, generando la síntesis de factores derivados del endotelio como las prostaciclina, endotelina-1 (ET-1) y óxido nítrico (NO). Finalmente, se han estudiado los efectos directos de los estrógenos sobre receptores presentes en la membrana celular del músculo liso vascular. (Franco, Y. y cols. 2003).

La reactividad y el tono vascular se encuentran regulados por cambios en la actividad liberadora de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras del endotelio, así como también por la función celular del MLV.

El efecto ateroprotector de los estrógenos involucra la expresión de genes relacionados con procesos de diferenciación y crecimiento celular y la expresión de genes que sintetizan sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y el NO, por tal motivo resulta importante dilucidar los mecanismos moleculares responsables de la vasodilatación mediada por los estrógenos y la inhibición de la proliferación celular del MLV. (Franco, Y. y cols. 2003).

El NO sintetizado en el endotelio modula la relajación del MLV a través de la estimulación del guanilato ciclasa soluble. En condiciones fisiológicas la producción del NO se lleva a cabo por la estimulación de sustancias como la acetilcolina y la bradicinina que actúan

mediante vías de receptores membranales en la superficie de las células endoteliales, que están ligados a la activación de proteínas G. (Franco, Y. y cols. 2003).

Los cambios en las concentraciones fisiológicas de hormonas femeninas afectan la producción y actividad del NO. (Franco, Y. y cols. 2003).

Los estrógenos, *per se* son sustancias con actividad vascular. El E₂ incrementa la síntesis del NO, participan de manera importante en la regulación de un gran número de factores intrínsecos y extrínsecos del sistema cardiovascular. El tipo y grado de respuesta del sistema cardiovascular es muy variable y estará determinada por la concentración sanguínea que se genere de estas sustancias en la circulación cuando se trata de estrógenos endógenos o bien de su administración exógena, así como de otros agentes que alteren su actividad.

Los estrógenos ejercen efectos benéficos sobre los vasos sanguíneos, ejerciendo una vasodilatación que depende de la integridad del endotelio, a través del aumento en la producción del NO. Mujeres con ovariectomía pueden beneficiarse por la administración de estrógenos como THR restaurando la reactividad vascular semejante a la etapa premenopáusica. (Franco, Y. y cols. 2003).

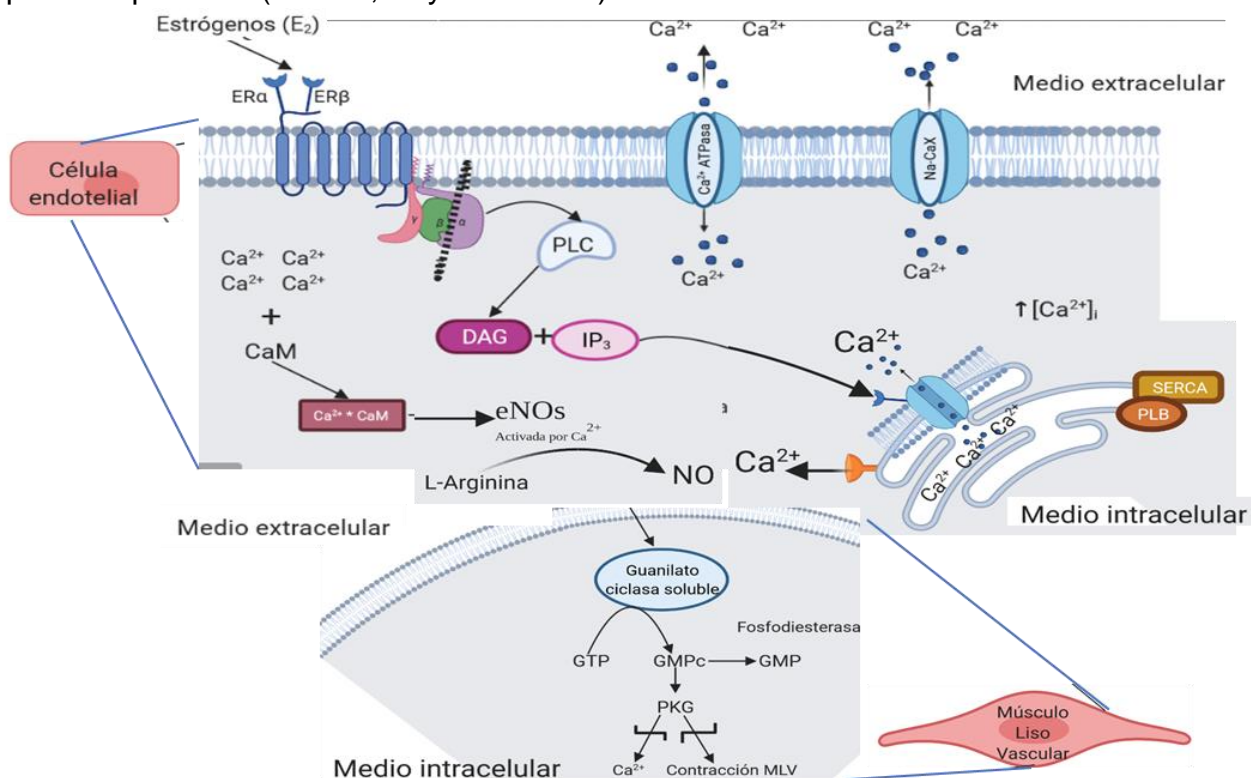


Figura 7. Vía de señalización de la vasodilatación del MLV mediada por E₂.

El E₂ se une a su receptor acoplado a proteína G en ambas subunidades (α y β) presente en el endotelio, generando que de la proteína heterotrimérica la subunidad α se desprenda y produzca PLC que a su vez da paso a los segundos mensajeros DAG, el cual estimula la apertura de los canales de Ca^{2+} y el intercambiador permitiendo la entrada de dicho ion del medio extracelular al intracelular, los cuales se encuentran embebidos en la bicapa lipídica, e IP_3 . Este último se une a su receptor presente en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS), estimulando la apertura del canal de Ca^{2+} , además de complementar la salida de los iones al medio intracelular por los receptores de rianodina ubicados en la misma periferia del RS. Lo anterior favorece el aumento de concentración intracelular de Ca^{2+} , el cual se une a la proteína ácida calmodulina (CaM) formando el complejo calcio-calmodulina (Ca^{2+} -CaM), este estimula la presencia de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOs) inducida por Ca^{2+} que en conjunto con L-Arginina producen NO, el cual difunde a través de la membrana del endotelio hacia el MLV estimulando la guanilato ciclasa soluble, incrementando la síntesis de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) a partir de trifosfato de guanosina (GTP), obteniéndose monofosfato de guanosina (GMP) con la intervención de una fosfodiesterasa y fosfocinasa G (PKG) favoreciendo la relajación del MLV ya que se inhibe la liberación de Ca^{2+} al medio intracelular que permita incrementar su concentración. (Franco, Y. y cols. 2003). (Modificado por Romero, M. E. 2021).

3.1.4.-Progesterona.

3.1.4.1.-Generalidades.

La progesterona permite la transición endometrial de la etapa proliferativa a la secretora, facilita la anidación de blastocistos y es esencial para el mantenimiento del embarazo. Estas características explican la etimología del nombre de la hormona, que proviene del latín *progestationem*. (Taraborrelli, S. 2015).

La progesterona también juega un papel importante en varios tejidos que no pertenecen al sistema reproductivo, como la glándula mamaria en preparación para la lactancia, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y los huesos.

La vía de biosíntesis de las hormonas esteroides es la misma independientemente del órgano generador de esteroides (ovario, testículo, corteza suprarrenal, cerebro y

placenta), pero el tipo y la cantidad de esteroides sintetizados y secretados depende de la expresión de enzimas específicas de cada uno de estos órganos.

La gónada femenina, a pesar de ser una glándula esteroideogénica completa, se diferencia de los demás órganos de este tipo en la disposición enzimática y luego en las hormonas secretadas; Los ovarios no contienen 21 α -hidroxilasa ni 11 α -hidroxilasa, por lo que no son capaces de producir glucocorticoides o mineralocorticoides. (Taraborrelli, S. 2015).

El colesterol es el precursor común de todas las hormonas esteroides. El colesterol transportado en el plasma como colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) interactúa con los receptores de membrana y se internaliza en vesículas y luego se fusiona con lisosomas. La pregnenolona liberada de las mitocondrias a través de la acción del citocromo P450 puede seguir dos vías metabólicas: la vía D5-hidroxi esteroide, que conduce a la síntesis de 17 α -hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediol que es la principal vía metabólica en las glándulas suprarrenales y folículo no luteinizado o la vía de los ceto-esteroides D4, que conduce a la síntesis de 17 α -hidroxiprogesterona y androstenediona característica de las células del cuerpo lúteo granulosa. (Taraborrelli, S. 2015).

Mientras que la progesterona producida a partir de las gónadas se transporta principalmente en la sangre para ejercer su función biológica, la progesterona de origen suprarrenal se convierte en gran parte en glucocorticoides y andrógenos. La progesterona circula en el torrente sanguíneo unida a la globulina transportadora de cortisol (alrededor del 10%) y a la albúmina sérica. Durante la fase lútea, durante el embarazo y durante la administración de progesterona exógena, la mayor parte de la DOC circulante surge a través de esta vía y puede constituir un efecto secundario no deseado. (Taraborrelli, S. 2015).

3.1.5.-Cambios hormonales en la menopausia.

Al inicio de la menopausia se produce una disminución de los niveles de inhibina, hormona que regula a la baja la síntesis de FSH, con niveles de estradiol normales o ligeramente bajos. Estos primeros cambios hormonales dan lugar a un acortamiento de

la fase folicular dependiente de estrógenos y, por ende, a ciclos menstruales de menor duración. Debido a la atresia de folículos ováricos desciende la producción de estrógenos, en consecuencia, los niveles séricos de FSH empiezan a aumentar como parte del mecanismo de retroalimentación negativa, ya que al encontrarse disminuida la cantidad de estrógenos en el torrente sanguíneo (principalmente estradiol), el hipotálamo libera más GnRH para que la adenohipófisis reciba la señal de liberar más FSH, sin embargo, el problema radica en que ya no hay folículos suficientes para la producción. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

En una mujer en edad reproductiva el estrógeno predominante es el 17β estradiol (E_2) y en la menopausia el predominante es la estrona, esto se debe a la deficiencia de células de la granulosa con capacidad para producir aromatasa para transformar la testosterona en estradiol y al aumento de conversión periférica (adipocitos) de la androstenediona (producida por la capa reticular de la corteza suprarrenal), para su transformación en estrona. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

El descenso de los niveles de estradiol produce una maduración folicular irregular con ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando se presentan ciclos anovulatorios no se producirá progesterona, por lo que existe un estado de hiperestrogenismo relativo que puede ocasionar hipermenorrea. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

En mujeres perimenopáusicas, un aumento en las concentraciones foliculares tempranas cíclicas de FSH es un hallazgo constante. Las concentraciones de estrógenos e inhibinas son más bajas que las observadas en años anteriores, lo que se correlaciona con el agotamiento de los folículos en los ovarios y la resistencia de los ovarios a las gonadotropinas con una reducción en la producción de estrógenos e inhibinas. La transición a la menopausia pasa por varias fases desde la actividad ovárica normal, hasta una etapa con fase folicular prolongada y sin actividad lútea. Hay una etapa con actividad folicular normal y fase lútea insuficiente, y finalmente la menopausia con bajos niveles de estrógenos y progesterona.



Figura 8.- Diagrama de flujo donde se aprecia cualitativamente la transición de las hormonas involucradas en la menopausia. (Jiménez, A. y Rincón, J. 2018).

4.1-Enfermedades cardiovasculares y la menopausia.

4.1.1.-Causas y epidemiología.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Son la principal causa de defunción en todo el mundo. En 2012, 17.5 millones de personas murieron por enfermedades cardiovasculares. Entre ellos destacan: las cardiopatías coronarias (ataques cardíacos); las enfermedades cerebrovasculares (apoplejía); el aumento de la tensión arterial (hipertensión); las vasculopatías periféricas; las cardiopatías reumáticas; las cardiopatías congénitas; y la insuficiencia cardíaca. (O.M.S. 2017).

Las enfermedades cardiovasculares afectan en mucha mayor medida a los países de ingresos bajos y medianos: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países. (O.M.S. 2021).

Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Más de tres cuartas partes de las muertes relacionadas con cardiopatías y accidentes cerebrovasculares (ACV) ocurren en países de ingresos medianos y bajos.

El riesgo de padecer una ECV aumenta por una alimentación poco saludable, la cual se caracteriza por un bajo consumo de frutas y verduras y un consumo elevado de sal, azúcares y grasas. Una alimentación poco saludable contribuye a la obesidad y el sobrepeso, los cuales a su vez son factores de riesgo para las ECV. (O.M.S. 2017).

Las personas que no hacen actividad física suficiente tienen entre un 20% y un 30% más de probabilidades de morir prematuramente que aquellas que hacen actividad física suficiente. Por tanto, la inactividad física es un factor de riesgo clave para la aparición de las ECV, cáncer y diabetes. Se estima que la exposición a productos derivados del tabaco es responsable del 10% de todas las muertes ocasionadas por ECV. (O.M.S. 2021).

Los síntomas de la ECV pueden ser diferentes entre los hombres y las mujeres la mayoría incluyen, dolor de pecho (angina de pecho), falta de aire, dolor, entumecimiento, debilidad o frío en las piernas o los brazos si se estrechan los vasos sanguíneos de las partes en el cuerpo; dolor en el cuello, la mandíbula, la garganta, abdomen superior o en la espalda. Algunos de los factores de riesgo para desarrollar enfermedades del corazón pueden incluir, edad, sexo, antecedentes familiares, el tabaquismo, la mala alimentación, la falta de actividad física, el consumo de alcohol, la hipertensión, la diabetes y la obesidad. La mayoría de las enfermedades del corazón pueden ser prevenidas o tratadas manteniendo un estilo de vida saludable. (O.M.S. 2021).

La ECV es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, la extensión del problema en las mujeres se subestima con frecuencia y en comparación con los hombres, es menos probable que las mujeres reciban intervenciones y que estén representadas en ensayos clínicos por lo tanto con frecuencia tienen un peor pronóstico.

El riesgo de ECV aumenta para todos a medida que envejecen, pero para las mujeres los síntomas pueden volverse más evidentes después del inicio de la menopausia.

La menopausia no causa enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, ciertos factores de riesgo aumentan en el momento de la menopausia aunado a una dieta alta en grasas, fumar u otros hábitos poco saludables que se comenzaron en edades tempranas.

Las ECV son la principal causa de muerte en mujeres después de la menopausia y de hecho, mueren más mujeres por enfermedad cardíaca y ACV que por otras causas combinadas, incluido el cáncer de mama. Aunque muchas mujeres perciben que uno de los principales riesgos para su salud es el cáncer de seno, a nivel mundial las mujeres tienen nueve veces más probabilidades de morir de ECV que de cáncer de seno. Las ECV se consideran tradicionalmente como un problema de los hombres de mediana edad, pero, de hecho, afecta a tantas mujeres como hombres, e incluso estas cifras pueden ser superadas durante el climaterio. Se cree que esta diferencia se debe a los efectos protectores del estrógeno que se produce en los años anteriores a la menopausia. Se presume que tiene un efecto positivo en la capa interna de la pared de la arteria, ayudando a mantener flexibles los vasos sanguíneos. Eso significa que pueden relajarse y expandirse para acomodar el flujo sanguíneo. (Currie,H. y Williams, C. 2008).

A medida que disminuyen los niveles de estrógeno, a menudo desde mediados de los 40 años de edad en adelante, se pierde el efecto protector y se producen cambios que conducen a un mayor riesgo de enfermedad cardíaca en años siguientes. A pesar de los beneficios del estrógeno, la American Heart Association recomienda no usar la terapia hormonal posmenopáusica para reducir el riesgo de enfermedad coronaria o ACV porque algunos estudios han demostrado que parece no reducir el riesgo. (Mehta, L., Beckie, T., et al. 2016).

La disminución de los estrógenos no es la única razón por la cual las mujeres enfrentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular después de llegar a la menopausia.

Las cifras de 2005 muestran que en Europa el 55% de las mujeres murieron de ECV en comparación con el 43% de los hombres. Sin embargo, la conciencia de este importante riesgo para la salud de las mujeres parece ser muy baja, una encuesta muestra que solo el 31% de los profesionales de la salud y el 38% de las mujeres sabían que las mujeres menopáusicas tienen un riesgo igual o mayor de ECV que hombres y que solo el 31% de las mujeres asocian la menopausia con la enfermedad cardíaca. Los riesgos para la salud que más preocupaban a las mujeres en la menopausia eran los síntomas físicos, la osteoporosis y el cáncer de mama. (Currie, H. y Williams, C. 2008).

5.1. Contracción del músculo liso vascular (MLV).

5.1.1. Generalidades.

Las capas de células musculares lisas conforman la pared de numerosos órganos y tubos en el organismo, incluyendo los vasos sanguíneos. Las células musculares lisas vasculares carecen del patrón estriado en bandas que se observa en el músculo cardíaco y el esquelético. Reciben inervación neural del sistema nervioso autónomo. El fenotipo contráctil del músculo liso está regulado por hormonas, capaces de actuar mediante mecanismos autocrinos o paracrinos, así como señales físicas y químicas locales. Las células musculares lisas vasculares (CMLV) pueden desarrollar contracciones tónicas y fásicas en respuesta a cambios en la carga o longitud. Independientemente del estímulo, estas células utilizan la interacción actina-miosina para desarrollar la fuerza, donde iones de calcio son responsables del inicio de la contracción. (Renna, N. y Miatello, R., 2017).

5.1.1.1. Mecanismo contráctil.

En el vaso intacto, el proceso de contracción de las CMLV está regulado principalmente por estímulos mecánicos (estiramiento) que inducen la activación de las proteínas contráctiles actina y miosina. Cambios en el potencial de membrana, provocados por el disparo de potenciales de acción o por activación de canales iónicos dependientes de estiramiento en la membrana plasmática, también pueden desencadenar la contracción. Para que ésta se produzca, la cinasa de cadena ligera de miosina (CCLM) debe fosforilar la cadena ligera de la miosina, permitiendo la interacción molecular de la miosina con la actina. La energía liberada a partir de ATP activa el ciclo de formación de puentes cruzados entre miosina y actina. De esta forma, la actividad contráctil de CMLV queda determinada principalmente por el estado de fosforilación de la cadena ligera de la miosina, un proceso altamente regulado. En algunas células este proceso se mantiene en niveles bajos, aunque variables, en ausencia de estímulos externos, siendo la responsable del tono basal del músculo liso. (Renna, N. y Miatello, R., 2017).

