



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Efectividad del ejercicio aeróbico mediante nado forzado, previo al infarto de miocardio, sobre la función cardiovascular en ratas Wistar hembra”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:

Karen Michelle Sosa Pascacio

ASESOR:

Dra. Jazmín Flores Monroy

COASESOR:

Dra. Diana Ramírez Hernández



Cuatitlán Izcalli, Estado de México a 21 de agosto del 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

El presente trabajo de tesis se llevó a cabo gracias al apoyo otorgado por los subsidios CONACYT A1-S-8958; PAPIIT IN202022 para el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la FESC campo I, Universidad Nacional Autónoma de México.

Primero quiero agradecer a la Dra. Jazmín Flores Monroy y a la Dra. Diana Ramírez Hernández por todo el apoyo otorgado durante el desarrollo de este proyecto, por los conocimientos que no dudaron en compartir conmigo, por la motivación ofrecida a cada paso para reinventar día con día a partir de diferentes retos, mi propio crecimiento profesional y por otorgarme la valiosa oportunidad de trabajar a su lado, aprendiendo de todo el gran trabajo que han desarrollado durante su trayectoria como docentes del departamento de Farmacología y Bioquímica, así mismo, también agradezco al Laboratorio de Farmacología del Miocardio los múltiples proyectos de investigación que ofertan semestre con semestre, los cuales son una gran oportunidad para trabajar en pro de la salud, es por ello que también agradezco a la máxima casa de estudios, y a mi querida Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por brindarme los recursos necesarios para formar mi trayectoria como una profesionista de la Licenciatura en Farmacia, responsable, solidaria, empática y con una bastedad de conocimientos que me permitirán seguir adelante con la siguiente etapa de mi vida.

Por ello y más, muchas gracias...

Dedicatoria

Jamás podré retribuir completamente todo lo que me han dado en estos 24 años de vida, pero este trabajo de tesis es un granito de arena del mar que deseo surcar, deseo que al leer estas páginas puedan llenarse de orgullo del trabajo que han logrado. Este esfuerzo también refleja la admiración que les profesó por ser los profesionistas que son hoy en día y por haberme enseñado que siempre es posible apuntar a la grandeza de los deseos que hay en nuestro corazón, y conseguirlos. A ustedes mamá y papá por todo el cariño y el apoyo que me siguen dando, por la confianza que le otorgaron a mis decisiones y por siempre mantenerse firmes ante la adversidad.

A cada uno le agradezco en lo individual, a ti mamá porque eres una mujer increíble que se ha levantado de entre sus peores momentos luchando por ser plena y feliz día con día, me has enseñado que ninguna dificultad es el fin del mundo y que siempre hay que tener el valor de seguir adelante con el camino que elegimos tomar para alcanzar el éxito. Así mismo, te agradezco papá por ser tan firme y constante en tus decisiones, por enseñarme a siempre ver claro el camino y nunca desistir aun cuando los retos sean enormes, me otorgaste carácter para enfrentar la adversidad a mi manera y me dejaste siempre elegir mi vida sin ningún reproche, por esto y por todo lo que ustedes son, yo les agradezco.

A todos mis viejitos, que me dieron el corazón que orgullosamente cargo, para ustedes también es este gran logro porque todo su cariño siempre fue el incentivo perfecto para seguir adelante, porque me escucharon a cada paso y me dejaron aprender de ustedes las bellas formas que tiene la vida para marcar el tiempo en la piel, porque cada uno me dio un cachito de su historia, de sus logros y de su experiencia, con la finalidad de siempre mantener mi valor como persona. Este párrafo es para mi abuelita Mary por su alegría, para Vicky por ser el amor andando, para mi tía Yoya en virtud de todo el cariño y el orgullo que me comparte, para mi tía Celia porque de ella nace todo lo que ahora me enorgullece ser y para mi abuelo Ramón, por todas las historias tan maravillosas de su vida, que compartió conmigo.

A mis hermanos, Jonathan y Oscar, con el propósito de que en este trabajo encuentren el reflejo de la alegría que el esfuerzo puede dar, deseando que con este resultado puedan entender lo mucho que vale seguir los sueños y ser agradecido con aquellos que te permiten cumplirlos, esperando que atesoren cada momento de enseñanza en sus vidas y que sea a donde sea que decidan ir sepan que cuentan conmigo para compartirles un poco de lo que, en estos años de carrera, he podido aprender.

A toda mi familia y familiares agradezco el estar presentes en mi vida, que, aunque parecen aisladas las etapas en las que coincidimos, los pasos que me trajeron a este momento fueron impulsados por el inmenso amor que me brindaron. Aunque no mencione a cada uno, los llevo en el corazón, ya que han aportado a mi vida un pedacito de la suya, por todo el aprendizaje que me he llevado de los momentos que he compartido con cada uno de ustedes y por el cariño que me tienen. Porque esta vida con sus infinitas complicaciones siempre te enseña a seguir andando.

A mis amigos y todos aquellos que compartieron un espacio en mi vida durante estos 4 años y cachito de carrera, agradeciendo que su presencia en esta trayectoria facilitó mucho disfrutar de los días que eran más largos que otros y de los momentos en los que nos ganaba el tiempo para obtener un buen resultado de nuestro trabajo. Para Ale y para Sam especialmente les dedico un espacio en estas páginas porque ellos de sobra saben cuánto los quiero y cuán agradecida estoy por el apoyo incondicional que me brindaron en todo este tiempo, por las muchas veces que me hicieron reír, que me dejaron caer para aprender y que me ayudaron a levantar, creo que estas palabras no bastan para expresar cuanto agradezco lo mucho que alegraron mi vida en este proceso, pero espero que este logro sea también un espejo de enseñanza que les suministre un impulso hacia lo mucho que ustedes lograrán alcanzar.

Nuevamente menciono la Dra. Jazmín y de la Dra. Diana, agradeciendo la paciencia que me profesaron en el transcurso del desarrollo de este escrito, el tiempo valioso que me brindaron, la sabiduría que poseen y la destreza con la que cada día realizan su trabajo, es una fuente de admiración e inspiración en mi vida, agradezco la confianza otorgada para abrirme las puertas a su labor como investigadoras y como docentes.

Agradezco y dedico este escrito a la máxima casa de estudios y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por la oportunidad y los recursos que me brindaron para lograr una carrera universitaria; me siento orgullosa de pertenecer y poder presentar este trabajo para egresar de esta Universidad como Licenciada en Farmacia y deseo que todos quienes tengan la oportunidad de ingresar a ella le dediquen lo mejor de sí mismos para lograr una carrera profesional que les haga felices y les permita retribuir un poco de lo que la UNAM, a lo largo de nuestra trayectoria académica, nos ofrece.

...

Por último, quiero dedicar este trabajo de tesis, a mi ángel de la guarda, por todos esos momentos en los que el miedo me paralizó y me acerqué a ti con mil y una peticiones, pero especialmente porque algún día te lo prometí y aquí está. Siempre fuiste mi ejemplo a seguir y deseo que allá donde quiera que estés, me puedas leer. GRACIAS por acompañarme hasta acá, tu recuerdo siempre estará presente en mi vida.