La contracción de CMLV es iniciada por iones de calcio (Ca^{2+}) y es mediada por el cambio en los filamentos gruesos, a diferencia de lo que ocurre en el músculo estriado (filamentos finos). La concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta en respuesta a estímulos específicos, y cuando este ion se combina con la proteína ácida calmodulina, forma un complejo que activa a la CCLM para fosforilar la cadena ligera de la miosina. La concentración citosólica de Ca^{2+} se incrementa por liberación desde el retículo sarcoplásmico, así como por entrada desde el espacio extracelular a través de canales operados por receptores. Diversos agonistas (norepinefrina, angiotensina II, endotelina, etc.) capaces de unirse a receptores acoplados a una proteína G heterotrimérica, estimulan la actividad de la fosfolipasa C. Esta enzima cataliza, la formación de dos potentes segundos mensajeros: IP_3 y DAG. La unión de IP_3 a los receptores en el retículo sarcoplásmico provoca la liberación de Ca^{2+} en el citosol. DAG, junto con Ca^{2+} , activa a PKC, que fosforila las proteínas diana específicas. Por otra parte, canales de Ca^{2+} tipo L operados por voltaje en la membrana también se abren en respuesta a la despolarización de la membrana provocada por estiramiento de la CMLV. (Renna, N. y Miatello, R., 2017).

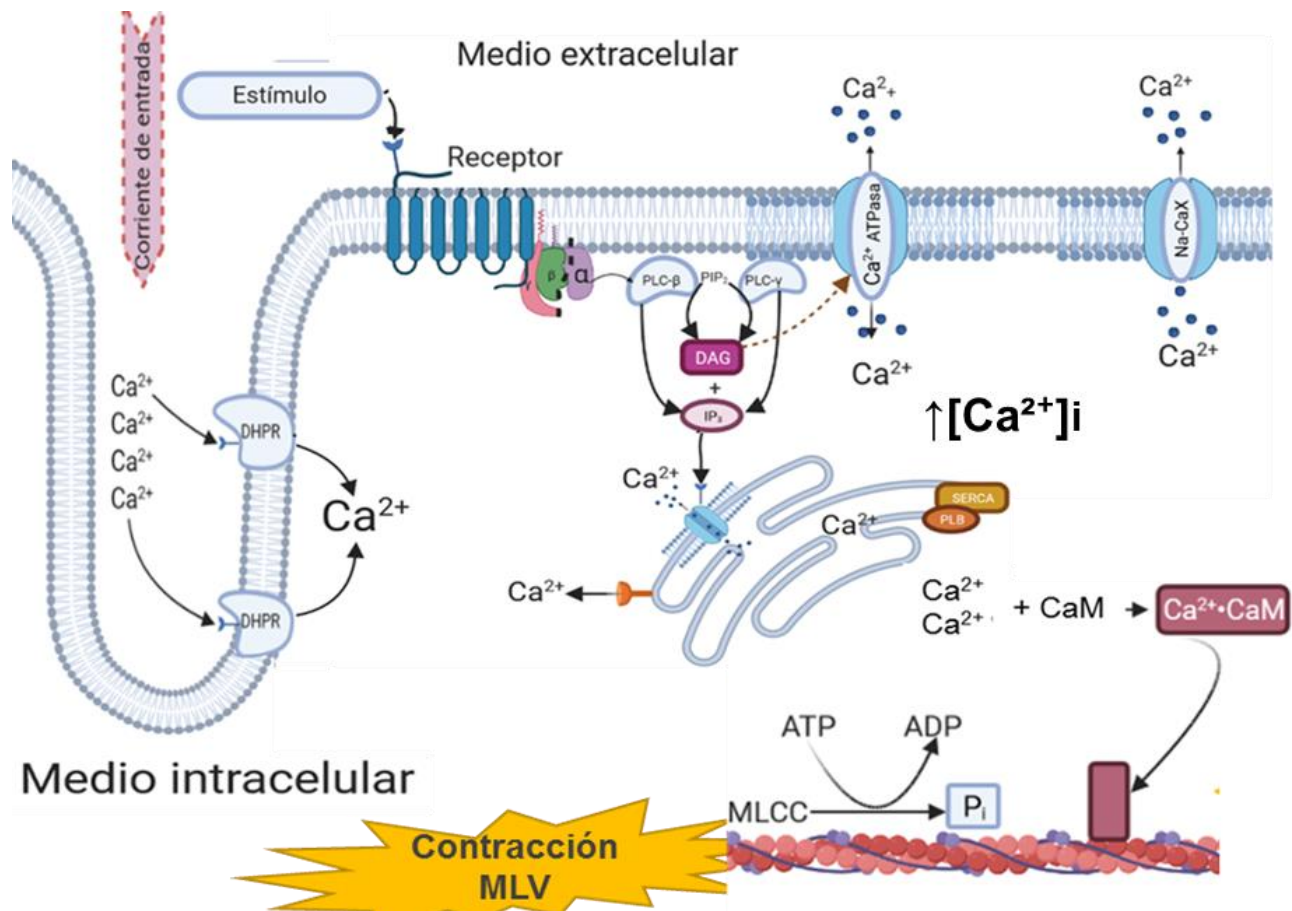


Figura 9.-Vía de señalización de la contracción del MLV.

Se inicia por un estímulo en la parte extracelular, o bien la unión del agonista con su receptor acoplado a proteína G presente en el endotelio vascular, generando que del heterotrímero presente la subunidad α se desprenda y produzca PLC que a su vez da paso a los segundos mensajeros DAG, que estimula la apertura de los canales tipo "L" de Ca^{2+} y el intercambiador permitiendo la entrada de dicho ion del medio extracelular al intracelular, los cuales se encuentran embebidos en la bicapa lipídica, e IP₃. Este último se une a su receptor presente en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS), estimulando la apertura del canal de Ca^{2+} , además de complementar la salida de los iones al medio intracelular por los receptores de rianodina ubicados en la misma periferia del RS. Lo anterior favorece el aumento de concentración intracelular de Ca^{2+} , el cual se une a la proteína ácida calmodulina (CaM) formando el complejo calcio-calmodulina (Ca^{2+} -CaM), estimulando la presencia de la CCLM, la cual en presencia de ATP fosforila la cadena ligera de miosina (CLM), provocando un cambio conformacional en el complejo

Ca²⁺-CaM, el cual le permite acoplarse a los espacios entre las unidades de actina (ordenadas por tropomiosina para dar la forma a las fibras del MLV y con ello a las sarcómeras), de esta manera generar la contracción del MLV. (Renna, N. y Miatello, R., 2017) (Modificado por Romero, M. E. 2021).

5.2. Infarto agudo de miocardio (IAM).

5.2.1. Clasificación.

El infarto agudo de miocardio es un evento de necrosis del miocardio causado por un síndrome isquémico inestable. En la práctica, el trastorno se diagnostica sobre la base de la evaluación clínica, el electrocardiograma (ECG), las pruebas bioquímicas, las imágenes invasivas y no invasivas y la evaluación patológica. El infarto agudo de miocardio se clasifica en función de la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el ECG y se clasifica además en seis tipos: infarto debido a aterotrombosis coronaria (tipo 1), infarto debido a un desajuste entre la oferta y la demanda que no es el resultado de aterotrombosis aguda (tipo 2), infarto que causa muerte súbita sin posibilidad de biomarcador o confirmación ECG (tipo 3), infarto relacionado con una intervención coronaria percutánea (ICP) (tipo 4a), infarto relacionado con trombosis de un stent coronario (tipo 4b) e infarto relacionado con injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) (tipo 5). (Anderson, J. L., & Morrow, D. A., 2017).

5.2.1.1-Definición.

En el contexto clínico, el infarto de miocardio generalmente se debe a la oclusión trombotica de un vaso coronario causada por la ruptura de una placa vulnerable. La isquemia induce profundas perturbaciones metabólicas e iónicas en el miocardio afectado y provoca una rápida depresión de la función sistólica. La isquemia miocárdica prolongada activa un "frente de onda" de muerte por cardiomiocitos que se extiende desde el subendocardio hasta el subepicardio. Las alteraciones mitocondriales están prominentemente involucradas en la apoptosis y la necrosis de los cardiomiocitos en el corazón infartado. El corazón de los mamíferos adultos tiene una capacidad regenerativa insignificante, por lo que el infarto de miocardio se cura mediante la formación de una cicatriz. La curación del infarto depende de una cascada inflamatoria, desencadenada por alarmas liberadas por las células moribundas. La eliminación de las células muertas

y los restos de la matriz mediante la infiltración de fagocitos activa las vías antiinflamatorias que conducen a la supresión de la señalización de citocinas y quimiocinas. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación del factor de crecimiento transformante β inducen la conversión de fibroblastos en miofibroblastos, promoviendo el depósito de proteínas de la matriz extracelular. La reparación del infarto se entrelaza con la remodelación geométrica de la cámara, caracterizada por dilatación, hipertrofia de segmentos viables y disfunción progresiva. (Mehta, L., et al., 2016). (Frangogiannis, N., 2015).

5.2.1.2. Fisiopatología del infarto agudo de miocardio.

El mecanismo de inicio habitual del infarto agudo de miocardio es la rotura o erosión de una placa coronaria aterosclerótica vulnerable, cargada de lípidos, que da como resultado la exposición de la sangre circulante a materiales de matriz y núcleo altamente trombogénicos en la placa. En la era actual de la potente terapia de reducción de lípidos, la proporción de casos en los que la erosión es la causa subyacente está aumentando en comparación con la proporción de casos en los que la ruptura es la causa subyacente. Un trombo que ocluye totalmente normalmente conduce a STEMI. La oclusión parcial, o la oclusión en presencia de circulación colateral, resultan en angina inestable o sin STEMI (es decir, un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST). (O'Neal et al., 2012).

5.2.1.3. Rutas de muerte de los cardiomiocitos.

Durante el infarto agudo de miocardio (IAM), la pérdida acumulada de cardiomiocitos funcionales (CM) progresa como una imbricación de necrosis, apoptosis y autofagia. La oclusión de la arteria coronaria y la hipoxia subsecuente hacen que algunos CM experimentan necrosis y la mayor parte del daño celular ocurre cerca del área de oclusión. La inflamación que sobreviene juega un papel fundamental en el proceso de reparación y ocurre en paralelo mientras los CM luchan por sobrevivir. La liberación de citocinas proapoptóticas inflamatorias combinada con la activación de la apoptosis da como resultado la muerte programada de los CM isquémicos. Al mismo tiempo, el nivel de flujo autofágico en los CM de la zona fronteriza determinará si estos CM pueden sobrevivir a condiciones celulares hipóxicas o no. La interacción de estos procesos y el

equilibrio que se produce en el área peri-infarto juega un papel fundamental en la preservación de la capacidad funcional de las CM, específicamente a través de la regulación positiva de la autofagia y la regulación negativa de la apoptosis y la inflamación. Es necesaria una comprensión detallada de estas vías de señalización en el IM agudo para desarrollar terapias novedosas que promuevan la supervivencia de la CM y disminuyan la muerte de los mismos después de un IAM. (O'Neal et al., 2012).

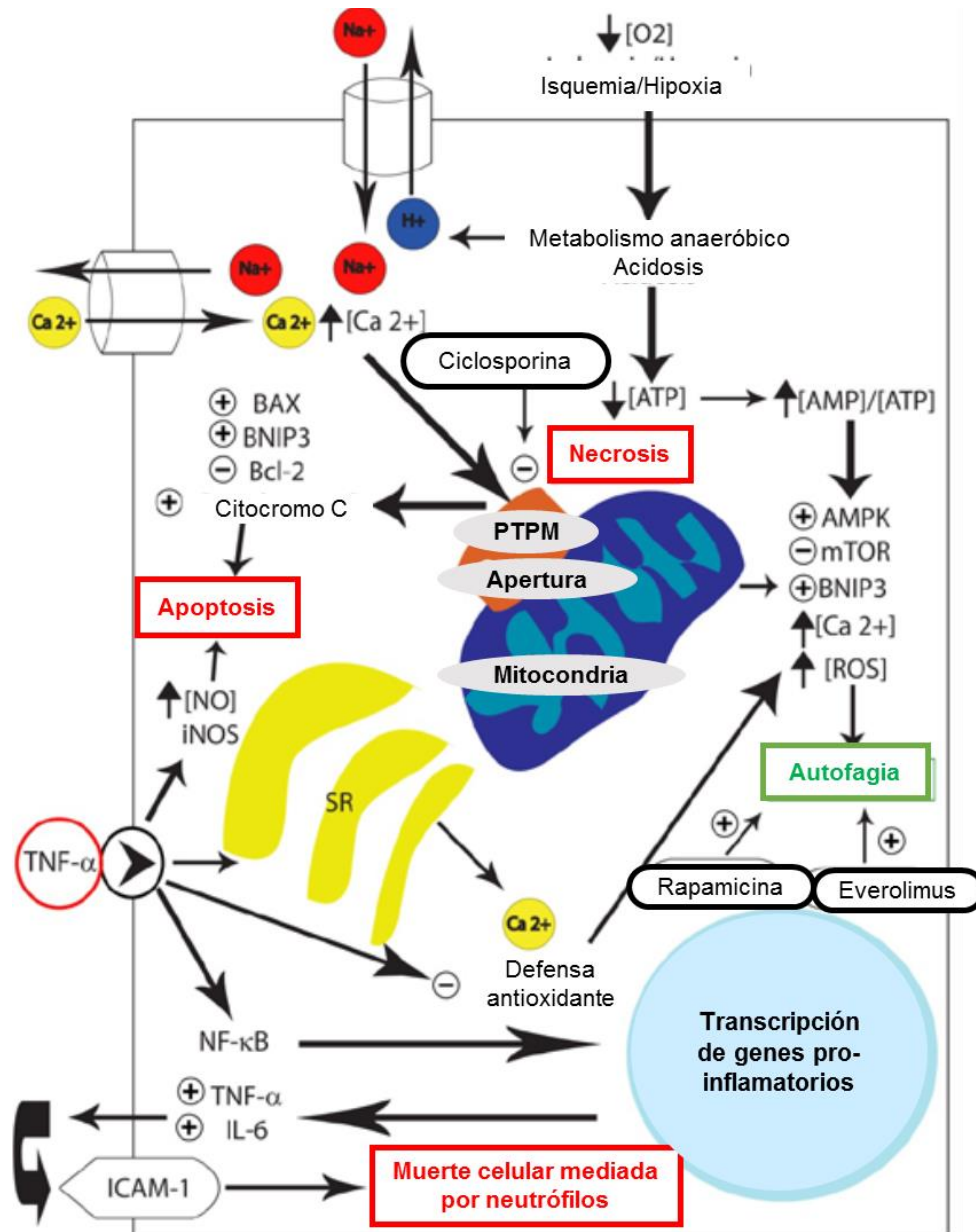


Figura 10.- Vías de señalización comunes de necrosis, apoptosis, autofagia e inflamación durante un infarto agudo de miocardio.

En condiciones isquémicas, una transición del metabolismo aeróbico al metabolismo anaeróbico induce acidosis y depleción de los niveles de ATP. El intercambiador de Na^+/H^+ elimina el exceso de H^+ de la celda y el Na^+ en la celda. El exceso de Na^+ se elimina a través del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ provocando aumentos en el Ca^{2+} intracelular y apertura del PTPM. Se ha demostrado que la ciclosporina reduce el tamaño del infarto mediante la inhibición de la apertura del PTPM. Las mitocondrias liberan mediadores proapoptóticos intrínsecos (BAX, BNIP3 y citocromo c) y disminuyen la liberación de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2) para aumentar la apoptosis y la necrosis. La activación de la apoptosis mediada por la vía extrínseca en las CM se realiza a través de la inducción de TNF- α de iNOS y niveles elevados de NO. El TNF- α disminuye las defensas antioxidantes provocando un aumento de ROS. El agotamiento de los niveles de ATP aumenta la proporción de AMP/ATP, lo que resulta en la activación de AMPK y la inhibición de mTOR para activar la autofagia. BNIP₃, el aumento de Ca^{2+} intracelular inducido por TNF- α a través de la rotura del RS, la apertura del PTPM y el aumento de los niveles de ROS también inducen autofagia. La rapamicina y el everolimus inducen la autofagia a través de la interacción con mTOR. El TNF- α induce la translocación de NF- $\kappa\beta$ y la consiguiente regulación positiva de más TNF- α e IL-6. IL-6 induce la expresión de ICAM-1 en CM y se dirige a estas células para la muerte celular mediada por neutrófilos. (O'Neal et al., 2012).

5.2.2. Hipertrofia ventricular izquierda.

Durante el IAM también se presenta una sobrecarga de presión, la cual se puede producir por estenosis de las válvulas sigmoideas o por hipertensión arterial.

La precarga es la fuerza que se extiende a lo largo de las fibras musculares relajadas, la cual se relaciona directamente con el volumen de fin de la diástole, mientras que la postcarga es la fuerza contra la cual el músculo contraído debe actuar, en el caso del ventrículo izquierdo es la presión en la aorta, a estos eventos se les denomina gasto cardíaco. (Barriga, P. 2003).

El ventrículo genera inicialmente un aumento de presión y se contrae con mayor fuerza. La eyección ventricular aumenta la presión para vaciar o contraer al ventrículo mismo. El CM ventricular se adapta generando hipertrofia. El aumento progresivo del grosor de la

pared ventricular produce fibrosis miocárdica, por lo que la rigidez de la pared ventricular se ve incrementada, además, por la hipertrofia puede haber insuficiencia de riego coronario y consecuentemente isquemia y necrosis. La hipertrofia ventricular izquierda es el resultado de una sobrecarga de presión que dicha cámara cardiaca sufre en forma constante. Ante tal estímulo, los miocitos ventriculares crecen en respuesta a una serie de eventos biomoleculares que se convierten en señales bioquímicas, permitiendo el crecimiento celular, haciendo que el fenotipo contráctil del ventrículo “normal” cambie morfológicamente mediante señales anteriores, a un fenotipo sintético producto del estrés. El estímulo hipertrófico puede dar origen a la organización de las sarcómeras del ventrículo y la activación de genes, que fisiológicamente se traduce en hipertrofia compensatoria, la respuesta celular al mismo tiempo se traduce en disfunción del miocito ventricular y en muerte celular (apoptosis).

La producción de hipertrofia ventricular la constituye la angiotensina II (Ang II), inductor de cambios en el miocito ventricular, hormona derivada de un zigmógeno precursor (angiotensinógeno); en respuesta al aumento de tensión, los miocitos ventriculares se sensibilizan. (Barriga, P. 2003).