Contenido

1.	<u>Incidencia del infarto al miocardio en mujeres</u>	10
	<u>1.1 Factores de riesgo para cardiopatía isquémica</u>	11
	<u>1.2 Epidemiología IM América</u>	12
	<u>1.3 Epidemiología IM Latinoamérica</u>	14
	<u>1.4 Infarto de miocardio en adultos jóvenes</u>	15
2.	<u>Tratamiento del infarto de miocardio</u>	17
	<u>2.1 Tratamientos farmacológicos para tratar el IM</u>	17
	<u>2.1.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)</u>	17
	<u>2.1.2 Beta bloqueadores</u>	19
	<u>2.1.3 Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)</u>	20
	<u>2.1.4 Ionotrópicos</u>	22
	<u>2.2 Tratamientos no farmacológicos para tratar el IM</u>	23
3.	<u>Reactividad vascular</u>	25
	<u>3.1 Clasificación de los vasos sanguíneos</u>	26
	<u>3.1.1 Arterias</u>	28
	<u>3.1.2 Venas</u>	28
	<u>3.1.3 Capilares</u>	29
	<u>3.2 Descripción de la biomecánica aórtica</u>	30
	<u>3.3 Componentes de la MEC y su relación con la aorta</u>	32
	<u>3.4 Mecanismo de contracción y relajación vascular</u>	33
	<u>3.5 Influencia de la resistencia vascular en el IM</u>	36
4.	<u>Modelos <i>in vitro</i> para evaluar la reactividad vascular</u>	37
	<u>4.1 Modelos <i>in vitro</i></u>	39
	<u>4.1.1 Miografía con alambre</u>	39
	<u>4.1.2 Baño de órganos aislados</u>	40
	<u>4.1.3 Fuerza atómica microscópica</u>	41
5.	<u>Justificación</u>	42
6.	<u>Objetivo general</u>	43
	<u>6.1 Objetivos particulares</u>	43
7.	<u>Hipótesis</u>	43
8.	<u>Materiales y método</u>	43
	<u>8.1 Modelo de nado forzado</u>	43
	<u>8.2 Inducción de infarto de miocardio</u>	44
	<u>8.3 Porcentaje de área infartada</u>	44
	<u>8.4 Ecocardiografía</u>	44
	<u>8.5 Técnica de extracción de aorta</u>	45
	<u>8.6 Técnica de anillos aórticos para la evaluación de resistencia vascular en baño de órgano aislado</u>	46
	<u>8.7 Análisis estadístico</u>	47
9.	<u>Resultados</u>	47
10.	<u>Discusión</u>	53
11.	<u>Conclusión</u>	56
12.	<u>Referencias bibliográficas</u>	57
13.	<u>Anexo I</u>	63

Tablas

Tabla 1	<u>Recopilación de algunos factores de riesgo para la presencia de cardiopatía isquémica.</u>	11
Tabla 2	<u>Comparativa entre sexos por número de defunciones causadas por ECV.</u>	14
Tabla 3	<u>Trastornos pertenecientes a las enfermedades cardiovasculares y decesos reportados para cada uno con respecto al total de muertes causadas por ECV.</u>	14
Tabla 4	<u>Algunas de las indicaciones de los IECA.</u>	18
Tabla 5	<u>Clasificación según la estructura química de fármacos IECA.</u>	18
Tabla 6	<u>Identificación según la estructura química de fármacos IECA.</u>	19
Tabla 7	<u>Farmacocinética de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.</u>	19
Tabla 8	<u>Efectos mediados a través del estímulo de receptores β-adrenérgicos.</u>	19
Tabla 9	<u>Farmacocinética de los β-bloqueadores adrenérgicos.</u>	20
Tabla 10	<u>Farmacocinética de los antagonistas de receptores de angiotensina II.</u>	21
Tabla 11	<u>Farmacocinética de valsartan.</u>	21
Tabla 12	<u>Farmacocinética de LCZ696 (valsartan/sacubitril).</u>	22
Tabla 13	<u>Descripción general de medicamentos ionotrópicos utilizados en el tratamiento del IM.</u>	22
Tabla 14	<u>Sistema nervioso autónomo y la función cardiovascular.</u>	23
Tabla 15	<u>Regulaciones químicas, nerviosas y hormonales integradas que se producen antes del ejercicio.</u>	23
Tabla 16	<u>Regulaciones químicas, nerviosas y hormonales integradas que se producen después del ejercicio.</u>	24
Tabla 17	<u>Descripción de las subcapas que componen la túnica íntima.</u>	27
Tabla 18	<u>Características de los vasos sanguíneos arteriales.</u>	28
Tabla 19	<u>Características de los vasos sanguíneos venosos.</u>	28
Tabla 20	<u>Clasificación de los capilares según la constitución de su pared.</u>	29
Tabla 21	<u>Diferencias entre una arteria de conducción y una de resistencia.</u>	30
Tabla 22	<u>Capas que conforman la pared aórtica y su composición.</u>	31
Tabla 23	<u>Descripción de los componentes de la matriz extracelular en la aorta y sus funciones.</u>	32
Tabla 24	<u>Descripción de los factores extrínsecos e intrínsecos que permiten la regulación del tono vascular.</u>	35
Tabla 25	<u>Descripción de los factores de células endoteliales que permiten la regulación del tono vascular.</u>	36
Tabla 26	<u>Descripción de los materiales utilizados para la realización de la técnica y las generalidades de esta. [Modelo de nado forzado]</u>	43
Tabla 27	<u>Descripción de los materiales utilizados para la realización de la técnica y las generalidades de esta. [Técnica de extracción de aorta]</u>	45
Tabla 28	<u>Descripción de los materiales utilizados para la realización de la técnica y las generalidades de esta. [Anillos aórticos para baño de órganos aislado]</u>	46
Tabla 29	<u>Preparación de la solución de Krebs-Hensleit, descripción de compuestos con concentración y orden de adición.</u>	46
Tabla 30	<u>Comparación entre grupos (test Newman-Keuls múltiple) para angiotensina II.</u>	52
Tabla 31	<u>Comparación entre grupos (test Newman-Keuls múltiple) para fenilefrina.</u>	53

Anexo

Tabla 32	<u>Análisis ANOVA para angiotensina II.</u>	63
Tabla 33	<u>Análisis ANOVA para fenilefrina.</u>	63

Figuras

Figura 1	<u>Carga de enfermedades cardiovasculares a lo largo del tiempo, proporción por causa y factores de riesgo.</u>	12
Figura 2	<u>Estudio de vigilancia del riesgo de aterosclerosis en las comunidades, 1995 a 2014 (diagnosticados con hipertensión y actuales fumadores).</u>	15
Figura 3	<u>Estudio de vigilancia del riesgo de aterosclerosis en las comunidades, 1995 a 2014 (diagnosticados con diabetes y personas que previamente tuvieron un IAM).</u>	16
Figura 4	<u>Visualizaciones de la carga global de enfermedad: comparador.</u>	16
Figura 5	<u>En la imagen a se muestra la descripción anatómica de las capas que componen la pared del corazón, mientras que la imagen b, esquematiza la isquemia miocárdica en una arteria coronaria.</u>	17
Figura 6	<u>Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (traducido).</u>	18
Figura 7	<u>Mecanismo de acción de los fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA/ARA II) (modificada).</u>	20
Figura 8	<u>Molécula química valsartan.</u>	21
Figura 9	<u>Papel de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca.</u>	22
Figura 10	<u>Curva de rendimiento del ventrículo izquierdo.</u>	24
Figura 11	<u>Esquema anatómico del sistema vascular con nombres, donde de color azul se representa la circulación menor o pulmonar, y de color rojo la mayor o sistémica.</u>	25
Figura 12	<u>Constitución anatómica esquematizada de las capas que componen un vaso sanguíneo.</u>	27
Figura 13	<u>Esquema de las características sobre el tejido que componen las tunicas de las arterias que diferencian una arteria elástica de una arteria muscular y una arteriola.</u>	28
Figura 14	<u>Descripción esquemática de la clasificación descrita para los vasos venosos atendiendo a la característica de su pared en cada capa.</u>	28
Figura 15	<u>Esquema descriptivo sobre la estructura de los diferentes tipos de capilares.</u>	29
Figura 16	<u>Esquema histológico de la estructura aórtica. Compuesta de tres capas: íntima (I), media (M) y adventicia (A). En la imagen solo se muestran tres UML. [Imagen traducida]</u>	31
Figura 17	<u>Esquema que ejemplifica la constitución de los filamentos de actina y miosina respectivamente.</u>	33
Figura 18	<u>Disposición de las fibras contráctiles en las células de músculo liso vascular. [Imagen traducida]</u>	34
Figura 19	<u>En la imagen A), se muestran esquematizados los mecanismos de acoplamiento electromecánico y farmacomecánico para la liberación de calcio en las células de músculo liso, mientras que la imagen B), esquematiza la interacción de calcio con las fibras de miosina y actina.</u>	34
Figura 20	<u>Esquema del árbol vascular, involucrando la circulación sistémica (arteria en rojo) y la circulación pulmonar (venas en azul).</u>	39
Figura 21	<u>Representación de un miógrafo de hilo de 4 canales.</u>	39
Figura 22	<u>Esquema representativo del montaje de un vaso sanguíneo en tiras helicoidales para la realización de una miografía con alambre. [Imagen traducida]</u>	40
Figura 23	<u>Esquema que muestra los componentes del sistema de baño de órganos aislados.</u>	40
Figura 24	<u>Esquema representativo de un microscopio de fuerza atómica.</u>	41
Figura 25	<u>Glicocálix endotelial en microscopía electrónica.</u>	42

Gráficas

Gráfica 1	<u>Prevalencia ajustada por edad según la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud 2017.</u> 12
Gráfica 2	<u>Porcentaje de prevalencia de ECV entre 2015 y 2018 en mujeres americanas según la etnia.</u> 13
Gráfica 3	<u>Porcentaje de incidencia de previo IM en mujeres americanas (edad de 20 años o más) según la etnia.</u> 13
Gráfica 4	<u>Representación de las defunciones causadas por ECV en 2017 para ambos sexos.</u> 14
Gráfica 5	<u>Tasa de defunciones registradas por el INEGI para ECV de 2008 a 2017.</u> 14
Gráfica 6	<u>Comparativa de las defunciones por ECV con respecto al sexo y la edad.</u> 15
Gráfica 7	<u>Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar sometidas únicamente a la técnica de nado forzado (grupo control).</u> 47
Gráfica 8	<u>Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar sometidas únicamente a la técnica de nado forzado (grupo control).</u> 47
Gráfica 9	<u>Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar, sometidas a nado forzado y con oclusión coronaria (grupo E. + OC).</u> 48
Gráfica 10	<u>Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar, sometidas a nado forzado y con oclusión coronaria (grupo E. + OC).</u> 48
Gráfica 11	<u>Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar que fueron inducidas a un infarto al miocardio (grupo IM).</u> 49
Gráfica 12	<u>Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar que fueron inducidas a un infarto al miocardio (grupo IM).</u> 49
Gráfica 13	<u>Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar tratadas con valsartan y con oclusión coronaria (grupo valsartan + OC).</u> 50
Gráfica 14	<u>Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar, tratadas con valsartan y con oclusión coronaria (grupo valsartan + OC).</u> 50
Gráfica 15	<u>Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para los 4 grupos de ratas Wistar hembra.</u> 51
Gráfica 15.1	<u>Comparativa entre grupo IM angiotensina II y grupo E. + OC angiotensina II.</u> 51
Gráfica 16	<u>Curva de concentración fenilefrina vs. respuesta contráctil para los 4 grupos de ratas Wistar hembra.</u> 52
Gráfica 16.1	<u>Comparativa entre el grupo IM fenilefrina con respecto al grupo E. + OC fenilefrina y entre el grupo control con respecto al grupo IM fenilefrina.</u> 53

Abreviaturas

<i>ECV</i>	<i>Enfermedades Cardiovasculares</i>
<i>IAM</i>	<i>Infarto Agudo de Miocardio</i>
<i>IM</i>	<i>Infarto de Miocardio</i>
<i>OMS</i>	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
<i>INEGI</i>	<i>Instituto Nacional de Estadística y Geografía</i>
<i>CIE</i>	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades</i>
<i>AHA</i>	<i>Asociación Estadounidense del Corazón</i>
<i>OCDE</i>	<i>Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico</i>
<i>IECA</i>	<i>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</i>
<i>BDK</i>	<i>Bradicinina</i>
<i>Ang II</i>	<i>Angiotensina II</i>
<i>AR</i>	<i>Receptores adrenérgicos</i>
<i>α-AR</i>	<i>Receptores alfa adrenérgicos</i>
<i>β-AR</i>	<i>Receptores beta adrenérgicos</i>
<i>AMPc</i>	<i>Monofosfato de adenosina cíclico</i>
<i>SRA</i>	<i>Sistema Renina-Angiotensina</i>
<i>ARA II</i>	<i>Antagonistas de los receptores de angiotensina II</i>
<i>ARNI</i>	<i>Inhibidor del receptor de angiotensina-nepilisinina</i>
<i>SNA</i>	<i>Sistema Nervioso Autónomo</i>
<i>SNS</i>	<i>Sistema Nervioso Simpático</i>
<i>SA</i>	<i>Nodo sinoauricular</i>
<i>AT₁</i>	<i>Receptor de angiotensina II tipo 1</i>
<i>CML</i>	<i>Células del músculo liso</i>
<i>PA</i>	<i>Presión arterial</i>

1. Incidencia del infarto al miocardio en mujeres

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), que consisten en cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, así como una serie de otras afecciones cardíacas y vasculares, constituyen la principal causa de mortalidad mundial y son un factor importante que reduce la calidad de vida (*Mensah et al., 2019*). Estas se encuentran por delante de los tumores y las enfermedades respiratorias, siendo responsables del 30% de los fallecimientos en varones (cardiopatía isquémica en primer lugar) y el 36% en mujeres (enfermedad cerebrovascular primer lugar y cardiopatía isquémica en segundo lugar) (*Farmacéuticos, 2020*).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las ECV como un grupo de trastornos que afectan principalmente al corazón y los vasos sanguíneos. Este término es un concepto genérico empleado para referir a un conjunto de patologías y enfermedades diversas en sus causas o etiología, y en sus manifestaciones clínicas (signos y síntomas) (*Menéndez, 2006*).

La OMS apunta que, en 2015, 17,7 millones de personas murieron por alguna ECV (para 2018 se hablaba ya de 17,9 millones de decesos), lo que representa un 30% de todas las muertes registradas a nivel mundial. Estas cifras fueron confirmadas por el último informe del *Global Burden of Disease Study* (con cifras relativas al año 2017) (*Farmacéuticos, 2020*).