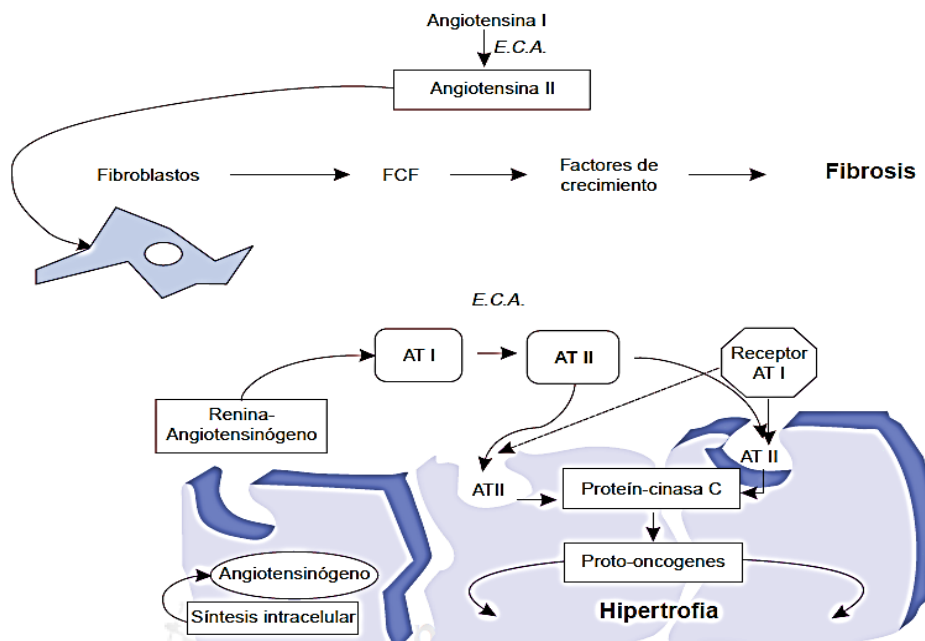


Figura 11.-Papel de la Ang II y de su receptor específico (AT₁) en la génesis de la hipertrofia ventricular izquierda. Por medio de la ECA, la Ang I se metaboliza en ATII,

potente inductor de cambios dentro del miocito ventricular hacia la hipertrofia o la fibrosis, según los sistemas de señalización específicos (FCF = Factor de crecimiento fibroblástico). (Barriga, P. 2003).

5.2.2.1. Remodelación ventricular.

Los CM aumentan de tamaño produciendo hiperplasia (están involucrados capilares y células con contenido de colágena), es incrementado el número de células.

La colágena contenida en el miocardio ventricular se incrementa durante la sobrecarga presora, causando fibrosis reactiva con elevación de la colágena intersticial, lo que hace que el músculo se torne rígido tanto en sístole como en la diástole. Todos los cambios antes mencionados en la estructura y la función del CM, hacen que, en su conjunto, el ventrículo se remodela, lo que se traduce en cambios estructurales graves en el CM, con la consecuente destrucción y reemplazo por fibras de colágeno. (Barriga, P. 2003).

5.3. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

5.3.1. Generalidades

El sistema renina-angiotensina-aldosterona se pone en marcha cuando la renina actúa sobre el angiotensinógeno. Este es una α_2 -globulina circulante en plasma y constituye el sustrato principal de la renina, que no el único. La síntesis y secreción del angiotensinógeno se produce a nivel hepático de forma continua, aunque el ARN que codifica esta proteína es también abundante en el tejido adiposo, riñón y algunas regiones del sistema nervioso central. Su circulación se ve incrementada por la acción de diversas hormonas, entre las que destacamos los glucocorticoides, estrógenos y hormonas tiroideas. La renina humana es una aspartil-proteasa que se sintetiza en forma de prohormona de gran tamaño en las células del aparato yuxtaglomerular, situado en la pared de las arteriolas aferentes del riñón. La prorrenina, que deriva de una preprorenina inicial, tiene relativamente poca actividad biológica. La prorrenina es activada a su vez por una proteasa. Dicha activación tiene lugar en los riñones o bien en la circulación. Su vida media es de 15-60 minutos. Al parecer la secreción de renina puede ser debida a tres factores: 1) Descenso de la tensión arterial sistémica por cualquier causa que es detectada por los receptores situados en las arteriolas renales

aferentes. 2) Hiponatremia detectada por las células de la mácula densa de los túbulos renales. 3) Estimulación simpática de las células del aparato yuxtaglomerular debida al ejercicio físico o reflejos cardiovasculares. (Fernández, C. y Gallego, C. 1995).

La renina plasmática convierte el angiotensinógeno en Ang I, que por sí misma no tiene actividad. En el endotelio vascular de algunos órganos (pulmón, riñón, corazón, sistema vascular, células musculares lisas) y en el plasma, la Ang I es convertida en Ang II gracias a la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Esta es una dicarbopeptidasa que contiene Zn^{2+} en su molécula (muy importante en el mecanismo de acción de los IECA) y que es producida por diferentes tejidos (sistema nervioso central, epitelio de los túbulos proximales, endotelio vascular, pulmón, epitelio pulmonar...), lo que nos da una idea de la importancia de su actividad en el mantenimiento de la presión sanguínea, la volemia y el contenido electrolítico del organismo. Además, puede hallarse como enzima ligada a membrana o circulando en distintos fluidos corporales. La Ang II es un potente agente vasoconstrictor capaz de aumentar la resistencia vascular periférica y como consecuencia aumentar la tensión arterial y la postcarga. Actúa de forma específica sobre las arteriolas, aunque tiene acción también sobre las vénulas. La contracción es más elevada en el territorio esplénico y renal que en el músculo esquelético o el cerebro. En la glándula suprarrenal, la Ang II estimula la secreción de aldosterona, que actúa a nivel renal produciendo una reabsorción de sodio y agua, con incremento de la excreción de potasio. En consecuencia, hay un aumento de la volemia, la presión arterial y la precarga. Por último, la Ang II es degradada a angiotensina III (Ang III) gracias a las angiotensinasas, para ser metabolizada posteriormente. (Fernández, C. y Gallego, C. 1995).

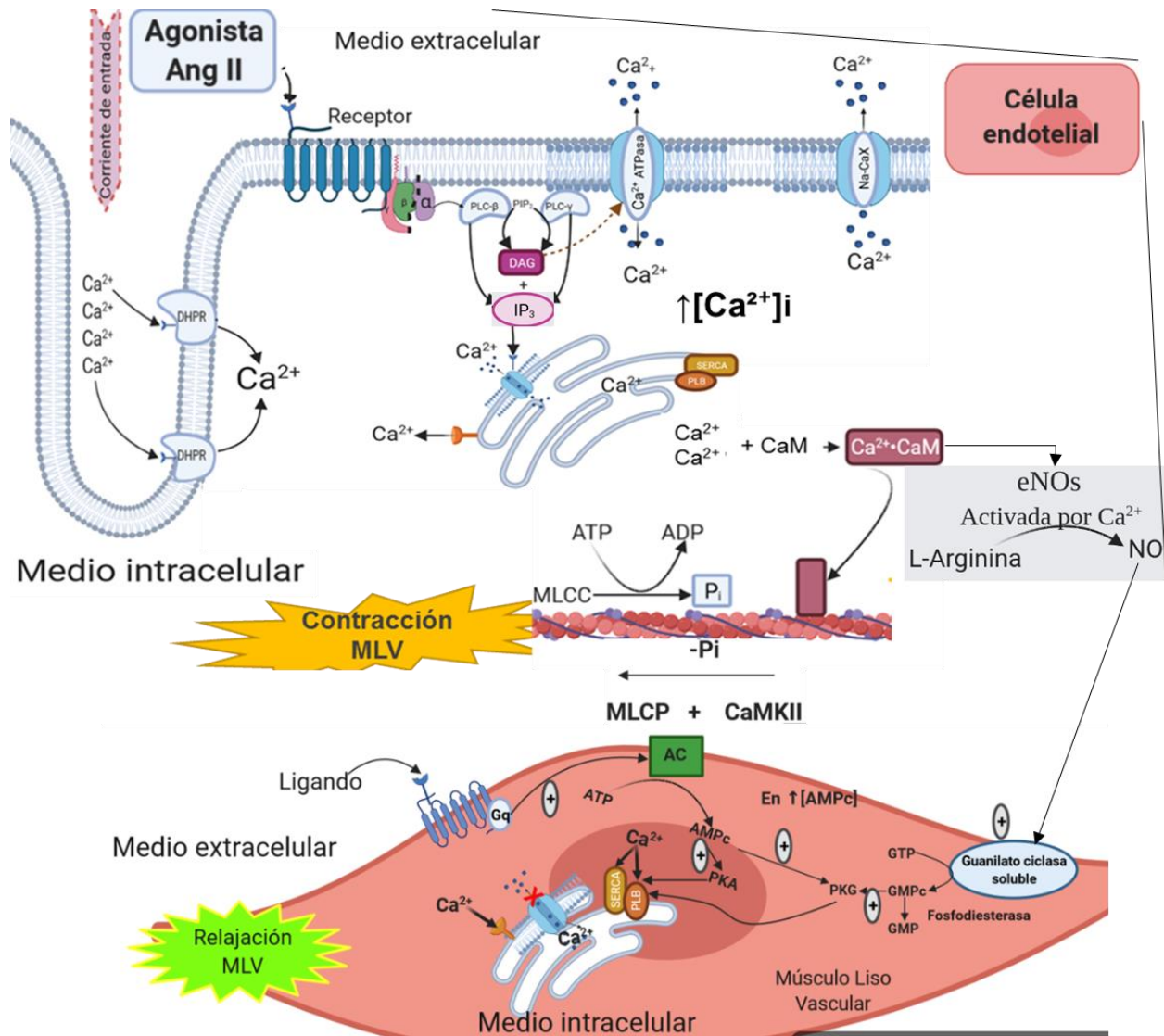


Figura 12.-Vía de señalización de la vasoconstricción del MLV inducido por Ang II.

Se da por la unión del agonista, Ang II, con su receptor específico (AT_1) acoplado a proteína G presente en el endotelio vascular, generando que del heterotrímero de dicha proteína sea la subunidad α la que se desprenda y produzca dos isoformas de fosfolipasa C (PLC), las subunidades β y γ generando fosfatidil inositol difosfato (PIP_2), que a su vez promueve la generación de los segundos mensajeros diacilglicerol (DAG), el cual estimula la apertura de los canales tipo "L" de Ca^{2+} operados por la calcio ATPasa (Ca^{2+} -ATPasa) que introduce y remueve este ion junto con el intercambiador sodio-calcio (Na-CaX) permitiendo la entrada de dicho ion del medio extracelular al intracelular, los cuales se encuentran embebidos en la bicapa lipídica, e inositol trifosfato (IP_3). Este último se

une a su receptor presente en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS), estimulando la apertura del canal de Ca^{2+} tipo "L", además de complementar la salida de los iones al medio intracelular por los receptores de rianodina, que son canales liberadores de Ca^{2+} del RS de unión ubicados en la periferia del mismo, además en el túbulo "T" de la bicapa lipídica se encuentran los receptores de dihidropiridinas (DHPR) los cuales se aberturan por la corriente de entrada de Ca^{2+} favoreciendo el incremento de la concentración intracelular del ion. Lo anterior permite a Ca^{2+} unirse a la proteína ácida calmodulina (CaM) formando el complejo calcio-calmodulina (Ca^{2+} -CaM) el cual estimula la presencia de la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCC), que en presencia de adenosina trifosfato (ATP) fosforila la cadena ligera de miosina (MLC), induciendo a un cambio conformacional en el complejo Ca^{2+} -CaM, el cual le permite acoplarse a los espacios entre los monómeros de actina (ordenadas por tropomiosina para dar la forma a las sarcómeras) y de esta manera generar la contracción del MLV. Por otro lado el complejo promueve la presencia de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOs) inducida por Ca^{2+} que en conjunto con L-Arginina producen óxido nítrico (ON), el cual difunde a través de la membrana del endotelio vascular hacia el músculo liso vascular (MLV) estimulando la guanilato ciclasa soluble, misma que incrementa la síntesis de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) a partir de trifosfato de guanosina (GTP), obteniendo monofosfato de guanosina (GMP) con la intervención de una fosfodiesterasa y proteína cinasa G (PKG) favoreciendo la relajación del MLV ya que se inhibe la liberación y entrada de Ca^{2+} al medio intracelular, además, el RS del MLV mediante la proteína SERCA y fosfolambam (PLB) acoplada a la misma, junto con los receptores de rianodina, favorecen la recaptación de Ca^{2+} del medio intracelular hacia el RS favoreciendo la relajación, por medio del aumento en la concentración intracelular de AMPc a partir de ATP estimulando proteína cinasa A (PKA) y en conjunto con PKG quienes activan a PLB y este a su vez a SERCA para la recaptura de los iones Ca^{2+} en el medio intracelular del MLV. (Fernández, C. y Gallego, C. 1995) (Modificado por Romero, M. E. 2021).

5.4. Tratamiento farmacológico del infarto agudo de miocardio.

5.4.1. Clasificación.

Un IAM es una emergencia médica, por lo que demanda atención inmediata. El objetivo principal en la fase aguda es salvar la mayor cantidad posible de miocardio y prevenir complicaciones adicionales. A medida que transcurre el tiempo, el riesgo de daño al músculo cardíaco aumenta, por lo que el tiempo perdido es proporcional al tejido cardíaco que resulta dañado. (Anderson, J. L., & Morrow, D. A. 2017).

Las líneas de actuación del tratamiento farmacológico consisten en:

*Anticoagulantes: Se utilizan para prevenir la formación de trombos o coágulos. Estos medicamentos actúan sobre las plaquetas que son las células sanguíneas que facilitan la coagulación.

*Beta bloqueadores: Su acción se basa en una reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, ya que son capaces de reducir la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la presión arterial.

*Antagonistas del calcio: Impiden la entrada de calcio en las células del miocardio. De este modo, disminuyen la tendencia de las arterias coronarias a contraerse y además reducen el trabajo del corazón y, por tanto, sus necesidades de oxígeno.

*Estatinas: Reducen la progresión de la placa de ateroma de las vías coronarias.

*Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina: Impiden la conversión de la Ang I en Ang II. Por su acción vasodilatadora arteriovenosa, reducen la precarga, la poscarga y la tensión parietal, es decir, las demandas miocárdicas de oxígeno. (Frangogiannis, N. 2015).

5.4.2. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).

5.4.2.1. Características.

Los IECA se administran habitualmente de forma precoz tras el infarto. Se emplean en la hipertensión y se recomiendan habitualmente como tratamiento de primera línea en

personas con diabetes, daño renal, para algunos supervivientes de infarto y para pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los fármacos más importantes de este grupo son captopril, enalapril, lisinopril y ramipril.

Suprimen la vasoconstricción producida por la Ang II o la estimulación simpática, incrementando el aporte coronario de oxígeno.

Los IECA se utilizan para el tratamiento temprano y a largo plazo de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Pueden desempeñar, además, una función profiláctica de los trastornos cardiovasculares y del ictus en grupos de riesgo debido a una enfermedad coronaria estable. Los IECA se deben sopesar para todos los pacientes, sobre todo aquellos con signos de disfunción ventricular izquierda. (Espinosa, E. 2009).

5.4.2.2. Clasificación de los IECA.

Desde el punto de vista de la estructura química, existen notables diferencias entre los distintos IECA. El captopril, presenta un radical sulfhidrilo en su molécula. Es precisamente este radical el que se une a la enzima y el responsable de su corta vida media. Por otra parte, el grupo sulfhidrilo ha sido relacionado con la aparición de diversos efectos indeseables, entre los que destacan la disminución de la biodisponibilidad cuando el captopril se administra conjuntamente con alimentos, alteración del gusto, rash cutáneo, leucopenia y proteinuria. Para evitar estas reacciones adversas y lograr un perfil farmacocinético más favorable, se han sintetizado nuevos compuestos en los que el grupo sulfhidrilo ha sido sustituido por un grupo fosfínico o carboxílico, de tal manera que, actualmente podemos distinguir tres grupos de IECA desde un punto de vista meramente estructural. (Fernández, C. y Gallego, C. 1995).

1. **Fármacos que contienen el grupo sulfhidrilo**
 - Alacepril*.
 - Captopril.
 - Zofenopril*.
2. **Fármacos que contienen el grupo carboxilo**
 - Benazepril.
 - Cilazapril.
 - Enalapril.
 - Lisinopril.
 - Perindopril.
 - Quinapril.
 - Ramipril.
3. **Fármacos que contienen el grupo fosfinico**
 - Fosinopril.

Figura 13.-Clasificación de los IECA en función del ligando que se une al Zn^{2+} .

5.4.2.2.1. Mecanismo de acción de los IECA.

De forma genérica podemos decir que los IECA actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona inhibiendo de forma competitiva, específica y reversible la enzima de conversión que transforma la Ang I en Ang II, el principal agente vasopresor. La inhibición se materializa mediante la unión de un grupo químico, característico en cada caso, con el átomo de Zn^{2+} de la convertasa, formándose un complejo de inhibición que posteriormente se disocia.

La inhibición de la convertasa provoca una disminución de los niveles plasmáticos de Ang II y aldosterona y, por ende, una supresión de las acciones vasculares e hidroelectrolíticas de la Ang II y la aldosterona, respectivamente. Por otra parte, la enzima de conversión es también la cininasa II, la cual degrada la bradicidina a productos inactivos. Esta favorece la liberación de prostaglandinas y tiene diversas funciones, entre las que destaca su acción vasodilatadora. La inhibición enzimática hace que queden disponibles más cininas. Por tanto, los IECA actúan a través de un doble mecanismo: reduciendo los agentes presores y aumentando los vasodilatadores.

El mecanismo de acción de estos fármacos determina la aparición de una actividad hipotensora inicial, que guarda relación con los niveles de renina y de Ang II, aunque al avanzar el tratamiento en el tiempo el efecto antihipertensivo muestra poca o ninguna correlación con los valores de la actividad de la renina plasmática previos al tratamiento. (Fernández, C. y Gallego, C. 1995).

6.1-Fitofármacos.

6.1.1.-Definición.

Los fitofármacos son medicamentos a base de plantas cuya eficacia se reduce a una o varias sustancias vegetales (principios activos). Se han utilizado para el tratamiento de enfermedades desde tiempos inmemoriales. Este conocimiento tradicional sigue siendo la base de muchos medicamentos elaborados a partir de plantas o partes de ellas.

Las plantas producen una increíble variedad de compuestos naturales. Por tanto, no es de extrañar que los seres humanos utilicen esta enorme diversidad. Las fuentes históricas muestran que el uso de plantas medicinales se remonta a la Edad del Bronce. Europa tiene una cultura de uso de plantas medicinales que comienza con Hildegard von Bingen, continúa con Friedrich Sertürner, quien fue el primero en aislar la morfina en forma pura y termina con la producción moderna de medicamentos a base de hierbas. (Pott, A. 2017).

Las plantas o partes de las mismas se utilizan para la producción de medicamentos a base de hierbas. En farmacología, los medicamentos crudos se definen, entre otras cosas, como el material natural, sin refinar, de origen vegetal, animal o microbiano utilizado para la elaboración de medicamentos. Los principios activos a base de hierbas (también llamados material vegetal, material de partida) son, por lo tanto, plantas o partes (por ejemplo, flores, semillas, frutos y tallos) de las mismas en un estado sin procesar, ya sea en estado fresco o seco, enteros o de tamaño reducido mediante trituración o picado. Suelen contener una gran cantidad de compuestos químicos con o sin efecto terapéutico. Son la base de los productos herbales acabados, es decir, los fitofármacos. Estos medicamentos se procesan en extractos de hierbas (es decir, preparaciones a base de ellas) mediante secado, extracción, etc., lo que conduce a un enriquecimiento de los compuestos bioactivos. Los fitofármacos, es decir, los medicamentos a base de hierbas, por lo tanto, constan de varios compuestos con uno o varios efectos terapéuticos. Los medicamentos a base de hierbas se venden en forma seca como gránulos, tabletas y cápsulas. Los aceites esenciales como el de flor de árnica se pueden usar para elaborar ungüentos. (Pott, A. 2017).

6.1.2.-Clasificación.