En el volumen I de la CIE de la OMS para la organización de enfermedades respectivas al sistema circulatorio se pueden encontrar los siguientes trastornos (*OMS, 1995*):

- Fiebre reumática aguda
- Enfermedades cardíacas reumáticas crónicas
- Enfermedades hipertensivas
- Enfermedades isquémicas del corazón
- Enfermedad cardiopulmonar
- Otras formas de enfermedad del corazón
- Enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades de las arterias, arteriolas, y de los vasos capilares
- Enfermedades de las venas, los vasos y de los ganglios linfáticos, no clasificadas en otro módulo
- Otros trastornos y los no especificados del sistema circulatorio

Dichos grupos engloban una subclasificación que incorpora un sin número de enfermedades que como se menciona anteriormente, difieren entre sí.

Se encuentra reportado que, en países con dificultades socioeconómicas las ECV predominantes son aquellas cuya patología subyacente es la arteriosclerosis y la trombosis arterial subsecuente: la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares, en su mayoría, y las trombosis arteriales (*Menéndez, 2006*).

Con base en lo anterior, se puede percibir que el número de trastornos que engloba el término ECV es muy grande, por ello se buscó abordar de forma precisa la incidencia del infarto de miocardio centralizado al sexo femenino, comparando algunas estadísticas nacionales (expedidas por el INEGI) con datos arrojados por la Asociación Estadounidense del Corazón.

El grupo de enfermedades isquémicas del corazón incorpora en su clasificación el infarto agudo de miocardio (IAM) y la angina de pecho, entre otros padecimientos, según la CIE de la Organización Mundial de la Salud en su volumen I. Este grupo viene definido como una cardiopatía isquémica ocasionada por la arteriosclerosis de las arterias coronarias, es decir, en estos vasos sanguíneos existe la formación de colágeno, acumulación de lípidos y células inflamatorias, esto provoca el ensanchamiento de mismas (*Pérez, s.f.*).

1.1 Factores de riesgo para cardiopatía isquémica

Algunos de los factores de riesgo que propician la presencia de uno de los tipos de cardiopatía isquémica son:

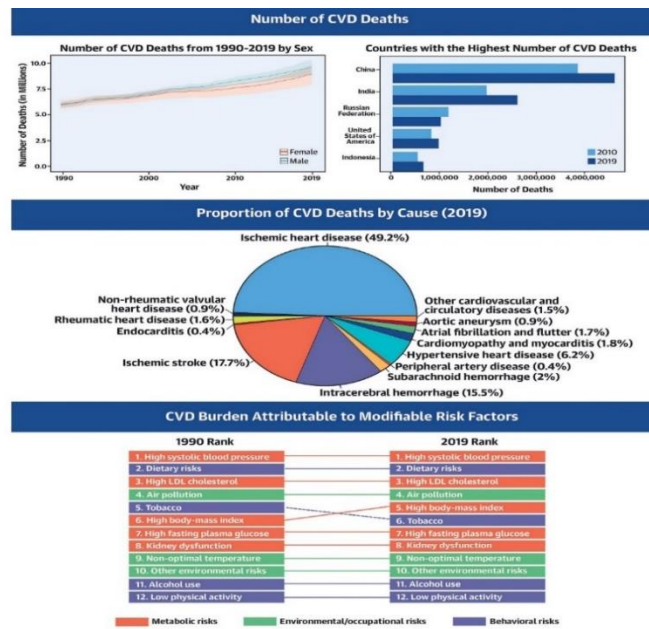
Tabla 1. Recopilación de algunos factores de riesgo para la presencia de cardiopatía isquémica (Menéndez, 2006).

FACTORES DE RIESGO		
NO MODIFICABLES	MODIFICABLES	
<i>Edad</i>	<i>Tabaquismo</i>	El riesgo del infarto al miocardio en fumadores es más del doble que en los no fumadores. El tabaquismo en la mujer está estrechamente ligado a las rutinas asociadas al cuidado de personas.
<i>Sexo</i>	<i>Obesidad</i>	En sociedades occidentales, el peso corporal aumenta con la edad en ambos sexos, sin embargo, el ritmo en el que aumenta en la mujer es más acelerado que en hombres de la misma edad.
<i>Herencia (factores genéticos)</i>	<i>Diabetes</i>	Las mujeres con diabetes tienen entre 3 a 5 veces mayor riesgo de padecer enfermedades cardíacas e ictus que las mujeres no diabéticas. En cambio, en hombres el riesgo de cardiopatía isquémica en presencia de diabetes es de 2-3.
	<i>Colesterol elevado</i>	A medida que aumenta el colesterol en sangre, mayor es el riesgo de cardiopatía coronaria. Este, a su vez depende de la edad, el sexo, la herencia y la alimentación. Antes de la menopausia (en general), las mujeres tienen menores niveles de colesterol que los hombres.
	<i>Hipertensión arterial</i>	La hipertensión arterial aumenta con la edad en ambos sexos. Si bien, las mujeres tienen niveles inferiores a la de los hombres antes de la menopausia, las cifras se elevan después de esta, y a partir de los 55 años superan a las de los hombres. En mujeres con antecedentes familiares de hipertensión arterial y sobrepeso, existe un mayor riesgo.
	<i>Alcohol</i>	El riesgo de cardiopatía isquémica en las personas que beben cantidades moderadas de alcohol es menor que las que no beben alcohol. Las mujeres metabolizan más lentamente el alcohol que los hombres.
FACTORES CARDIOVASCULARES EXCLUSIVOS DE LA MUJER		
<i>Contraceptivos orales</i>	Las píldoras anticonceptivas aumentan ligeramente el riesgo de infarto de miocardio en las mujeres antes de la menopausia, en especial por encima de los 35 años.	
<i>Estrógenos endógenos</i>	Se cree que la baja frecuencia de la enfermedad coronaria en las mujeres es debida a que los niveles endógenos de hormonas femeninas (estrógenos) confieren una protección especial al sistema circulatorio, por medio de mecanismos biológicos complejos.	
<i>Ovarios poliquísticos</i>	La presencia de esta enfermedad confiere un riesgo cardiovascular elevado al ir asociado a la obesidad, a la resistencia a la insulina y diabetes.	

El tipo de cardiopatía isquémica de interés del presente trabajo es el IAM, este se define como un trastorno grave que se presenta en consecuencia a la obstrucción de una arteria coronaria por un trombo, lo que resulta en la necrosis (muerte) del territorio que irriga la arteria obstruida. Por tanto, la gravedad del IM dependerá de la cantidad de tejido de músculo cardíaco que se pierda (*Pérez, s.f.*).

Actualmente se sabe que existen diferencias específicas por sexo en la presentación, los mecanismos fisiopatológicos y los resultados en pacientes con IAM. La salud de la mujer involucra dos aspectos: las diferencias de sexo resultantes de factores biológicos y las diferencias de género afectadas por factores sociales, ambientales y comunitarios más amplios.

Figura 1. Carga de enfermedades cardiovasculares a lo largo del tiempo, proporción por causa y factores de riesgo. (Roth et al., 2020)

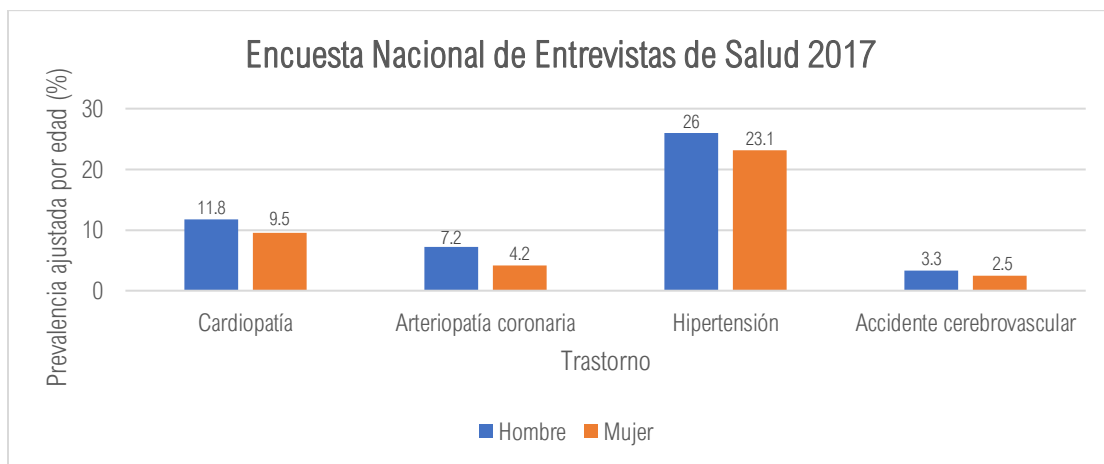


1.2 Epidemiología del IM en América

La Asociación Estadounidense del Corazón en colaboración con los Institutos Nacionales de Salud y otras agencias gubernamentales, expide anualmente un documento que reúne las estadísticas más actuales en relación con las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares y los factores de riesgo que impactan sobre las ECV.

En 2017 la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud reporta que la prevalencia ajustada por edad de todos los tipos de enfermedades cardíacas fue del 10,6%, la prevalencia ajustada por edad de ECV entre blancos, negros, hispanos y asiáticos fue del 11%, 9,7%, 7,4% y 6,1%, respectivamente (Virani et al., 2020).

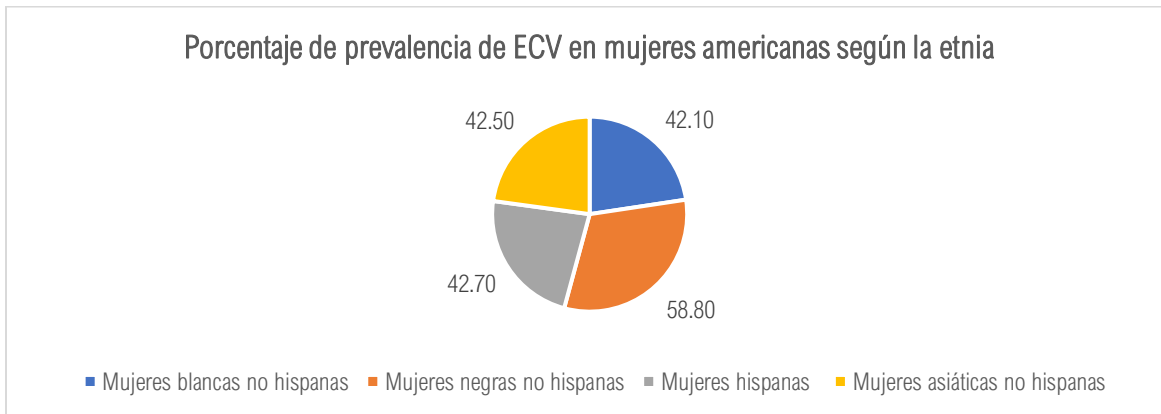
Gráfica 1. Prevalencia ajustada por edad según la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud 2017 (Virani et al., 2020).



Entre 2015 y 2018 el 44.4% de mujeres de 20 años o más, presentaba alguna forma de enfermedad cardiovascular, de las cuales el 42.1% eran mujeres blancas no hispanas, 58.8% mujeres negras no hispanas, el 42.7% mujeres hispanas y el 42.5% mujeres asiáticas no hispanas (American Heart Association, 2021).

Durante el año 2018 se registró un total de 420,164 muertes provocadas por algún tipo de ECV en mujeres de todas las edades. Dicho registro representó el 48.4% de muertes para el sexo femenino (*American Heart Association, 2021*).

Gráfica 2. Porcentaje de prevalencia de ECV entre 2015 y 2018 en mujeres americanas según la etnia (*American Heart Association, 2021*).

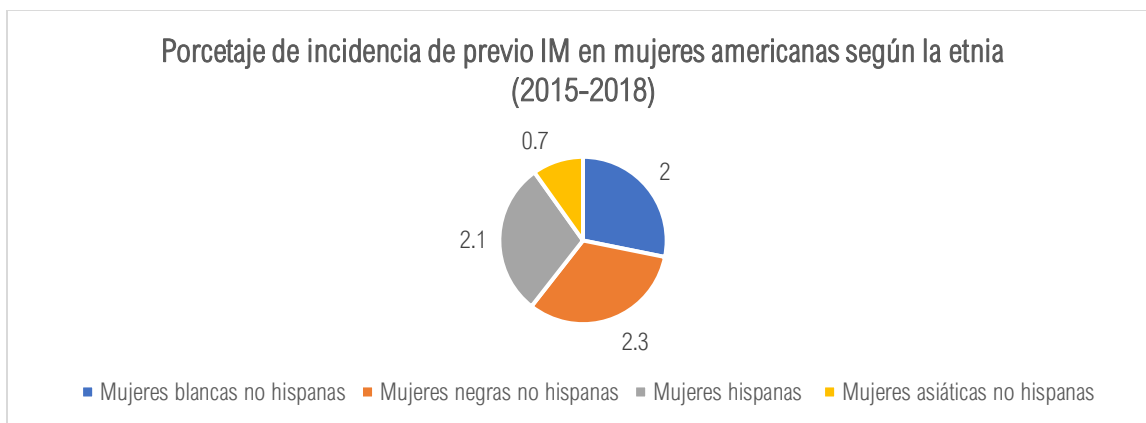


La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres estadounidenses. Se estima que desde 1984, la tasa anual de mortalidad por ECV sigue siendo mayor para las mujeres que para los hombres, sin embargo, en la última década, se aprecian marcadas reducciones en la mortalidad por ECV en las mujeres, esto atribuido, en parte, a un aumento de la conciencia, un mayor enfoque en las mujeres, el riesgo de una ECV y la mayor aplicación de tratamientos basados en la evidencia para la enfermedad coronaria establecida.

Las razones del aumento de las tasas de IAM entre mujeres en Estados Unidos son multifactoriales y están relacionadas con la prevalencia de la enfermedad y la influencia de la edad, la raza y la etnia.

Estadísticas que datan de 2015 a 2018, muestran que alrededor de 9.1 millones de mujeres vivas tenían una cardiopatía coronaria, de las cuales, 3.0 millones figuraban antecedentes de infarto de miocardio. En 2018 150,712 mujeres murieron por una cardiopatía coronaria, mientras que 44,531 decesos fueron por la presencia de un IM (*American Heart Association, 2021*).

Gráfica 3. Porcentaje de incidencia de previo IM en mujeres americanas (edad de 20 años o más) según la etnia (*American Heart Association, 2021*).