¿Qué determina si las plantas son adecuadas como alimento y como remedio para humanos y animales? Todas las plantas funcionan con un llamado metabolismo primario que produce y degrada aminoácidos, grasas, carbohidratos y nucleótidos. Por tanto, estas vías de síntesis están presentes en todas las plantas y también son bastante similares entre diferentes familias de plantas. El llamado metabolismo secundario está conectado con el primario, ya que utiliza componentes del metabolismo primario para producir una gran cantidad de compuestos especializados. Estos se clasifican en un número muy reducido de grupos según sus orígenes biosintéticos y estructuras químicas.

Los alcaloides y las aminas se forman a partir de aminoácidos. Otros metabolitos secundarios incluyen policétidos, esteroides y fenilpropanoides. Se han aislado alrededor de 80.000 estructuras químicas únicas de metabolitos secundarios de plantas superiores. Las diferentes familias de plantas producen diferentes metabolitos secundarios, que también varían considerablemente en su estructura química, lo que da como resultado una gran cantidad de estructuras estrechamente relacionadas. Las plantas producen diferentes metabolitos secundarios en diferentes fases de desarrollo. Los metabolitos secundarios son importantes para comunicarse e interactuar con otros organismos y con el medio ambiente. Los tomates son un excelente ejemplo para ilustrar el efecto de ciertos metabolitos secundarios como barreras de defensa. Los glicoalcaloides tomatina y deshidrotomatina protegen a los tomates verdes de ser consumidos por herbívoros y de la infección por hongos y líquenes. Se degradan gradualmente a medida que maduran los tomates. Estas llamadas fitoalexinas tienen un efecto antimicrobiano. (Pott, A. 2017).

6.1.3.-Fitoestrógenos y su clasificación.

Los Fitoestrógenos son sustancias químicas naturales de origen vegetal que tienen la capacidad de causar efectos estrogénicos y/o antiestrogénicos debido a sus similitudes estructurales con la hormona humana estradiol (17β -estradiol).

La mayoría de los fitoestrógenos pertenecen a un gran grupo de compuestos fenólicos sustituidos conocidos como flavonoides. Existen varios grupos de flavonoides con propiedades estrogénicas. De estos, los cumestanos y las isoflavonas poseen la mayor

actividad estrogénica. Recientemente se ha identificado una clase de flavonoides prenilados con actividades estrogénicas intermedias a las de los cumestanos y las isoflavonas. También se ha demostrado que los lignanos, una clase de fitoestrógenos no flavonoides, ejercen efectos estrogénicos. Se resume la relación entre estos tipos de fitoestrógenos y los nombres de los compuestos que se encuentran más comúnmente en los alimentos de estos cuatro grupos. (Duncan, A. M. 2007).

La similitud de los fitoestrógenos con los estrógenos a nivel molecular les proporciona la capacidad de imitar levemente y, en algunos casos, actuar como antagonistas de los estrógenos.

Las similitudes estructurales entre los miembros de los cuatro grupos principales de fitoestrógenos identificaron al estradiol.

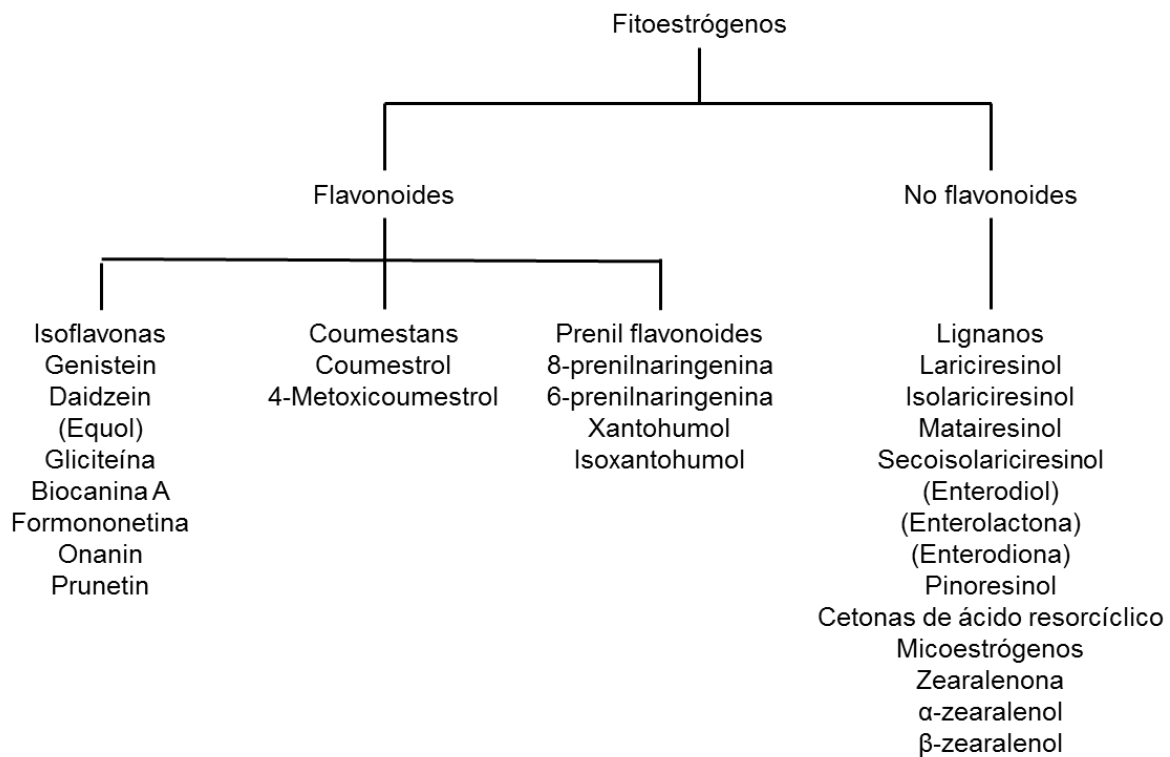


Figura 14.- La relación entre varios grupos de fitoestrógenos y los miembros de cada grupo. (Los compuestos entre paréntesis no están intrínsecamente presentes en las plantas, pero son productos estrogénicos resultantes del metabolismo de miembros de esa clase de fitoestrógenos).

En la década de los 40's se descubrió por primera vez que algunos compuestos derivados de las plantas podrían causar efectos estrogénicos en animales.

Está comenzando a acumularse evidencia de que los fitoestrógenos pueden comenzar a ofrecer protección contra una amplia gama de afecciones humanas, incluidos los cánceres de mama, intestino, próstata y otros; enfermedad cardiovascular; función cerebral, abuso de alcohol, osteoporosis y síntomas de la menopausia. No se ha establecido la base de estos efectos, pero la débil actividad estrogénica de las isoflavonas puede ser un factor que confiera estas propiedades. Se ha descubierto que la incidencia de varios cánceres, incluidos los de mama y próstata, es mucho mayor en las poblaciones occidentales en comparación con países como Japón y China. Los estudios epidemiológicos y de migrantes han sugerido que las características raciales y otros factores, como el estilo de vida, la dieta y la ingesta de grasas o fibras, pueden influir en la etiología de estas enfermedades. Una diferencia dietética notable es el consumo relativamente alto de soja y alimentos a base de soja entre las poblaciones asiáticas. La comparación de la ingesta estimada de isoflavonas en la dieta en las poblaciones occidentales y orientales (por ejemplo, japonesas y chinas) ilustra que las poblaciones orientales tienen una ingesta significativamente mayor de fitoestrógenos. Las estimaciones sugieren que el consumidor japonés medio está expuesto a aproximadamente de 25 a 100 mg de isoflavonas / día, mientras que un consumidor medio del Reino Unido ingiere aproximadamente 1 mg de isoflavonas / día. Como tal, la soja, que se sabe que es la fuente más rica de isoflavonas, ha atraído mucha atención como un factor quimioprotector potencial. (Duncan, A. M. 2007).

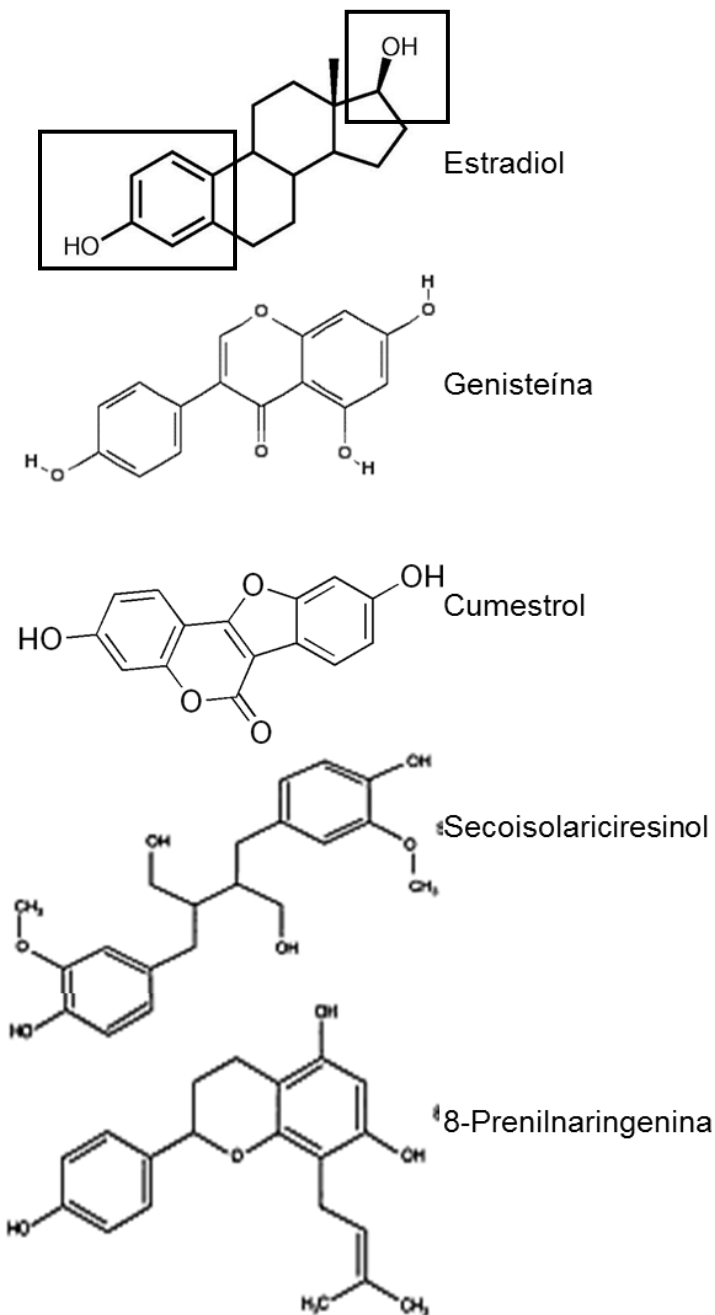


Figura 15.- Las similitudes estructurales (resaltados) de los fitoestrógenos con el estradiol. (Duncan, A. M. 2007).

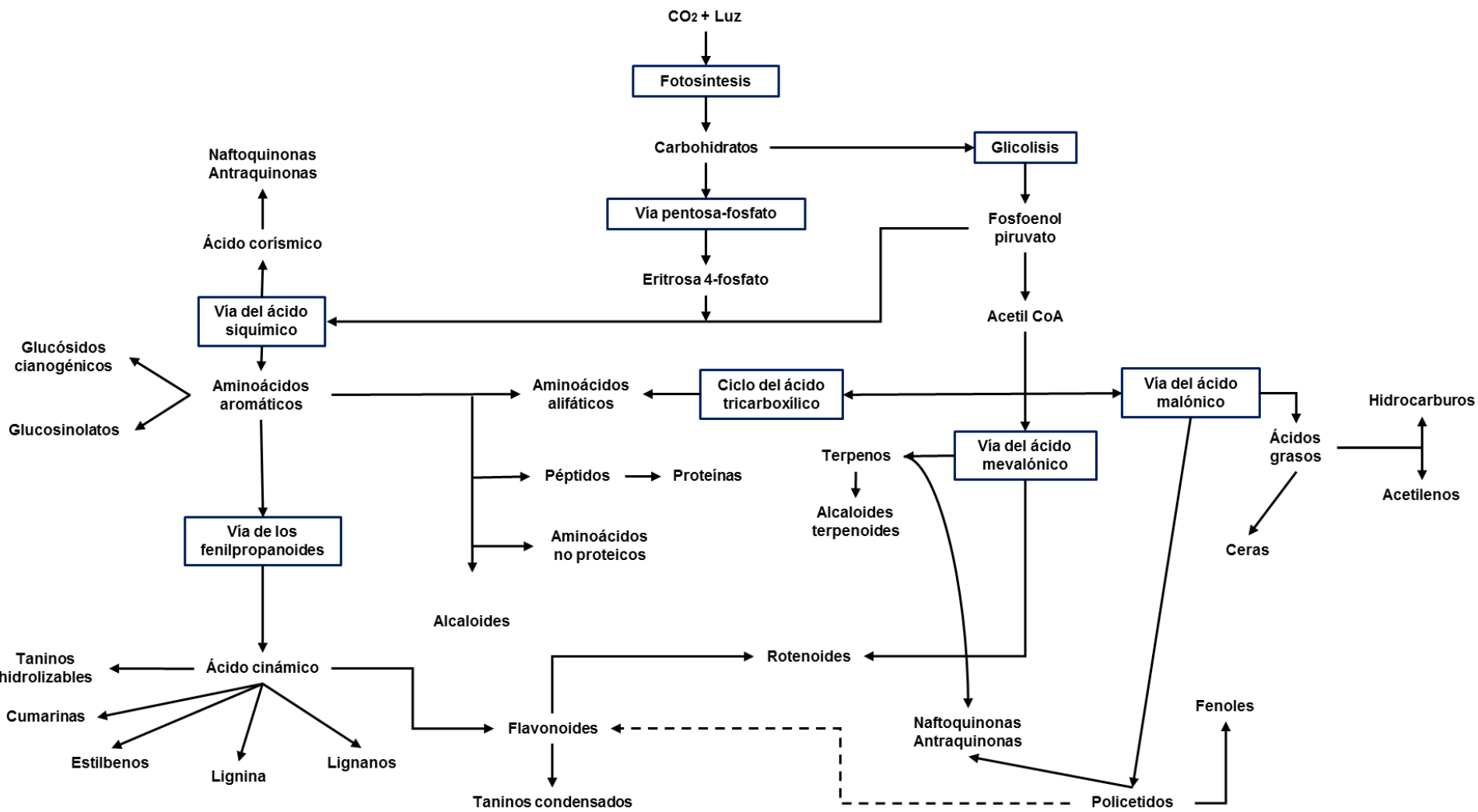


Figura 16.- Metabolismo primario y secundario.(Duncan, A. M. 2007).

6.2.-Polifenoles.

6.2.1.-Definición.

Los compuestos fenólicos son el grupo más extenso de sustancias no energéticas presentes en los alimentos de origen vegetal. En los últimos años se ha demostrado que una dieta rica en polifenoles vegetales puede mejorar la salud y disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

La capacidad de los polifenoles para modular la actividad de diferentes enzimas, y para interferir consecuentemente en mecanismos de señalización y en distintos procesos celulares, puede deberse, al menos en parte, a las características fisicoquímicas de estos compuestos, que les permiten participar en distintas reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción. Sus propiedades antioxidantes justifican muchos de sus efectos beneficiosos. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012).

En la naturaleza existe una amplia variedad de compuestos que presentan una estructura molecular caracterizada por la presencia de uno o varios anillos fenólicos.

Estos compuestos podemos denominarlos polifenoles. Se originan principalmente en las plantas, que los sintetizan en gran cantidad, como producto de su metabolismo secundario. Algunos son indispensables para las funciones fisiológicas vegetales. Otros participan en funciones de defensa ante situaciones de estrés y estímulos diversos (hídrico, luminoso, etc.). (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012).

Existen varias clases y subclases de polifenoles que se definen en función del número de anillos fenólicos que poseen y de los elementos estructurales que presentan estos anillos. Los principales grupos de polifenoles son: ácidos fenólicos (derivados del ácido hidroxibenzoico o del ácido hidroxicinámico), estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012).

6.2.2.-Biosíntesis.

La biosíntesis de los polifenoles como producto del metabolismo secundario de las plantas tiene lugar a través de dos importantes rutas primarias: la ruta del ácido siquímico y la ruta de los poliacetatos. La ruta del ácido siquímico proporciona la síntesis de los

aminoácidos aromáticos (fenilalanina o tirosina), y la síntesis de los ácidos cinámicos y sus derivados (fenoles sencillos, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos y derivados del fenilpropano). La ruta de los poliacetatos proporciona las quinonas y las xantonas.

La ruta del ácido siquímico es dependiente de la luz. Se inicia en los plastos por condensación de dos productos típicamente fotosintéticos, la eritrosa-4-fostato, procedente de la vía de las pentosas fosfato, y el fosfoenolpiruvato, originario de la glucólisis. Tras diversas modificaciones, se obtiene el ácido siquímico, del que derivan directamente algunos fenoles. La vía del ácido siquímico puede continuar con la adhesión de una segunda molécula de fosfoenolpiruvato, dando lugar a la fenilalanina, un aminoácido esencial propio del metabolismo primario de las plantas. La fenilalanina entra a formar parte del metabolismo secundario por acción de la enzima fenilalanina amonioliasa, que cataliza la eliminación de un grupo amonio, transformando la fenilalanina en ácido *trans*-cinámico. Posteriormente, el ácido *trans*-cinámico se transforma en ácido *p*-cumárico por incorporación de un grupo hidroxilo a nivel del anillo aromático. La acción de una Coenzima A (CoA), la CoA-ligasa, transforma el ácido *p*-cumárico en *p*-cumaroilCoA, que es el precursor activo de la mayoría de los fenoles de origen vegetal. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012).

La ruta de los poliacetatos comienza a partir de una molécula inicial de acetilCoA, y a través de una serie de condensaciones se originan los poliacetatos. Por reducción de los poliacetatos se forman los ácidos grasos, y por ciclación posterior se forman una gran variedad de compuestos aromáticos, como las quinonas y otros metabolitos que se generan a través de rutas mixtas. Las rutas mixtas combinan precursores tanto de la vía del ácido siquímico como de la ruta de los poliacetatos. Este es el caso de un importante grupo de moléculas biológicamente activas, denominadas genéricamente flavonoides.

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común difenilpirano (C6-C3-C6'), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano heterocíclico. Los átomos de carbono individuales de los anillos A, B y C se numeran mediante un sistema que utiliza números ordinarios para los anillos A y C, y números primos para el anillo B. De los tres anillos, el A se biosintetiza a través de la ruta de los poliacetatos, y el anillo B junto con la unidad C3 proceden de la ruta del

ácido siquímico. Todos los flavonoides son estructuras hidroxiladas en sus anillos aromáticos, y son por lo tanto estructuras polifenólicas. Los flavonoides se encuentran mayoritariamente como glucósidos, pero también pueden aparecer en forma libre (también llamados agliconas flavonoides). Además, se pueden presentar como sulfatos, dímeros o polímeros. Los glucósidos se pueden encontrar de dos formas: como O-glucósidos con los carbohidratos ligados a través de átomos de oxígeno (enlace hemiacetal), o como C-glucósidos con los carbohidratos ligados a través de enlaces carbono-carbono. De todas estas formas naturales, los O-glucósidos son los mayoritarios. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012).