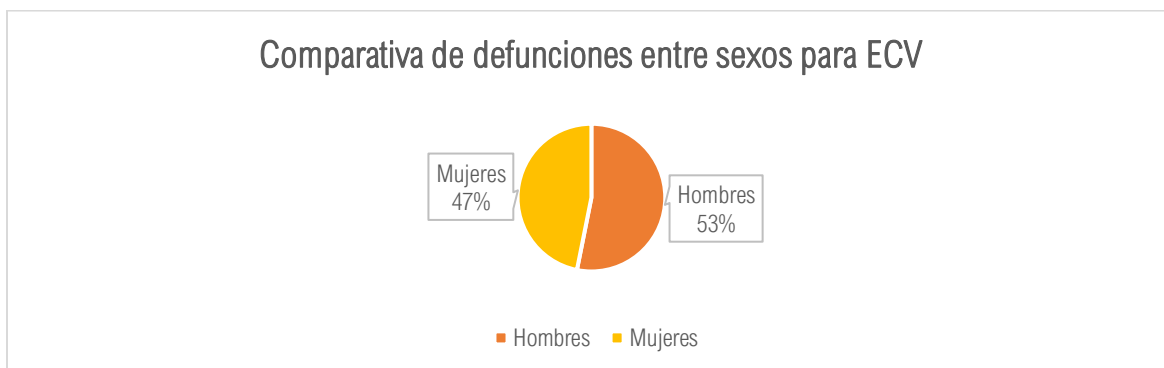
1.3 Epidemiología del IM en Latinoamérica

Durante el año 2017, en México el INEGI reportó que el 88.6% (622, 647) de las muertes se debieron a enfermedades y problemas relacionados con la salud, de dicho porcentaje, las enfermedades del corazón correspondían a un 20.1% (141, 619). Dentro de tal grupo de trastornos, las enfermedades isquémicas del corazón ocupan el primer lugar de decesos, presentando una alta incidencia en la población a partir de los 45 años (INEGI, 2018).

Tabla 2. Comparativa entre sexos por número de defunciones causadas por ECV (INEGI, 2018).

Defunciones por enfermedades cardiovasculares		
Total	Hombres	Mujeres
141,619	75,256	66,337

Gráfica 4. Representación de las defunciones causadas por ECV en 2017 para ambos sexos (INEGI, 2018).



Gráfica 5. Tasa de defunciones registradas por el INEGI para ECV de 2008 a 2017 (INEGI, 2018).

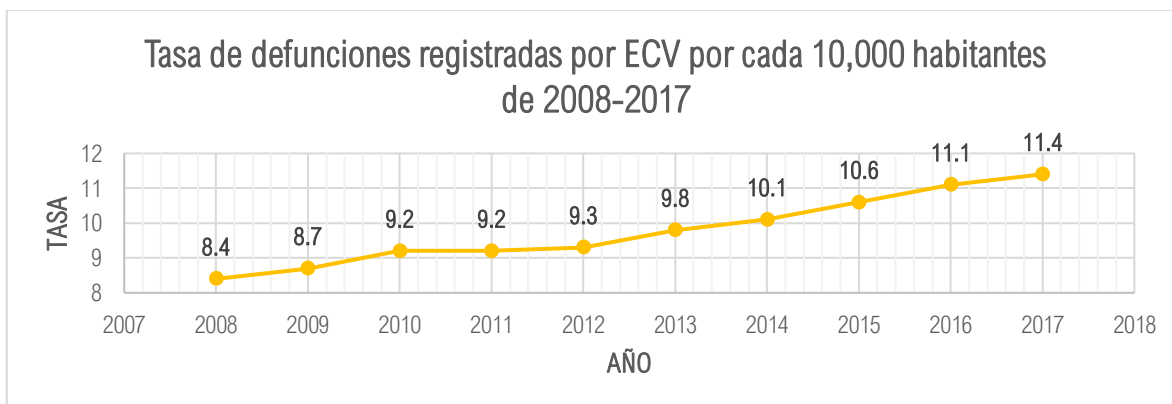
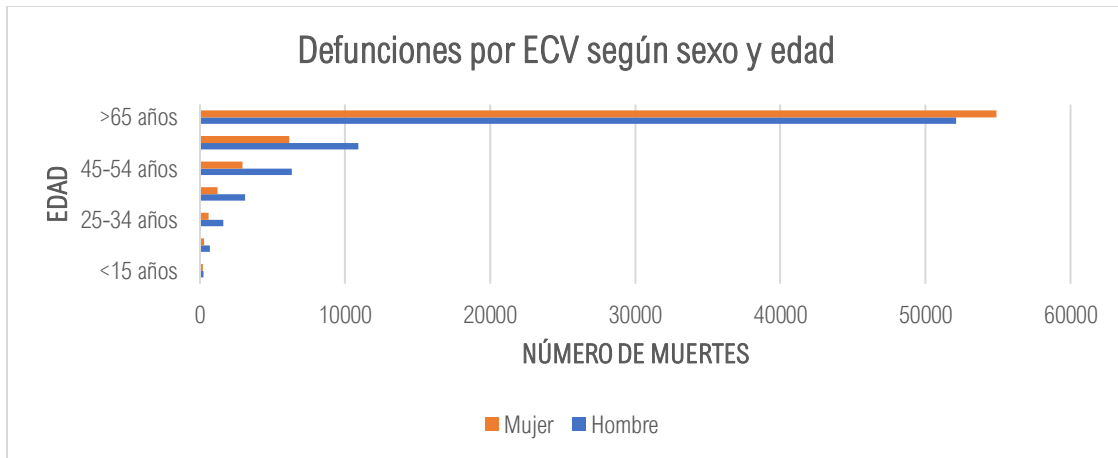


Tabla 3. Trastornos pertenecientes a las enfermedades cardiovasculares y decesos reportados para cada uno con respecto al total de muertes causadas por ECV (INEGI, 2018).

Enfermedades cardiovasculares				
Total	Isquémicas	Hipertensivas	Circulación pulmonar	Fiebre y enfermedad reumáticas crónica
141,619				
Porcentaje	71.9	16.4	11.1	0.6
Número	101,877	23,215	15,763	764

De este total de decesos causados por enfermedades del corazón, 75,256 (53.1%) fueron hombres y 66,337 (46.8%) mujeres. El grupo de edad en el cual se reporta la mayor mortalidad es en de 65 y más años (75.6%) (INEGI, 2018).

Gráfica 6. Comparativa de las defunciones por ECV con respecto al sexo y la edad (INEGI, 2018).



En México, las enfermedades isquémicas del corazón representan la primera causa de mortalidad, siendo un elevado porcentaje atribuible al IAM. En el país se tiene una tasa de mortalidad hospitalaria por IAM tres veces más alta que el promedio de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (28.1 contra 7.5 muertes por cada 100 egresos) en pacientes de 45 años y más (Gobierno de México, 2017).

1.4 Infarto de Miocardio en adultos jóvenes

Anteriormente se abordó la posición que ocupan las ECV en Estados Unidos, y aunque para 2016 se mostró una disminución dramática en la mortalidad por enfermedad de las arterias coronarias, durante las últimas 4 décadas, esta tendencia favorable no parece llegar a los adultos jóvenes, especialmente a las mujeres más jóvenes. De manera similar, las hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio entre adultos jóvenes no han disminuido, destacando la necesidad de investigar el IAM en este grupo que a menudo se descarta en la investigación de trastornos cardiovasculares. Por este hecho se ha postulado que la prevalencia creciente de obesidad, los factores de riesgo cardio-metabólicos y conductas adversas para la salud contribuyen a la variación observada en la esperanza de vida de los jóvenes en los Estados Unidos y otros países (Arora et al., 2019).

Una mayor carga de factores de riesgo cardio metabólicos también puede conducir a una incidencia más temprana de IAM a una edad más temprana.

A continuación, se presenta la prevalencia y tendencias temporales de los factores de riesgo cardiovascular entre mujeres y hombres jóvenes (35-54 años) que presentan un IAM.

Figura 2. Estudio de vigilancia del riesgo de aterosclerosis en las comunidades, 1995 a 2014 (diagnosticados con hipertensión y actuales fumadores). (Dreyer et al., 2017).

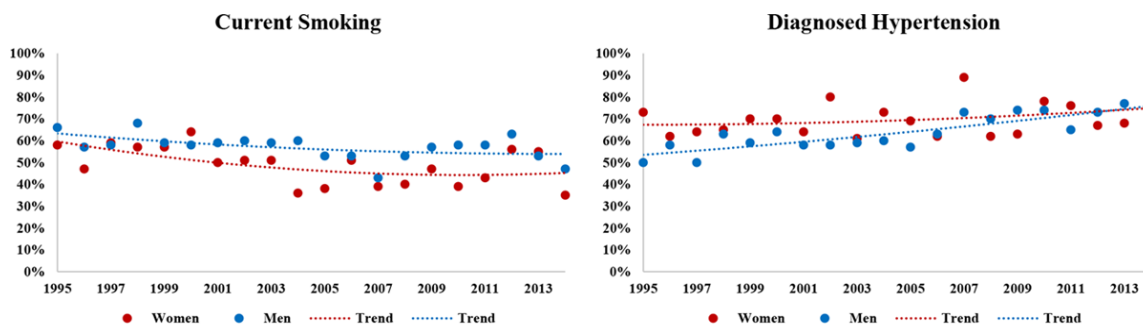
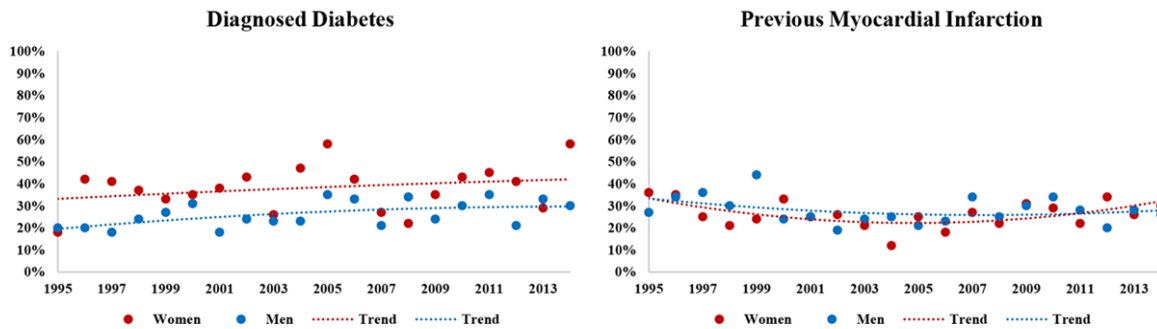


Figura 3. Estudio de vigilancia del riesgo de aterosclerosis en las comunidades, 1995 a 2014 (diagnosticados con diabetes y personas que previamente tuvieron un IAM). (Dreyer et al., 2017).

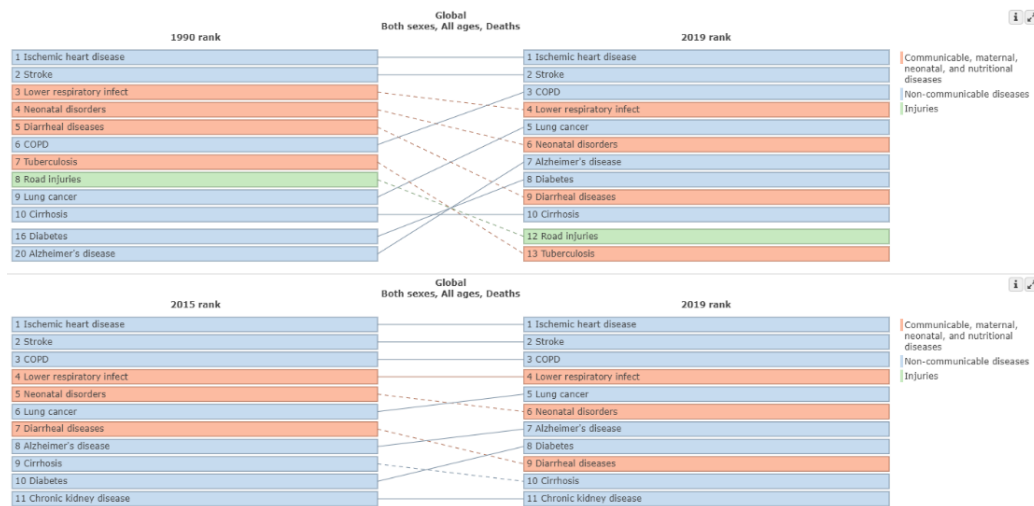


Dos grandes estudios internacionales dedicados a la previsión a futuro y de índole contemporánea (VIRGO y GENESIS-PRAXY), y varios estudios publicados actualmente, demuestran que cada vez se presta mayor atención a las mujeres jóvenes con infarto agudo de miocardio, así también, las campañas nacionales en Estados Unidos han avanzado significativamente a la comprensión del IAM en dicha población. Un supuesto importante reside en que, las mujeres jóvenes con IAM tienen características fisiológicas distintivas que son esencialmente exclusivas de cada población (Dreyer et al., 2017).

Con base en la recopilación de datos estadísticos sobre la incidencia y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares, principalmente la enfermedad coronaria, es posible percibir que las condiciones actuales en términos de salud, no permiten desviar la atención sobre los factores de riesgo modificables que la población puede atender para prevenir la incidencia y el aumento de dicho trastorno, si bien, en muchas ocasiones las ECV parten de un factor genético, actualmente, a nivel mundial se cuentan con programas que buscan estrategias para reducir la mortalidad por trastornos cardiovasculares.

Actualmente se cuenta con una base de datos proporcionada por el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud, la cual permite observar las principales cargas mundiales de morbilidad sobre los problemas de salud pública que impactan a la población, en ella se puede apreciar que las enfermedades isquémicas del corazón se posicionan en primer lugar de mortalidad alrededor del mundo, sin embargo, las cifras presentadas tienen como última actualización el año 2019, por lo que resta considerar que a la fecha, la pandemia mundial de SARS-Co-V-2 podría estar liderando o bien, alcanzando la posición que ocupan las ECV en dichas estadísticas mundiales sobre morbilidad.

Figura 4. Visualizaciones de la carga global de enfermedad: comparador (IHME, 2019)



2. Tratamiento del infarto de miocardio

Según la etiología y las circunstancias en las que se produce la lesión, el IM puede clasificarse en 5 tipos (Sweis & Jivan, 2020):

- **Tipo I:** Se trata de un IM que se presenta como consecuencia de un evento coronario primario a partir de una isquemia.
- **Tipo II:** Se desencadena una isquemia a partir del aumento de la demanda de oxígeno o bien, la disminución de la oferta de este.
- **Tipo III:** Está relacionado con la muerte súbita e inesperada que tiene una causa cardíaca.
- **Tipo IV**
 - **A:** Asociado con la intervención coronaria percutánea.
 - **B:** Asociado con la prótesis endovascular o stent.
- **Tipo V:** Relacionado con la cirugía de revascularización miocárdica.