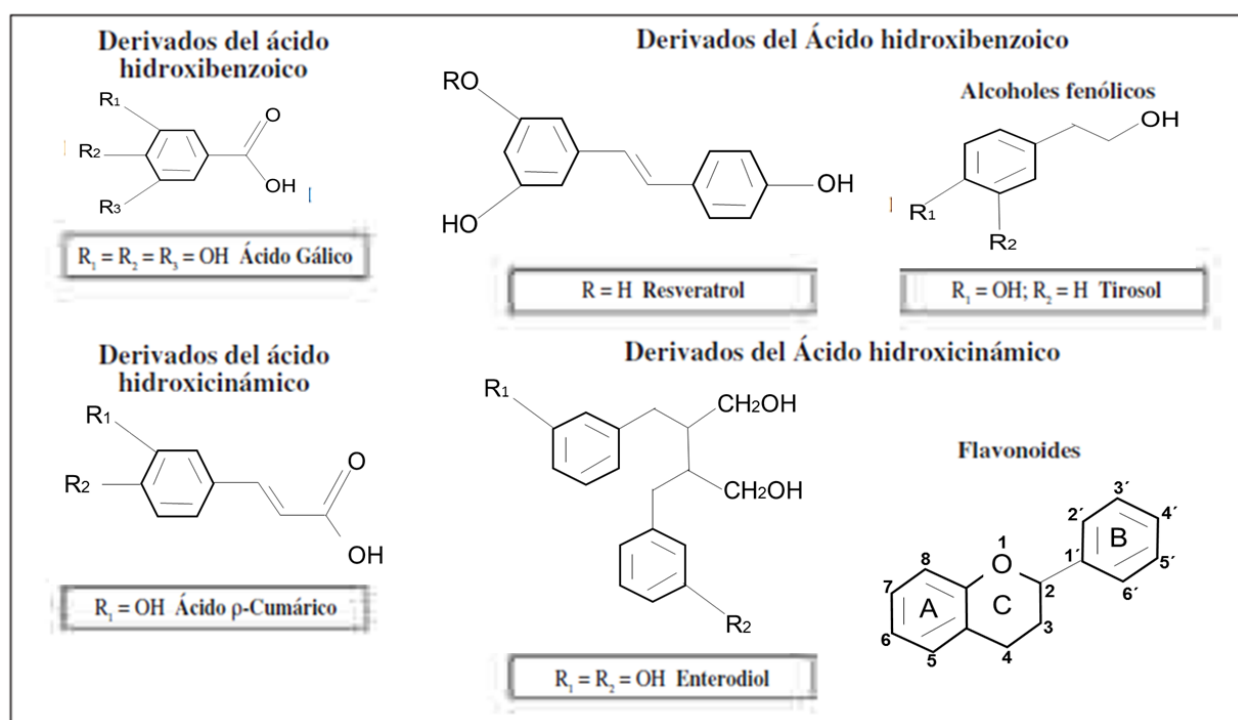


Figura 17.-Núcleo estructural de los principales grupos de polifenoles. Se señalan los sustituyentes que corresponden a la estructura concreta de algunos compuestos. Se numeran los átomos de carbono del núcleo estructural de los flavonoides. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012).

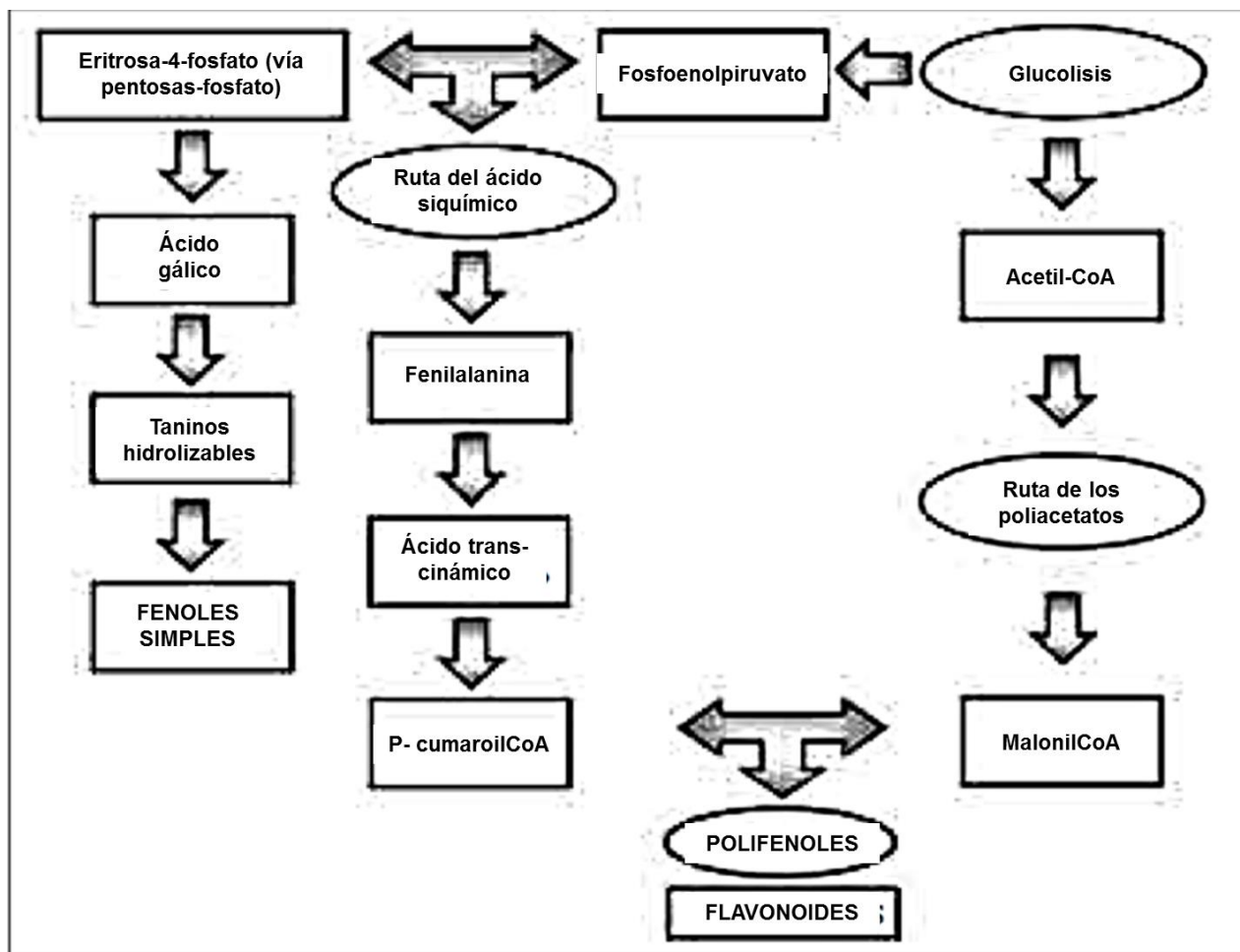


Figura 18.- Esquema de la ruta biosintética de los polifenoles en las plantas. CoA = Coenzima A. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012).

La mayoría de los polifenoles están presentes en los alimentos como ésteres, glucósidos o polímeros, formas que no se pueden absorber. En realidad, en los alimentos, prácticamente todos los flavonoides, excepto los flavanoles, presentan formas glucosiladas. El destino de los glucósidos en el estómago aún no está claro.

La mayoría de los glucósidos resisten probablemente la hidrólisis ácida del estómago y llegan intactos al intestino. Estas sustancias deben hidrolizarse por enzimas intestinales como la β -glucosidasa y la lactasa-florizina hidrolasa, o deben ser degradadas por la microflora del colon antes de poder asimilarse.

Muchos de estos compuestos fenólicos son, además, responsables de las propiedades organolépticas de los alimentos de origen vegetal y, por tanto, influyen directamente en

la calidad de algunos de ellos. Entre los compuestos fenólicos encontramos pigmentos como los antocianos, responsables de los tonos rojos, azules y violáceos característicos de muchas frutas, hortalizas y del vino tinto; o los flavonoles presentes principalmente en frutas y hortalizas que dan un color crema-amarillento. Algunos polifenoles como las flavononas de los cítricos (narangina), aportan un sabor amargo, otros en cambio confieren astringencia a los frutos, como los taninos hidrolizables, etc. (Lucas, A. C. 2009).

Los polifenoles se pueden clasificar en dos grandes grupos: flavonoides (antocianos, flavonoles, flavan-3-oles, proantocianidinas, flavonas y flavononas) y no flavonoides (ácidos hidroxicinámicos, taninos hidrolizables, ácidos hidroxibenzoicos y estilbenos). (Lucas, A. C. 2009).

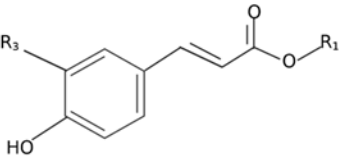
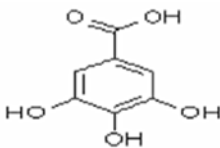
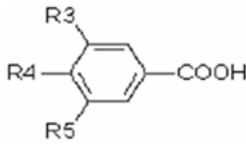
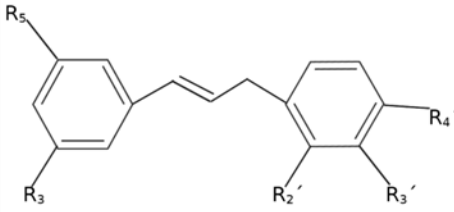
Tipos	Estructura química	Subtipos
Ácidos Hidroxicinámicos		Ácido cafeoil tartárico
		Ácido feruloil tartárico
Taninos Hidrolizables		Galotanino
		Elagitaninos Epigalotanino
Ácidos Hidroxibenzoicos		Ácido gálico Ácido vanílico Ácido siríngico
Estilbenos		Resveratrol Piceido Piceatanol δ -viniferina ϵ -viniferina α -viniferina

Figura 19.-Clasificación de polifenoles no flavonoides. (Lucas, A. C. 2009).

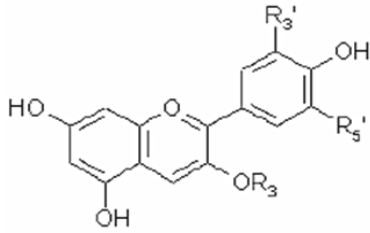
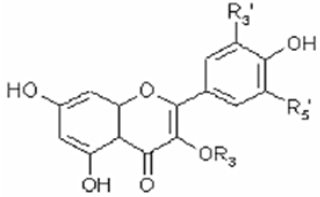
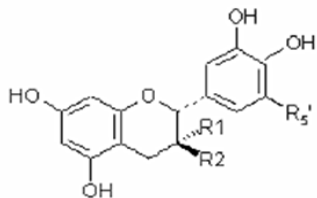
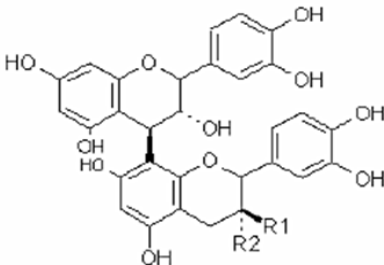
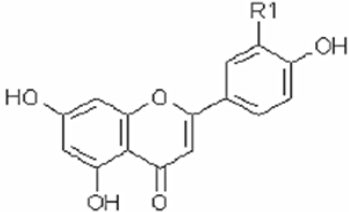
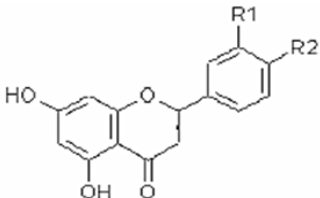
Tipos	Estructura química	Subtipos
Antocianos		Pelargonidina Cianidina Delfinidina Peonidina Petunidina Malvidina
Flavonoles		Kaempferol Quercetina Miricetina Isoramnetina
Flavan-3-oles		Catequina Epicatequina Galocatequina Epigalocatequina
Proantocianidinas		Epicatequina-catequina Epicatequina-epicatequina Catequina-epicatequina
Flavonas		Apigenina Luteína
Flavanonas		Naringina Hesperidina Naringenina

Figura 20.-Clasificación de polifenoles flavonoides. (Lucas, A. C. 2009).

6.2.3.- Beneficios a nivel cardiovascular de los polifenoles.

Numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los polifenoles. Estos efectos son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes que pueden usualmente justificar sus acciones vasodilatadoras y vaso-protectoras, así como sus acciones antitrombóticas, antilipémicos, anti ateroscleróticas, antiinflamatorias y antiapoptóticos. Los polifenoles son, en realidad, los principales antioxidantes de la dieta, y su ingesta es 10 veces superior a la de la vitamina C, y 100 veces superior a la de la vitamina E o los carotenoides. Algunos alimentos sabemos que destacan por su alto contenido en polifenoles. Entre ellos el té, el vino y el cacao. Los polifenoles contenidos en estos alimentos son altamente efectivos como defensa antioxidante.

Los polifenoles también pueden interferir con los sistemas de detoxificación celular, como la superóxido dismutasa, la catalasa o la glutatión peroxidasa. Además, estos compuestos pueden inhibir enzimas generadoras de ROS, como la xantina oxidasa y la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. (Lucas, A. C. 2009).

El vino también es rico en polifenoles antioxidantes, principalmente ácidos fenólicos, resveratrol, flavonoles, flavanoles, procianidinas y antocianinas. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012) (Lucas, A. C. 2009).

Como consecuencia de su acción antioxidante, los polifenoles poseen efectos vasodilatadores, antitrombóticos, antiinflamatorios y antiapoptóticos. Además de las propiedades vasodilatadoras que favorecen el control del tono arterial.

Los polifenoles poseen efectos antilipémicos y antiaterogénicos. Habría además que señalar, que algunos estudios han demostrado que estos compuestos también pueden inhibir ECA, y la inhibición de esta enzima justificaría también sus efectos vasodilatadores y cardio-protectores. (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. 2012) (Lucas, A. C. 2009).

6.3.-Resveratrol.

6.3.1.-Definición.

El resveratrol es el 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, es decir, un polifenol con estructura de estilbeno (hidrocarburos aromáticos con formas *cis* y *trans*). La base de esta molécula

consiste en dos anillos fenólicos unidos por un doble enlace estireno, el cual es el responsable de las distintas formas isoméricas. La forma *trans* es muy estable en un rango de pH amplio, mientras que la forma *cis* es solamente estable a pHs neutros. De hecho, es muy difícil purificar el *cis*-resveratrol debido también a una cierta fotosensibilidad, aunque sí se ha demostrado su presencia en el vino tinto. Cabe destacar que existe un gran número de análogos sintéticos o naturales del resveratrol y que en la propia naturaleza es muy común encontrar el resveratrol no solamente en forma “libre”, sino unido a azúcares, dando lugar a glucósidos. (Higueruela, A. L. M. 2015).

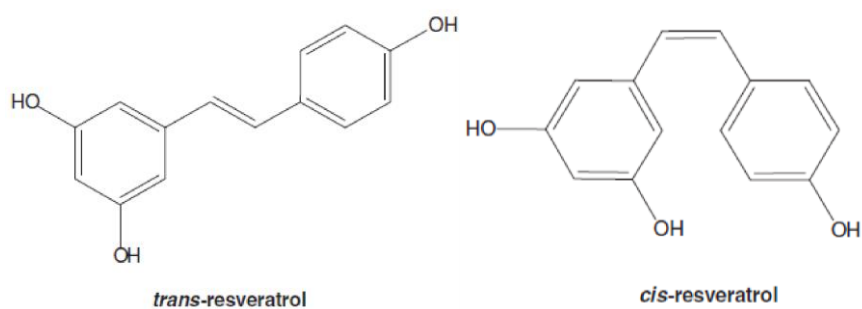


Figura 21.-Estructura química de las dos formas isoméricas del resveratrol.
(Higueruela, A. L. M. 2015).

El resveratrol es un compuesto que pertenece a la heterogénea familia de las fitoalexinas, sustancias de bajo peso molecular y que son importantes como mecanismo de protección frente a diversas infecciones.

El *trans*-resveratrol es un anabolito generado por las células vegetales para actuar como un plaguicida natural, que, junto con otros anabolitos de la planta, constituyen el mecanismo de defensa de la misma frente a agresiones externas. Tras la infección de una planta por un agente patógeno, la primera respuesta se localiza en las células con las que dicho agente entra en contacto directo. Estas células reconocen la estructura del patógeno, o alguna de las moléculas que le permiten desarrollar su actividad. La respuesta primaria más frecuente de la planta es la reacción por necrosis. La respuesta secundaria se da por la producción de moléculas elicitoras, en esta vía de defensa las células adyacentes cuentan con sistemas de vigilancia. Por último, la tercera respuesta defensiva se debe a cambios hormonales en la planta, con ella se sintetizan los

compuestos conocidos con el nombre de fitoalexinas, los cuales van a tratar de frenar la actividad infectiva del patógeno. (Lucas, A. C. 2009).

Entre los efectos desencadenantes de la producción de *trans*-resveratrol en plantas, podemos citar los siguientes:

**Infecciones fúngicas producidas por *Botrytis Cinerea*, *Plasmopara Vitícola*, *Phomopsis Vitícola* o *Rhizopus Stonifer*.

**Daño de la planta.

**Tratamiento con sales como tricloruro de aluminio ($AlCl_3$).

**Tratamiento con ozono (O_3).

**Radiación ultravioleta.

El resveratrol se encuentra en más de 70 especies de plantas, donde funciona como sustancia antioxidante en respuesta a diferentes situaciones de estrés. El resveratrol está presente en algunos frutos como los arándanos, la grosella, las moras y los cacahuetes, pero se encuentra en mayor concentración en la uva, y en consecuencia, la bebida derivada de ésta: el vino tinto. (Higueruela, A. L. M. 2015).

De esta forma, cuanto mayor sea la producción de resveratrol en la planta o fruto, mayor resistencia frente a estos agentes tendrá, como es el caso del resveratrol en la uva y su resistencia frente al hongo gris o al hongo negro.

La vid presenta como fitoalexinas, mayoritariamente a los estilbenos, como el resveratrol y sus derivados en forma de glucósidos y derivados metilados.

El resveratrol del vino proviene de diferentes partes del fruto, como, por ejemplo, la piel, las semillas y las partes leñosas. Es por esta razón que el vino tinto presenta más contenido en resveratrol que el vino blanco, ya que en la elaboración del primero se maceran las partes de la uva mencionadas, mientras que en el vino blanco la elaboración es diferente y como consecuencia, la cantidad de resveratrol presente en este tipo de vino es menor que en el tinto. De los dos isómeros que presenta el resveratrol, es la

forma *trans* la que se encuentra en concentraciones mayores en el vino, en comparación a la forma *cis* que está en menor proporción. (Higueruela, A. L. M. 2015).

Sin embargo, cabría destacar que, aunque sí que existe un cierto contenido de *cis*-resveratrol en el vino, no se ha visto este isómero en el fruto, lo cual hace pensar que la formación de la forma *cis* se podría dar durante el proceso de elaboración del vino.

Algunos de los factores que influyen en el contenido de resveratrol de la planta o el fruto son el clima y la presión fúngica, por lo que el contenido en resveratrol de una planta puede variar de una región a otra. (Higueruela, A. L. M. 2015) (Lucas, A. C. 2009).

6.3.2.-Biosíntesis.

En la planta, la formación del resveratrol (más concretamente el *trans*-resveratrol) comienza con la biotransformación del aminoácido fenilalanina, sintetizado en las plantas a partir de azúcares siguiendo la vía del ácido siquímico: en primer lugar, se produce su desaminación, reacción catalizada por la enzima fenilalanina-amonioliasa, inmediatamente tiene lugar una hidroxilación del anillo fenólico, produciendo ácido cinámico. Seguido de esto, el producto sufre una conjugación por acción de la enzima cinamato-4-hidroxilasa, produciendo ácido p-cumárico y con acción de una molécula de coenzima A, quedando como resultado p-cumaril-CoA por acción de una CoA-ligasa, la cual se condensa con tres moléculas de malonil-CoA, en una reacción en donde pueden actuar dos enzimas clave: la chalcona-sintasa (CHS) o bien la estilbeno-sintasa (STS). Esta proteína es un enzima perteneciente a la familia de las estilbeno sintetetasas, que están codificadas por una familia multigénica con secuencias de homología alta. Cabe destacar que la síntesis de resveratrol disminuye a lo largo de la maduración de la uva, debido a una menor expresión de la resveratrol sintetasa y de las estilbeno sintetetasas. En ambos casos, tal y como se indica en la ruta biosintética, al producirse la condensación de p-cumaril-CoA, se da lugar a la formación de una tetracetona, hasta este punto ambas enzimas actúan de manera idéntica. (Higueruela, A. L. M. 2015) (Lucas, A. C. 2009).

A continuación se produce la ciclación de la tetracetona lineal, y es precisamente el mecanismo por el cuál esta ciclación se lleva a cabo, la principal diferencia entre ambas

enzimas. En el caso de CHS, se liberan tres moléculas de CO₂ y el producto final de la vía es la chalcona, precursor común de la familia de los flavonoides a la que pertenece la quercetina. Cuando la enzima que actúa es la STS, el producto final de la reacción es el *trans*-resveratrol, liberándose cuatro moles de CO₂ por mol de resveratrol formado. (Higueruela, A. L. M. 2015) (Lucas, A. C. 2009).

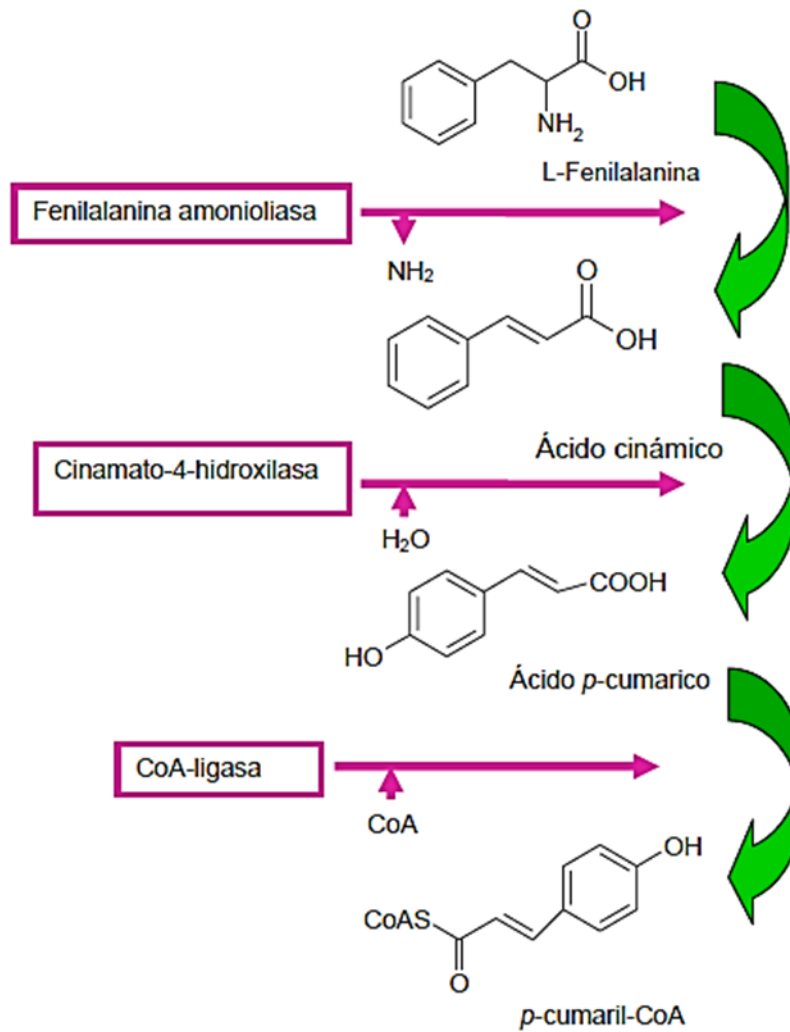


Figura 22.-Ruta de fenilalanina a *p*-cumaril-CoA. (Lucas, A. C. 2009).

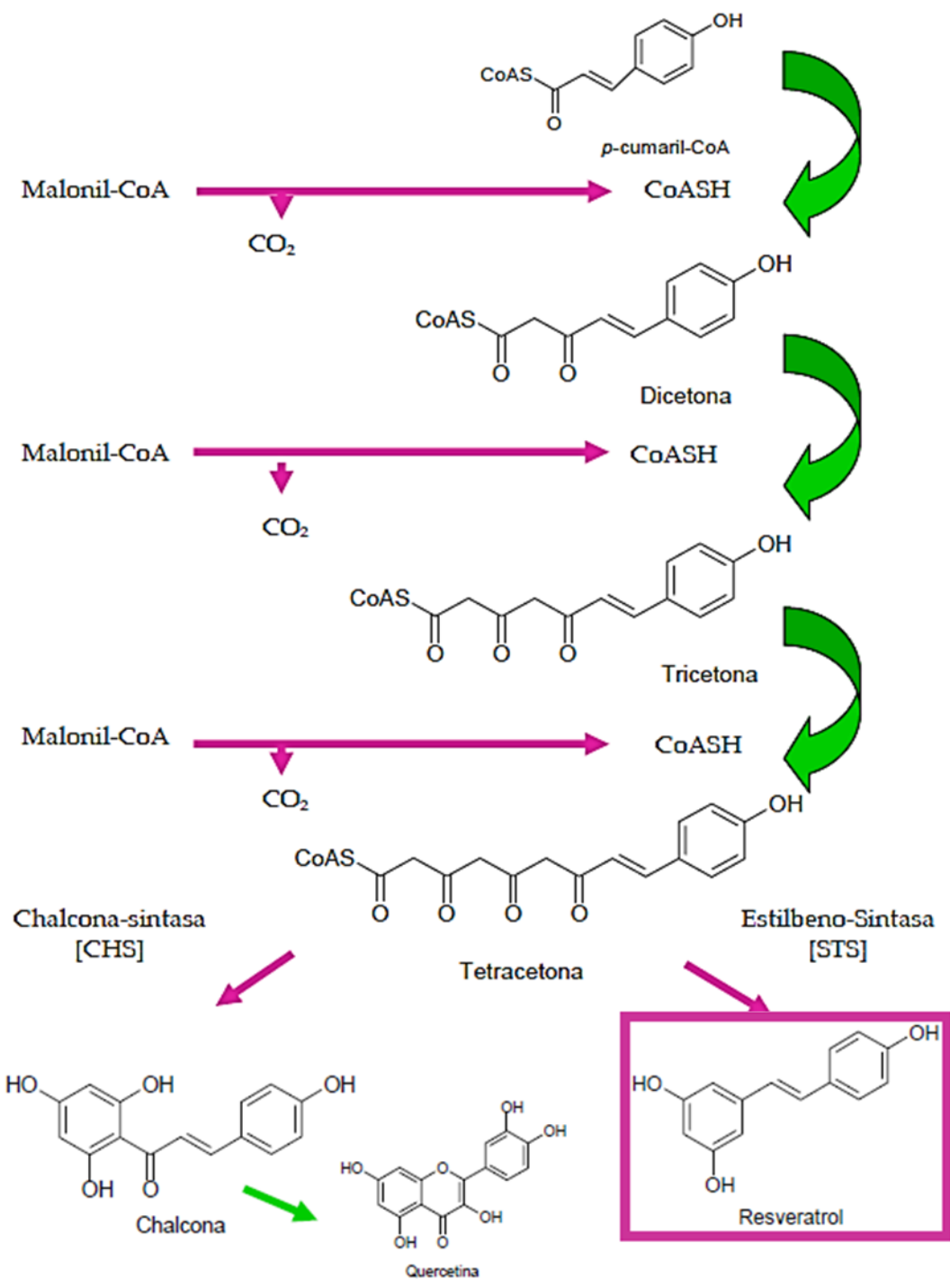


Figura 23.-Ruta biosintética desde *p*-cumaril-CoA hasta resveratrol. (Lucas, A. C. 2009).

6.3.3.-Mecanismo del resveratrol.

6.3.3.1. Genómico.

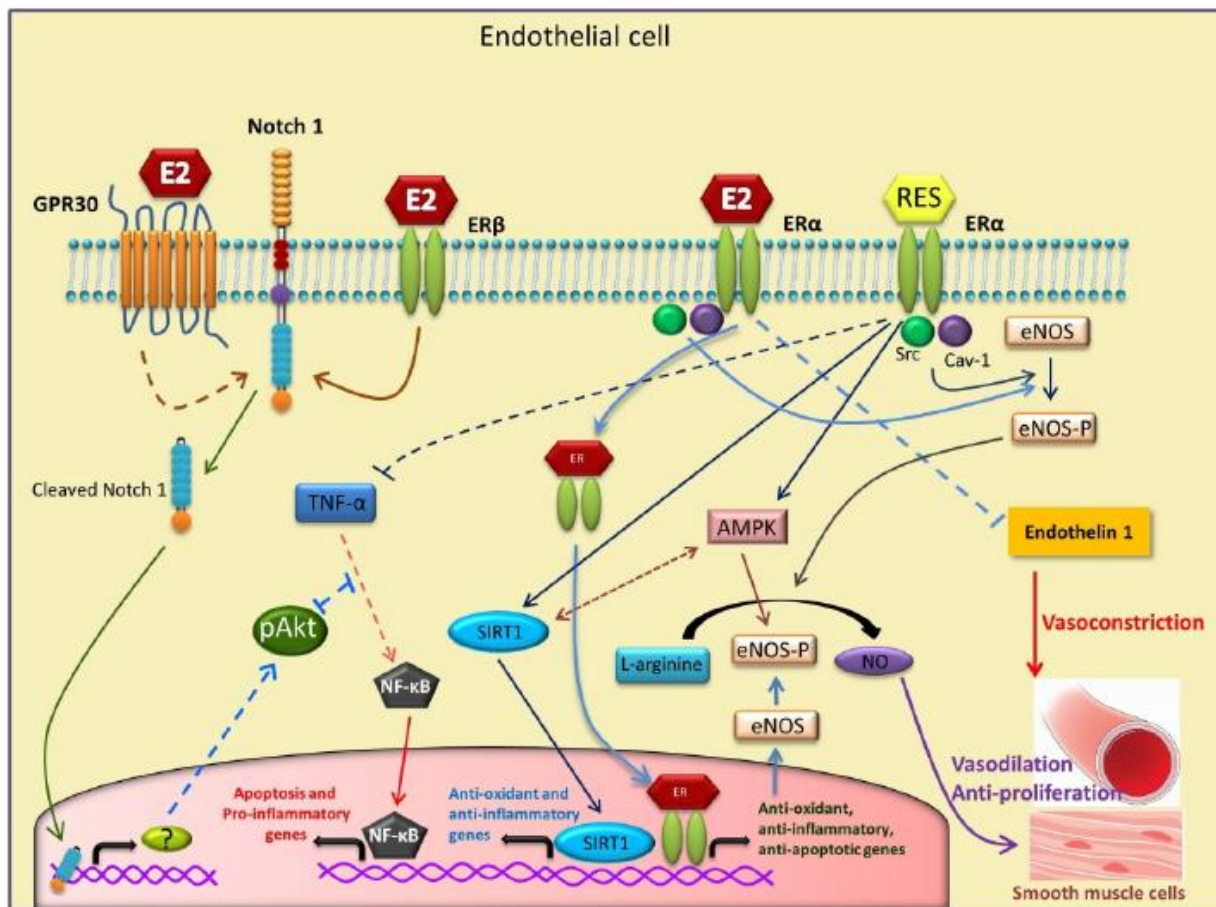


Figura 24.-Vía de señalización de la vasodilatación del MLV inducida por estrógeno (E₂) y resveratrol (RES) en células endoteliales. RES y E₂ a través de Src-caveolin-1 (Cav-1) aumenta la fosforilación endotelial de óxido nítrico sintasa eNOS y la producción de NO, lo que resulta en vasodilatación. RES también aumenta la producción de NO a través del aumento mediado por la proteína cinasa 5 'AMP activada (AMPC) en la fosforilación de eNOS y la transcripción mediada por SIRT₁ del gen eNOS. SIRT₁ también media en el aumento inducido por RES en genes antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos. RES y E₂ también inhiben la activación del factor nuclear kappa-beta (NFκβ) mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y la transcripción de citocinas como la interleucina-6 (IL-6) en las células endoteliales. Las líneas continuas representan la acción directa, mientras que las líneas discontinuas representan la acción indirecta.

Receptor de estrógeno alfa (ER α); Receptor 30 acoplado a proteína G (GPR30). (Louis, XL, et. al. 2019).

6.3.3.2. Mecanismo no genómico.

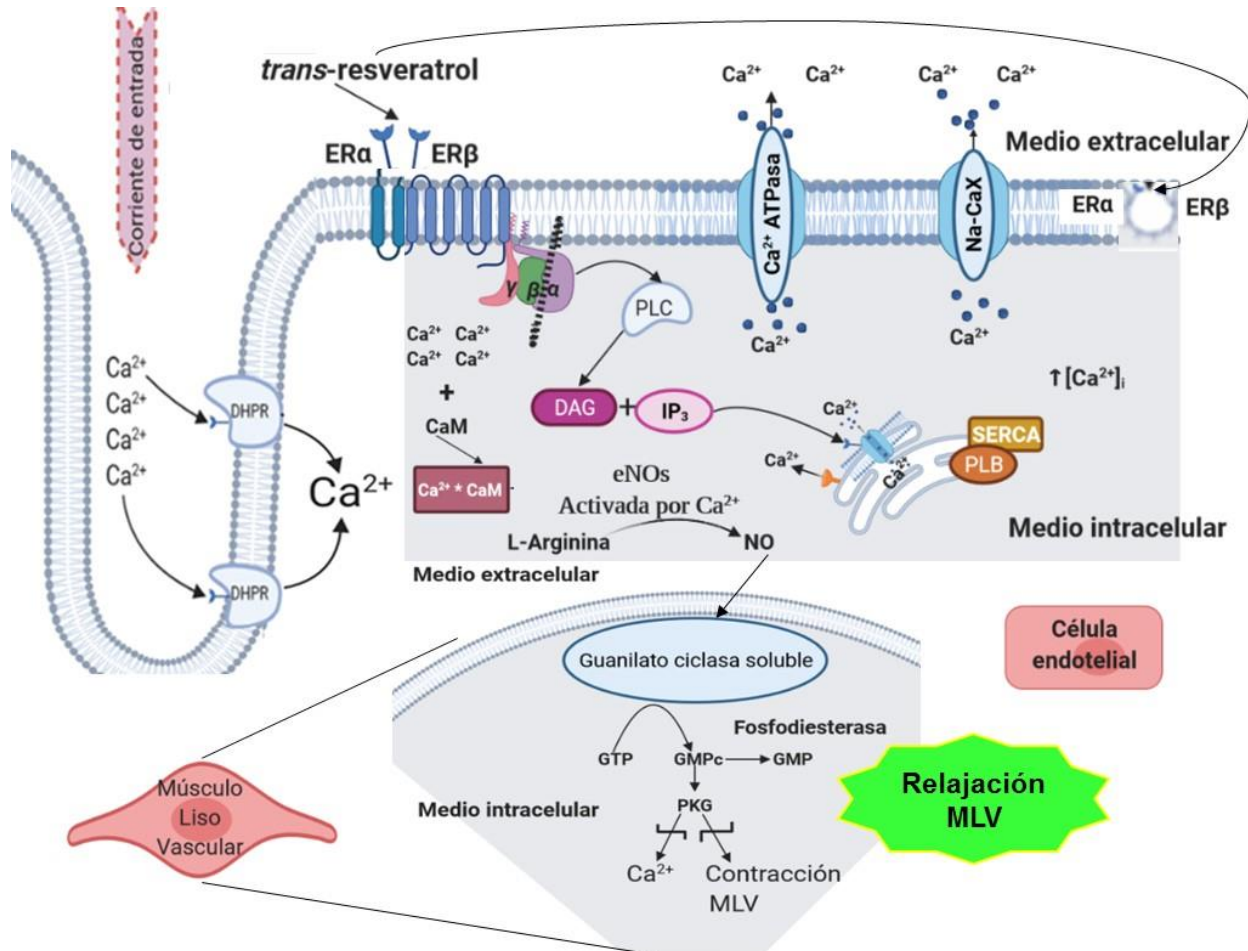


Figura 25.-Vía de señalización de la vasodilatación del músculo liso vascular inducida por *trans*-resveratrol en receptores estrogénicos.

El *trans*-resveratrol se mimetiza como fitoestrógeno para unirse con dicho receptor en ambas subunidades (ER α y ER β) acoplado a proteína G y dentro de las caveolas presentes en el endotelio vascular, generando que del heterotrímero de la proteína sea la subunidad α la que se desprenda generando dos isoformas de fosfolipasa C (PLC), las subunidades β y γ que a su vez producen fosfatidil inositol difosfato (PIP $_2$), que promueve la producción de los segundos mensajeros diacilglicerol (DAG), encargado de estimular la apertura de los canales tipo "L" de Ca $^{2+}$ operados por la calcio ATPasa (Ca $^{2+}$ -ATPasa) que introduce y remueve este ion junto con el intercambiador sodio-calcio (Na-

CaX) permitiendo su entrada y salida del medio extracelular al intracelular y viceversa, los cuales se encuentran embebidos en la bicapa lipídica, e inositol trifosfato (IP₃). Este último se une a su receptor presente en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS), estimulando la apertura del canal de Ca²⁺ tipo "L", además de complementar la salida de los iones al medio intracelular por los receptores de rianodina, que son también canales liberadores de Ca²⁺ del RS de unión, ubicados en la membrana del mismo; además en el túbulo "T" de la bicapa lipídica se encuentran los receptores de dihidropiridinas (DHPR) los cuales se aberturan por la corriente de entrada de Ca²⁺ favoreciendo el incremento de la concentración intracelular de éste. Lo anterior permite a Ca²⁺ unirse a la proteína ácida calmodulina (CaM) formando al complejo calcio-calmodulina (Ca²⁺-CaM), quien promueve la presencia de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOs) inducida por Ca²⁺ que en conjunto con L-Arginina producen óxido nítrico (ON), que difunde a través de la membrana del endotelio vascular hacia el músculo liso vascular (MLV) estimulando la guanilato ciclasa soluble, misma que incrementa la síntesis de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) a partir de trifosfato de guanosina (GTP), obteniendo monofosfato de guanosina (GMP) con la intervención de una fosfodiesterasa y proteína cinasa G (PKG) favoreciendo la relajación del MLV ya que se inhibe la liberación y entrada de Ca²⁺ al medio intracelular. (Elaborado por Romero, M. E. 2021).

6.3.4.-Usos.

Las vías NF-κB, Wnt y IP3K/Akt/mTOR también están implicadas en varias otras enfermedades, como diversos trastornos metabólicos, neurodegenerativos y cardiovasculares. Al actuar sobre estas vías y otras, se ha demostrado que el resveratrol es un agente terapéutico prometedor para estas enfermedades. El resveratrol también inhibe las ciclooxigenasas (COX), que son responsables de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. La supresión de esta vía reduce la inflamación y sugiere la posibilidad de utilizar resveratrol como tratamiento para afecciones inflamatorias. También se ha encontrado que el resveratrol inhibe la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM) y afecta la actividad de las células del músculo liso vascular que son responsables del desarrollo de aterosclerosis e hipertensión, respectivamente. Además, los estudios han demostrado que el resveratrol inhibe la agregación y activación plaquetarias in vitro, lo que puede ser eficaz para

prevenir la formación de coágulos sanguíneos y, en última instancia, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Desde una perspectiva farmacocinética, el resveratrol ha demostrado ser más eficaz cuando se aplica por vía tópica en lugar de administrarse por vía oral porque se metaboliza y excreta rápidamente. Esta escasa biodisponibilidad se puede atribuir a la rápida conjugación de *trans*-resveratrol con ácido glucurónico y sulfatos, produciendo conjugados de glucurónidos y sulfato que se acumulan en plasma y orina. (Berman, A. et al, 2017).

7.1.- Justificación.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en México en las mujeres, entre ellas se encuentra el infarto miocárdico. A pesar de que existe tratamiento farmacológico, este no ha logrado disminuir la incidencia de dicha enfermedad en las mujeres, por lo cual es necesario estudiar nuevas opciones de tratamiento que nos ayuden a prevenir y atenuar el daño ocasionado por el infarto miocárdico en el sexo femenino.

8.1.- Hipótesis.

El resveratrol mostrará efectos cardio-protectores en rata Wistar hembra ovariectomizada con infarto miocárdico, mediante el control de la reactividad vascular, disminución de área de infarto y ausencia de hipertrofia.

9.1.- Objetivo general.

Evaluar el efecto del resveratrol sobre la reactividad vascular a angiotensina II, en Rata Wistar hembra ovariectomizada, con oclusión coronaria de 48 horas de evolución.

9.1.1.- Objetivos particulares.

- Realizar ovariectomía bilateral a rata Wistar hembra de 12 sem de edad, permitiendo su recuperación durante 5 sem.
- Administrar resveratrol (8 mg/kg/día) y lisinopril (1 mg/kg/día) a los grupos con tratamiento durante una semana.
- Realizar oclusión coronaria a ratas Wistar hembra ovariectomizadas.

-Evaluar la reactividad vascular mediante curvas concentración-respuesta a angiotensina II en anillos aórticos.

-Determinar el área de infarto mediante planimetría y la tinción con nitroazul de tetrazolio.

-Estimar el índice de peso de las cavidades cardiacas.

10.1.- Material y métodos.

*Protocolo experimental: Se contó con 16 ratas Wistar hembra de 12 a 13 sem de edad con un peso promedio de 250g, las cuales fueron distribuidas en cuatro grupos, SHAM, IM, IM+Lisinopril e IM+Resveratrol, obteniendo en promedio una n=5. A todos los grupos se les realizó ovariectomía bilateral (OVX) de la cual se les dejó recuperar por 5 sem. Posteriormente, dos de los grupos fueron administrados con Lisinopril y Resveratrol (1 mg/kg/día y 8 mg/kg/día respectivamente) durante una semana, al término de dicho tratamiento se les realizó oclusión coronaria (OC) a los grupos administrados y uno sin administrar, transcurridas 48 h después de la cirugía procedemos a sacrificar a cada uno de los grupos en cámara de anestesia saturada con éter etílico y extraer las aortas, las cuales se limpiaron y cortaron en anillos de aproximadamente 2 mm de espesor para montarse en el equipo de órgano aislado, finalmente a los corazones se les perfundió con solución salina fisiológica, se cortaron y trataron para ser teñidos con nitroazul de tetrazolio.

*Ovariectomía bilateral: A las ratas hembra de 12 y 13 semanas de edad se les realizó la OVX. Para ello, se anestesiaron mediante la administración de pentobarbital vía IP. en una dosis de 55 mg/kg. Después de anestesiarse al animal se localizaron los ovarios, realizando una sutura alrededor del oviducto y se extrajeron los ovarios. Posteriormente se suturó músculo y piel, permitiendo la recuperación del animal. El animal recibió tramadol 6 mg/kg v. o. postoperatorio. Se considera que la atrofia del útero es un indicador de la ausencia de hormonas.

*Oclusión coronaria: Previo a la cirugía se anestesió a la rata con 40-90mg/kg de Ketamina + 5-15 mg/kg de Xilacina vía intraperitoneal (IP). Se realizó una toracotomía entre el 4º y 5º espacio intercostal que permitió exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria anterior izquierda realizando una ligadura mediante el uso de una aguja

atraumática e hilo seda 5/0 (Atramat ®). El corazón se regresó a la cavidad torácica y se suturó músculo y piel, insuflando los pulmones por medio de una bombilla para restaurar la presión negativa intratorácica. Se permitió la recuperación del animal con analgesia postoperatoria (6 mg/kg de tramadol v.o.).

**Determinación del área infartada.* Se anestesió a la rata con éter etílico dentro de una cámara, para posteriormente extraer el corazón, el cual se colocó en una caja petri con solución salina fisiológica. Se perfundió con SSF para eliminar la sangre, y se envolvió en una membrana de plástico, se colocó la muestra en el congelador por 1-2 hrs a -20 Co. Se seccionó transversalmente con ayuda de un bisturí en rodajas de 2mm de espesor, se sumergieron en un vaso de precipitado con nitroazul de tetrazolio al 1% incubando por 20 min a 37 oC, bajo agitación constante. Se sumergieron en formalina al 10%. Se colocaron las secciones entre dos placas de vidrio cuidando mantener el grosor de 2 mm, contrastando con papel blanco o azul. Se localizó el tejido infartado mediante la diferencia de coloración, el área infartada se observó de color blanco o rosa pálido, mientras que el resto se observó de color rojo, se tomó una fotografía de la placa y se midió el área en cm mediante el programa ImageJ. Se obtuvo el porcentaje de área de infarto total.

**Órgano aislado:* Se colocan los anillos aórticos en cámaras para órgano aislado (10ml) con solución fisiológica de Krebs (NaCl 118, KCl 4.7, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 25, EDTA-Na 0.03 y glucosa 11.7 mM). La solución en las cámaras se mantiene a 37-38°C, pH 7.4 y se burbujea con gas carbógeno (95% O₂ Y 5% CO₂). Para registrar la tensión isométrica, los anillos aórticos se fijaron con dos ganchos de acero inoxidable que se introdujeron en la luz de cada segmento aórtico. Uno de los ganchos se amarró con un hilo y se fijó al fondo de la cámara y el otro se amarró al transductor de fuerza conectado a una unidad de adquisición de datos marca BIOPAC. Bajo una tensión inicial en reposo de 3g de fuerza y lavados con solución de Krebs cada 15 minutos durante 1h, después del periodo de estabilización se realizan curvas control acumulativas concentración-respuesta a Angiotensina II (10⁻¹²M a 10⁻⁶M), posterior a ello se reduce la tensión a 1g de fuerza y se realizaran lavados con solución de Krebs cada 15 minutos durante 30 minutos, se incubó con Valsartán 200nM por 15 minutos, finalmente se corren

nuevamente curvas acumulativas concentración respuesta a Angiotensina II (10^{-12} M a 10^{-6} M). Los resultados obtenidos se registran en una computadora con el programa AcqKnowledge versión 8.1.

11.1.-Resultados.

Tabla 1. Índice de peso de cavidades cardiacas.

Grupos	AD (mg/g)	AI (mg/g)	VI (mg/g)	VD (mg/g)
OVX-SHAM	0.05 ± 0.0047	0.02 ± 0.0019	0.56 ± 0.0547	0.29 ± 0.0395
OVX+IM	0.04 ± 0.0027	0.02 ± 0.0028	0.50 ± 0.0174	0.24 ± 0.0146
OVX+IM+Lisinopril	0.02 ± 0.0050	0.03 ± 0.0053	0.40 ± 0.0481*	0.23 ± 0.0370
OVX+IM+Resveratrol	0.02 ± 0.0040	0.02 ± 0.0050	0.69 ± 0.0214	0.21 ± 0.0472

Estos resultados son la media ± el error estándar de una n=5 experimentos. ANOVA de una vía seguido de una prueba de Student Newman Keuls. *P<0.05 vs OVX-SHAM. AD aurícula derecha; AI aurícula izquierda; VI ventrículo izquierdo; VD ventrículo derecho.

En la tabla 1 se muestran los resultados del índice de peso de las cavidades cardiacas de los diferentes grupos experimentales, encontrando diferencia significativa en el índice de peso del VI del grupo IM+LIS vs SHAM. Los datos obtenidos muestran que el peso promedio en el VI de éste es menor en comparación con el grupo SHAM.

Tabla 2. Porcentaje (%) de Área de infarto.

Grupos	% Área de Infarto
IM	35.48 ± 4.29
IM+Lisinopril	10.8 ± 3.81*
IM+Resveratrol	15.7 ± 6.11

Estos resultados son la media ± el error estándar de una n=5 experimentos. ANOVA de una vía seguido de una prueba de Student Newman Keuls. *P<0.05 vs IM.

En la tabla 2 se muestran los resultados del porcentaje de área infartada de los grupos experimentales, donde se encontró una menor área de infarto en el grupo IM+Lisinopril vs el grupo IM.

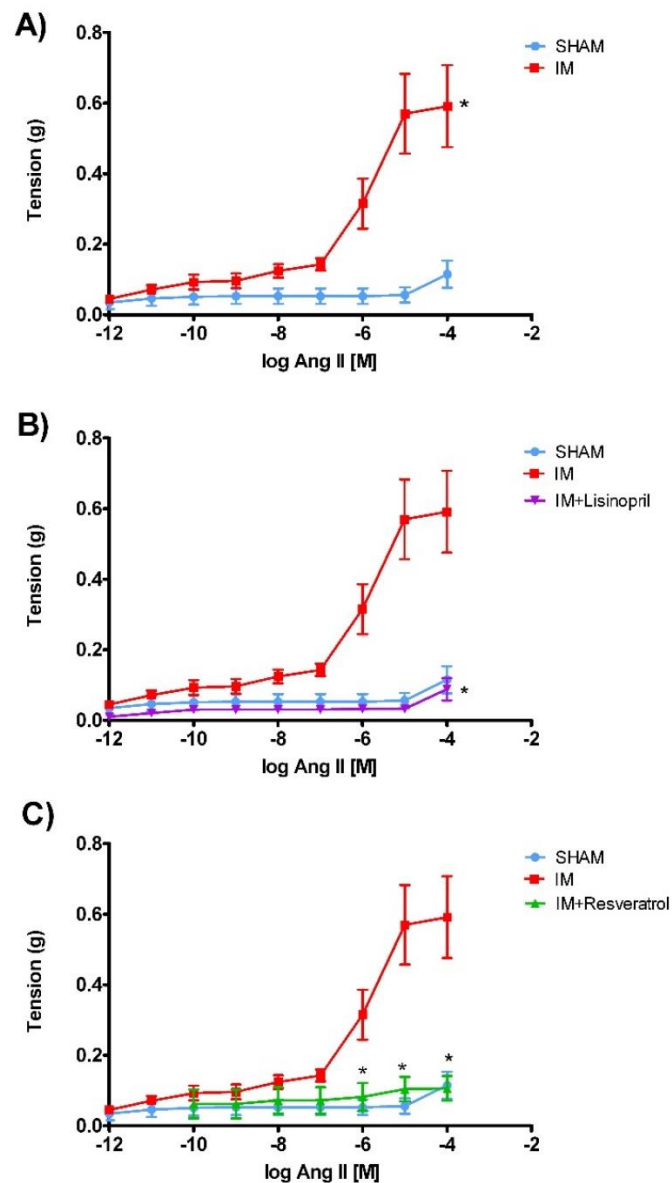


Figura 26.- **A)** Comparación entre las curvas concentración-respuesta contráctil a Ang II en anillos de aorta correspondiente a los grupos SHAM e IM, en ratas Wistar hembra con OVX. **B)** Comparación entre las curvas concentración-respuesta a Ang II en anillos de aorta correspondiente a los grupos SHAM, IM e IM+Lisinopril, en ratas Wistar hembra con OVX. **C)** Comparación entre curvas concentración-respuesta contráctil a Ang II en

anillos de aorta de los grupos SHAM, IM e IM+Resveratrol, en ratas Wistar hembra con OVX.

Estos resultados son la media \pm el error estándar de una $n=5$ experimentos. ANOVA de una vía seguido de una prueba de Student Newman Keuls. A) $*P<0.05$ vs SHAM. B) $*P<0.05$ vs IM. C) $*P<0.05$ vs IM.

En la figura 26 apartado A) observamos en las curvas dosis-respuesta a Ang II, que el grupo IM muestra una mayor reactividad vascular significativa vs SHAM. Para las curvas dosis-respuesta a Ang II del apartado B) se comparan los grupos SHAM, IM e IM+Lisinopril, se observa diferencia significativa en el grupo con tratamiento vs IM, ya que el grupo IM+Lisinopril mantiene la reactividad vascular similar al grupo SHAM. Por último, en las curvas dosis-respuesta a Ang II de la gráfica C) se comparan los grupos SHAM, IM e IM+Resveratrol, en las cuales se observa que el grupo tratado con Resveratrol presenta diferencia significativa vs IM, pues tiende a comportarse de manera similar al grupo SHAM.

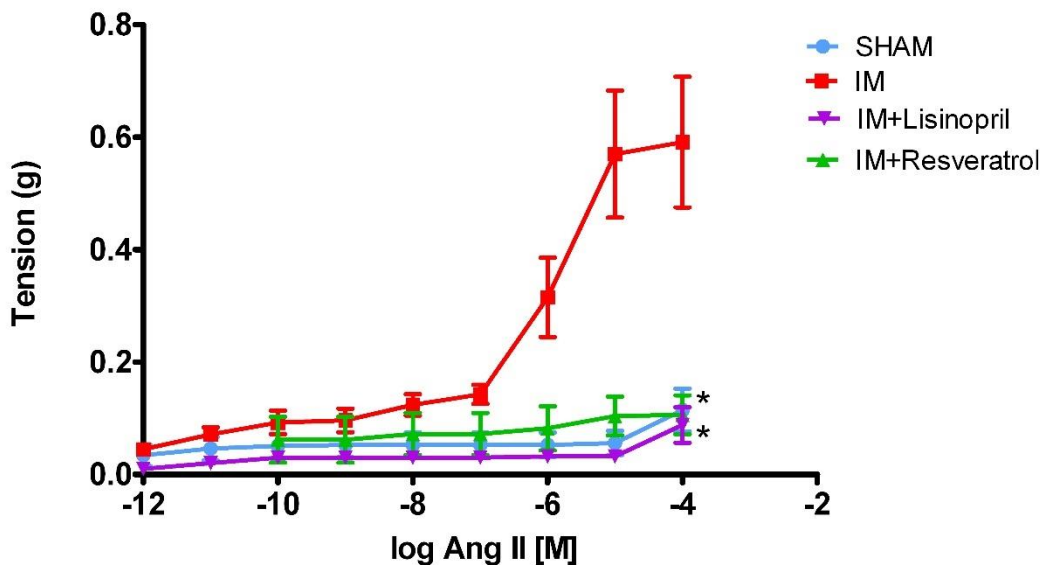


Figura 27.-Comparación entre las curvas concentración-respuesta a angiotensina II de todos los grupos de estudio.

Estos resultados son la media \pm el error estándar de una $n=5$ experimentos. ANOVA de una vía seguido de una prueba de Student Newman Keuls. $*P<0.05$ vs IM.

En la figura 27 son representados los resultados obtenidos de la respuesta contráctil a Ang II en un evento agudo (48 horas después) de infarto al miocardio, en presencia de Lisinopril (IM+Lisinopril 1mg/kg/día) o Resveratrol (IM+Resveratrol 8mg/kg/día) tras ser administrados una semana previa a la oclusión coronaria, mostrando que en el grupo IM (Infarto Miocárdico) la reactividad vascular aumenta a consecuencia de la oclusión coronaria en comparación con el grupo SHAM (Ligadura falsa), por otro lado los grupos IM+Lisinopril e IM+Resveratrol mantienen la respuesta contráctil a pesar del infarto miocárdico.

12.1.-Discusión de resultados.

En el presente trabajo se comprobó que el resveratrol tiene un efecto cardioprotector cuando se administra 1 sem previa al IM en rata Wistar hembra ovariectomizada, debido a que permite mantener la reactividad vascular a Ang II similar al grupo SHAM (figura 26 C), disminuyendo el área de infarto y evitando el desarrollo de hipertrofia.

La disfunción endotelial es una característica común de varios procesos patológicos como el IM tal como se observa en nuestros resultados (figura 26 A), el aumento de la reactividad vascular en el grupo IM nos podría indicar un incremento en la resistencia vascular presentada como consecuencia del IAM. Los fármacos que mejoran la función endotelial o mejoran las vías alternativas para la liberación de mediadores endoteliales pueden tener una ventaja potencial en el tratamiento de esta patología.

La ECA influye en la actividad de al menos tres sistemas vasoactivos locales: Ang II, bradicinina y NO. Los diversos efectos de los IECA sobre la función y la estructura del sistema cardiovascular pueden estar mediados en parte por cada uno de estos factores o alguna combinación de los mismos, los cuales podemos apreciar en la figura 26 B), sus efectos benéficos en la función endotelial pueden deberse a un restablecimiento del equilibrio entre vasoconstricción/proliferación y vasodilatación/antiproliferación de la pared vascular (Enseleit, F., et al. 2003) lo cual confirma nuestros resultados en el grupo

IM+Lisinopril. Es importante destacar que en el presente estudio se encontraron similitudes en la acción de Lisinopril, un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento del IM y el fitofármaco Resveratrol.

El resveratrol controla la reactividad vascular después de 48 h de IM, lo cual puede deberse a que este regula negativamente la expresión del receptor AT_1 en las CMLV mediante la activación de $SIRT_1$ (Li, et al. 2019), la sirtuina 1 ($SIRT_1$) la cual pertenece a la familia de histonas/proteínas desacetilasas de clase III, quienes están altamente conservadas entre numerosas especies y están asociadas con la longevidad, la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la reparación del daño del ADN y la diferenciación muscular. (Miyasaki, R. et al. 2008). Shoieb, S. en 2020 demostró que el resveratrol en concentraciones de 10 y 50 μM es capaz de atenuar la hipertrofia celular inducida por Ang II, evidenciando la inhibición sustancial de marcadores de hipertrofia como la cadena pesada de miosina- β (MHC)/ α -MHC y el péptido natriurético auricular.

Además Li, et al. en 2019 demostró que el tratamiento con resveratrol disminuye la concentración sérica de Ang II y la expresión en la aorta del receptor de prorenina (RPR) y la ECA, involucradas en la respuesta vasoconstrictora, por otro lado, aumenta la concentración sérica de Ang (1-7) y la expresión de ECA_2 , el receptor de Ang II tipo 2 (RAT_2) y el Receptor Mas (RMas), proteínas que promueven la vasodilatación, estos resultados apoyan nuestros hallazgos sobre el control de la reactividad vascular a Ang II mediado por resveratrol. Lo anterior podemos observarlo en la figura 26 gráfica C) en donde los grupos SHAM e IM+Resveratrol mantienen la reactividad vascular en respuesta a concentraciones crecientes de Ang II adicionada *in vitro*, sin embargo, para aseverar el funcionamiento del fitofármaco se necesita realizar estudios complementarios dirigidos a la expresión de RAT_1 , RAT_2 , ECA_2 , así como la determinación de niveles séricos de Ang 1-7 y Ang II. En contraste con nuestros resultados Pullen, C. en 2014 reportó que el resveratrol únicamente induce relajación a dosis elevadas en anillos aórticos pre contraídos con KCl y noradrenalina, el cual no fue tan efectivo en la vasodilatación como acetilcolina en el tejido aórtico pre contraído, sin embargo, en nuestro caso la curva dosis respuesta fue realizada a Angiotensina II, lo cual podría explicar la diferencia en los efectos vasodilatadores del resveratrol a

concentraciones menores. Por otro lado Pullen también demuestra que la eNOs y los canales de K^+ y Ca^{2+} son indispensables para los efectos vasodilatadores del resveratrol (Pullen, C *et al.* 2014).

Los efectos benéficos del resveratrol también han sido probados en humanos, Rakici, O. *et al.* en el 2005 demostró que el resveratrol tiene efectos benéficos en pacientes sanos con tratamiento de 25 mg/70 kg de resveratrol, el cual produjo relajación vascular principalmente dependiente del endotelio y mediada por óxido nítrico, mejorando su reactividad endotelial, lo cual podría contribuir al efecto cardioprotector atribuido al vino tinto, puesto que se ha demostrado que el resveratrol puede absorberse y acumularse en los tejidos y alcanzar cantidades biológicamente activas en los bebedores moderados de vino tinto.

Se ha demostrado que el IECA Lisinopril reduce la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con IAM cuando se administra como tratamiento temprano (Goa, K. L., et al. 1996), en el miocardio se expresan componentes del sistema renina-angiotensina que permiten la conversión de Ang I en Ang II, la cual puede ser suprimida por los IECA. En este trabajo se administró durante una semana previa a la oclusión coronaria encontrando una disminución significativa en el área de infarto. Rabkin, S. en 1993 demostró que el Lisinopril mejora la viabilidad celular de los cardiomiocitos después de la hipoxia debido a la inhibición de la ECA durante la reoxigenación en el corazón o de manera directa sobre la membrana celular cardíaca al oponerse al daño celular, además de una acción directa contra los radicales libres que se liberan. Lisinopril además aumenta la resistencia del cardiomiocito al daño oxidativo al mitigar las consecuencias electrofisiológicas que se reflejan por la frecuencia contráctil, pues se sabe que la reducción de la frecuencia contráctil cardíaca precede a la pérdida de viabilidad celular (Rabkin S. W. 1993).

La capacidad de Lisinopril para atenuar los efectos perjudiciales de la remodelación del VI es un mecanismo clave (Goa, K. L., et al. 1996). Diversos estudios han demostrado que la inhibición del SRA cardíaco previene la remodelación geométrica y la disfunción del VI después del IAM. La evidencia experimental indica que la influencia del tratamiento con IECA puede involucrar tanto los efectos directos de la Ang II como una variedad de

subtipos de RAT_1 y efectos indirectos sobre el sistema cinina-caliceína. Yoshiyama, M., et al. en el 2005 demostró que el uso de un IECA previene el aumento de las concentraciones de colágeno tipo I y III, lo que indica que puede evitar la fibrosis cardiaca, lo cual está de acuerdo con nuestros resultados (tabla 1).

Jang et al. en 2018 demostró que la inflamación, la fibrosis y el estrés oxidativo en aorta envejecida disminuyen con el tratamiento de resveratrol, mediante la regulación del SRA sistémico y específico de tejido (Jang, I.-A., et al. 2018). Estos mecanismos reportados (modulación del sistema renina-angiotensina) son los responsables de los efectos protectores del resveratrol sobre la fibrosis vascular y la fibrosis renal inducidas por el envejecimiento (Li, et al. 2019), también Kim et al. en 2018 demostró que la modulación de la senescencia celular y la fibrosis y los componentes del SRA por el tratamiento con resveratrol también se observan en CMLV estimuladas con Ang II. Además Kanamori, H. et al en el 2013 encontró en ratones con oclusión coronaria de 4 sem, que el resveratrol en dosis elevadas (5 - 50 mg/kg/día) revierte parcialmente la dilatación del VI y mejora significativamente la función cardiaca, a través de estimular la autofagia en los cardiomiocitos. Por ello en nuestros resultados no se encontraron diferencias significativas en el índice de peso de las cavidades, es decir, no se desarrolla hipertrofia a consecuencia del IM.

En nuestros resultados observamos que el Resveratrol tiende a disminuir el área de infarto, lo cual está de acuerdo con la investigación de Kim et al. en 2018 quien reportó que el resveratrol suprime la muerte de cardiomiocitos inducida por Ang II aumentando los niveles de SOD y SIRT1 y protegiendo las mitocondrias al bloquear al SRA ya que su activación crónica promueve la lesión de órganos, lo cual parece ocurrir durante el envejecimiento a través del aumento del estrés oxidativo mitocondrial y de los tejidos. (Kim, et al., 2018).

Feng et al., en 2018, encontró que el resveratrol es capaz de atenuar el daño inducido por isquemia/reperfusión previniendo el desarrollo de hipertrofia, reduciendo el área de infarto y evitando la apoptosis celular en el miocardio a través de la sobre regulación del factor de crecimiento vascular endotelial B (VEGF-B) quien desencadena la vía de señalización VEGF-B/AMPK/eNOS/NO. Es importante destacar que cuando se suprime

la expresión del VEGF-B con siRNA los efectos benéficos del resveratrol desaparecen, indicando que la activación del VEGF-B es clave para la cardioprotección del resveratrol. La importancia del NO como mecanismo cardioprotector del resveratrol también fue probada por Das, S. en 2005 quien determinó que el resveratrol administrado durante siete días como tratamiento previo a la isquemia/reperfusión logra disminuir el área de infarto en tejido cardiaco, así como el número de cardiomiocitos apoptóticos mediante el aumento en la expresión de iNOS-VEGF-KDR-eNOS. Por otra parte, Zhang en 2019 demostró también que el tratamiento previo de resveratrol disminuye la necrosis celular en ratas con Isquemia/reperfusión, promueve la proliferación celular y mantiene la integridad del tejido en la penumbra del infarto a través de la sobre regulación de la vía de señalización PI3K/Akt/e-NOS. Por ello es posible que en nuestro estudio la menor área de infarto encontrada en el grupo resveratrol sea el resultado del aumento en la producción de NO mediado por las vías anteriormente descritas.

13.1.-Conclusión.

El tratamiento previo con resveratrol es tan efectivo como el Lisinopril al mantener la reactividad vascular, disminuir el área de infarto y evitar el desarrollo de hipertrofia cardiaca en rata Wistar hembra ovariectomizada con 48 h de infarto miocárdico.

14.1.- Perspectivas.

El IM es una de las enfermedades que ha sido poco estudiada en el sexo femenino y su tratamiento farmacológico es limitado. En este trabajo el resveratrol demostró tener efectos benéficos con una semana de tratamiento sobre el sistema cardiovascular, por lo cual se pretende continuar con esta línea de investigación durante el posgrado profundizando sobre las vías de señalización relacionadas con la producción de óxido nítrico y los efectos antiapoptóticos del resveratrol.

15.1.-Bibliografía.

1. Anderson, J. L., & Morrow, D. A. (2017). "Acute Myocardial Infarction." *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2053–2064. doi:<https://10.1056/nejmra1606915>
2. Barriga, P. (2003). "Hipertrofia y remodelación ventricular en la hipertensión arterial sistémica: papel de los receptores AT₁". *Archivos de Cardiología de México*. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D. F. México. Vol. 73 Supl. 1/Abril-Junio: S146-S149.
3. Berman, A. Motechin, R. Wiesenfeld, M. and Holz, M. (2017). "The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials". Review article *npj Precision Oncology* 1:35 ; doi:<https://10.1038/s41698-017-0038-6>
4. Cui, J., Shen, Y., & Li, R. (2013). "Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain". *Trends in Molecular Medicine*, 19(3), 197–209. doi:<https://10.1016/j.molmed.2012.12.007>
5. Currie, H. y Williams, C. (2008). "Menopause, Cholesterol and Cardiovascular Disease". *US Cardiology*;5(1):12–4 DOI: <https://doi.org/10.15420/usc.2008.5.1.12>
6. Das, S., Alagappan, V. K. T., Bagchi, D., Sharma, H. S., Maulik, N., & Das, D. K. (2005). "Coordinated induction of iNOS–VEGF–KDR–eNOS after resveratrol consumption". *Vascular Pharmacology*, 42(5-6), 281–289. doi: <https://10.1016/j.vph.2005.02.013>
7. Duncan, A. M. (2007). "Phytoestrogens in Functional Foods": edited by Fatih Yildiz, 2005, 336 pages. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 571–571. doi:<https://10.1093/ajcn/85.2.571>
8. Enseleit, F., Lüscher, T. F. and Ruschitzka, F. (2003). "Angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial dysfunction: focus on ramipril". University Hospital, Cardiovascular Center Cardiology, Zürich, Switzerland. *European Heart Journal Supplements* 5 (Supplement A), A31–A36 1520-765X/03/0A0031 + 06 © The European Society of Cardiology.
9. Espinosa, E. (2009). "Infarto agudo de miocardio. Clínica y tratamiento". *OFFARM*. Vol. 28 Número 03 Marzo. *Ámbito farmacéutico, Educación Sanitaria*. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13133617>
10. Feng, L., Ren, J., Li, Y., Yang, G., Kang, L., Zhang, S., ... Qi, Z. (2018). "Resveratrol protects against isoproterenol induced myocardial infarction in rats through VEGF-B/AMPK/eNOS/NO signaling pathway". *Free Radical Research*, 1–191. <https://doi:10.1080/10715762.2018.1554901>
11. Fernández, C. y Gallego, C. (1995). "Utilidad terapéutica de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina". *Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga, España. Farm. Hosp.*; 19: 3-9.

12. Fitzgerald, G. (2020). "The Menstrual Cycle". Recuperado de: <https://teachmephysiology.com/reproductive-system/development-maturation/menstrual-cycle/>
13. Franco, Y., Mendoza-Fernández, V. y Lemini, C. (2003). "Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular". Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. Rev. Fac. Med. UNAM Vol. 46 No. 3 Mayo-Junio.
14. Frangogiannis, N. (2015). "Pathophysiology of Myocardial Infarction". American Physiological Society. Compr Physiol 5:1841-1875. Volume 5, October 2015. DOI: <https://10.1002/cphy.c150006>
15. Goa, K. L., Balfour, J. A. y Zuanetti, G. (1996). "Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the early management of acute myocardial infarction". Drugs, 52 (4), 564-588. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652040-00011>
16. Higuera, A. L. M. (2015). "Efecto Cardioprotector del Resveratrol: Mecanismos Implicados". Universidad de Illes Balears, Facultad de Ciencias. Memoria fin de grado. Páginas 6-10.
17. Honour, J. (2018). "Biochemistry of the menopause". Annals of Clinical Biochemistry, Vol. 55(1) 18–333. DOI: <https://10.1177/0004563217739930>
18. Jang, I.-A., Kim, E., Lim, J., Kim, M., Ban, T., Yoon, H., Park, C., et al. (2018). "Effects of Resveratrol on the Renin-Angiotensin System in the Aging Kidney". Nutrients, 10(11), 1741. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu10111741>
19. Jiménez, A. y Rincón, J. (2018). "Climaterio y menopausia". Departamento de Integración de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. Vol. 61, No 2, Marzo-Abril.
20. Kanamori, H., Takemura, G., Goto, K., Tsujimoto, A., Ogino, A., Takeyama, T., ... Minatoguchi, S. (2013). "Resveratrol Reverses Remodeling in Hearts with Large, Old Myocardial Infarctions through Enhanced Autophagy-Activating AMP Kinase Pathway". The American Journal of Pathology, 182 (3), 701–713. <https://doi:10.1016/j.ajpath.2012.11.009>
21. Kim, E., Kim, M., Lim, J., Kim, Y., Shin, S., Park, C., Kim, Y., Chang, Y. Yoon, H. y Choi, B. (2018). "The protective effect of resveratrol on vascular aging by modulation of the renin-angiotensin system". Atherosclerosis, Volume 270, Pages 123-131, ISSN 0021-9150, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.043>.
22. Li, Xia, Hasselwander, & Daiber. (2019). "Resveratrol and Vascular Function". International Journal of Molecular Sciences, 20(9), 2155. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092155>

23. Louis XL, Raj P, Chan L, Zieroth S, Netticadan T, Wigle JT. (2019). "Are the cardioprotective effects of the phytoestrogen resveratrol sex-dependent?". *Can J Physiol Pharmacol.* Jun;97(6):503-514. doi:<https://10.1139/cjpp-2018-0544>
24. Lucas, A. C. (2009). "Estudio de la complejación del resveratrol por diferentes tipos de ciclodextrinas". Facultad de ciencias de la salud, de la actividad física y del deporte. Departamento de tecnología de la alimentación y nutrición. Universidad Católica San Antonio, Murcia. Noviembre. Tesis. Páginas 15-24.
25. Luisi, S., Florio, P., Reis, F. y Petraglia, F. (2005). "Inhibins in male and female reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation, and early pregnancy". *Update of human reproduction.* Vol. 11, Num. 2 March/April, pages 123-135. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh057>
26. Mahajan, A., Patni R. y Gupta, V. (2019). "Menopause and cardiovascular disease". *J Mid-life Health;* 10:55-6. Volume 10, Issue 2 April-June DOI: <https://10.4103/0976-7800.261983>
27. Mazzotta, G. y Vecchio, C. (1994). "Angiotensin converting enzyme inhibitors during acute phase of myocardial infarct". *Giornale italiano di cardiologia,* 24(1), 59-70.
28. Mehta, L., Beckie, T., et al. (2016). "Acute Myocardial Infarction in Women. A Scientific Statement From the American Heart Association". November 16, 2017. <http://circ.ahajournals.org> 133:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351.
29. O'Neal, W., Griffin, W., Kent, S. and Virag, J. (2012). "Cellular Pathways of Death and Survival in Acute Myocardial Infarction". Department of Physiology, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, NC, USA. *Cardiology Clin. Exp. Cardiology,* S:6 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.S6-003>
30. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. "Enfermedades cardiovasculares". 17 de mayo de 2017. Recuperado de: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
31. Organización Mundial de la Salud. 2021. Recuperado de https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/
32. Pott, A. (2017). "Phytopharmaceuticals – fighting disease with natural substances". BIOPRO Baden-Württemberg GmbH. Healthcare industry BW. 17-Jan-2017. Recuperado de: <https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/en/article/dossier/phytopharmaceuticals-fighting-disease-with-natural-substances>
33. Pullen, C., Coulson, F. R., & Fenning, A. (2014). "Effects of Resveratrol and Nebivolol on Isolated Vascular and Cardiac Tissues from Young Rats". *Advances in Pharmacological Sciences,* 2014, 1–8. doi:<https://10.1155/2014/720386>
34. Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A. (2012). "Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular". *Nutrición*

Hospitalaria. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. Instituto de Investigación en Ciencias de Alimentación (CIAL, CSIC-UAM). Madrid. España;27(1):76-89 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318.

35. Rabkin S. W. (1993). "*Lisinopril increases the recovery during reoxygenation and resistance to oxidative damage in cardiomyocytes*". European journal of pharmacology, 238(1), 81–88. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90508-f](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90508-f)
36. Rakici, O., Kiziltepe, U., Coskun, B., Aslamaci, S., & Akar, F. (2005). "*Effects of resveratrol on vascular tone and endothelial function of human saphenous vein and internal mammary artery*". International Journal of Cardiology, 105 (2), 209–215. <https://doi:10.1016/j.ijcard.2005.01.013>
37. Renna, N. y Miatello, R. (2017). "*Fisiología del Músculo Liso Vascular*". Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Capítulo 36. Grupo de Trabajo de Mecánica Cardiovascular e Hipertensión Arterial. Recuperado de: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.036.pdf>
38. Rosano, G., Vitale, C., Marazzi, G. and Volterrani, M. (2007). "*Menopause and cardiovascular disease: the evidence*". Department of Medical Sciences, Center for Clinical and Basic Research, Cardiovascular Research Unit, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy. CLIMACTERIC; 10(Suppl 1):19–24. International Menopause Society. DOI: <https://10.1080/13697130601114917>
39. Shoieb, S. M., & El-Kadi, A. O. S. (2020). "*Resveratrol attenuates angiotensin II-induced cellular hypertrophy through the inhibition of CYP1B1 and the cardiotoxic mid-chain HETE metabolites*". Molecular and Cellular Biochemistry. doi:<https://10.1007/s11010-020-03777-9>
40. Taraborrelli, S. (2015). "*Physiology, production and action of progesterone*". Acta Obstet Gynecol Scand; 94: 8–16. DOI: <https://10.1111/aogs.12771>
41. Yoshiyama, M., Nakamura, Y., Omura, T., Izumi, Y., Matsumoto, R., Oda, S., Takeuchi, K., Kim, S., Iwao, H. y Yoshikawa, J. (2005). "*Angiotensin converting enzyme inhibitor prevents left ventricular remodelling after myocardial infarction in angiotensin II type 1 receptor knockout mice*". Department of Internal Medicine and Cardiology, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Abeno-ku, Osaka, Japan. Heart Aug.; 91(8): 1080-1085. <https://doi:10.1136/htr.2004.035618>
42. Zhang, X., Huang, L. F., Hua, L., Feng, H. K., & Shen, B. (2019). "*Resveratrol protects myocardial apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats with acute myocardial infarction via blocking P13K/Akt/e-NOS pathway*". European review for medical and pharmacological sciences, 23(4), 1789–1796. https://doi.org/10.26355/eurrev_201902_17142