El IM es definido como una patología que provoca muerte isquémica súbita en el tejido miocárdico, a partir de la oclusión trombótica de un vaso coronario provocado por el rompimiento de una placa vulnerable, esto conlleva una disminución o detención de la circulación de sangre arterial y, en consecuencia, se inducen profundas perturbaciones metabólicas e iónicas en la zona miocárdica afectada, lo que culmina en una rápida depresión de la función sistólica del corazón (Frangogiannis, 2015).

Una isquemia miocárdica prolongada activa un proceso denominado *frente de onda de muerte* en los cardiomiocitos, que se extiende desde el subendocardio hasta el subepicárdico (Frangogiannis, 2015).

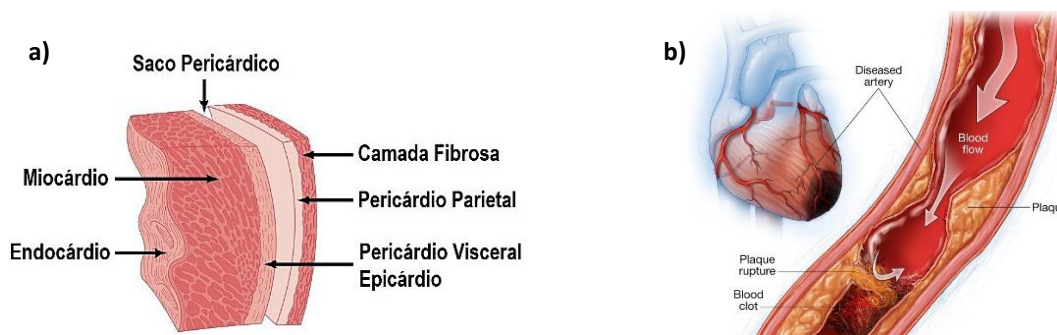


Figura 5. En la imagen a se muestra la descripción anatómica de las capas que componen la pared del corazón, mientras que la imagen b, esquematiza la isquemia miocárdica en una arteria coronaria (Ríos, s.f.) (Mayo Clinic, 2019).

Frente a una lesión de tal índole, la capacidad regenerativa del cuerpo humano es baja, por lo que se activan acciones del sistema inmunológico a partir de la señal proporcionada por las células cardíacas dañadas, esto culmina en la formación de una cicatriz.

Al presentarse un IM, dos procesos fisiológicos se activan y resaltan en la curación del daño provocado, uno es, como se mencionó anteriormente, el sistema inmunológico con la cascada inflamatoria (vía de inmunidad innata) y otro es el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En este sentido, algunos de los tratamientos farmacológicos que existen actualmente para tratar el IM, actúan sobre dichos procesos fisiológicos, tal es el caso de valsartan.

2.1 Tratamientos farmacológicos para tratar el IM

2.1.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA son un grupo de medicamentos desinados al tratamiento y manejo de la hipertensión, esta es un factor de riesgo significativo para algunas enfermedades cardiovasculares.

Tabla 4. Algunas de las indicaciones de los IECA (Herman et al., 2020).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona	
Corazón	Riñón
Hipertensión	Síndrome nefrótico o proteinuria
Insuficiencia cardíaca	Enfermedad renal crónica
Disfunción ventricular izquierda asintomática	Enfermedad glomerular
Post infarto de miocardio	Glomerulonefritis postrasplante

El mecanismo de acción de los IECA reside principalmente en la inhibición de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), dicha enzima, como su nombre lo indica, convierte angiotensina I en angiotensina II y también, cataliza la degradación de bradicinina (BDK) y al inhibir dicha catálisis se produce un aumento de la concentración de BDK (Díaz-Maroto, 2000).

La Ang II es un péptido con actividad fuertemente vasoconstrictora mientras que la BDK tiene actividad vasodilatadora.

Los efectos que se observan por la reducción de la producción de angiotensina II son: una reducción en la presión arterial (↓ precarga y poscarga del ventrículo izquierdo), la prevención en la remodelación del músculo liso y los miocitos cardíacos (Herman et al., 2020), por su parte, el aumento de las concentraciones de bradicinina produce la liberación de óxido nítrico y la síntesis de prostaglandinas vasoactivas (Messerli et al., 2018).

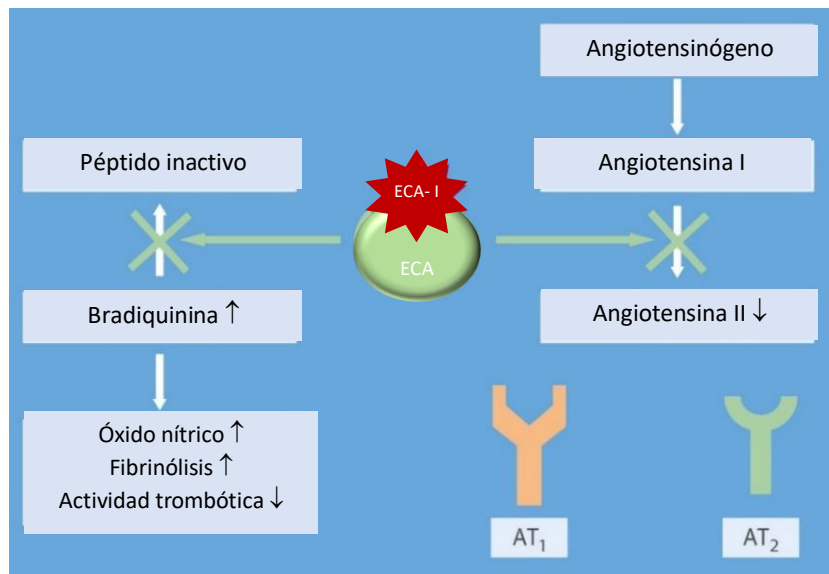


Figura 6. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (traducido) (Messerli et al., 2018).

La clasificación de estos fármacos se realiza con base en su estructura química y existen tres grupos.

Tabla 5. Clasificación según la estructura química de fármacos IECA (Díaz-Maroto, 2000).

IECA con radical sulfhidrilo	IECA con radical carboxilo	IECA con radical fosfínico
Captopril	Benazepril; cilazapril; enalapril; espirapril; lisinopril; perindropil; quinalapril; trandolapril; ramipril.	Fosinopril

Tabla 6. Identificación según la estructura química de fármacos IECA (Díaz-Maroto, 2000).

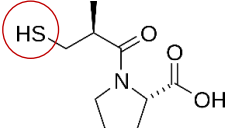
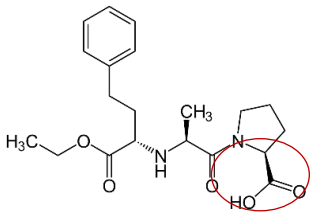
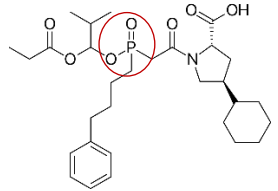
Estructura química		
IECA con radical sulfhidrido	IECA con radical carboxilo	IECA con radical fosfínico
		

Tabla 7. Farmacocinética de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Díaz-Maroto, 2000).

Absorción	Distribución	Biotransformación	Eliminación
Oral	Plasmática	Hepática	Renal Intestino (heces)

NOTA: Exceptuando el captopril y el lisinopril, los IECA son profármacos que requieren ser hidrolizados por las esterasas hepáticas para ser activados (Díaz-Maroto, 2000).

2.1.2 Beta bloqueadores

Este grupo farmacológico agrupa moléculas de amplio uso, las cuales actúan como antagonistas de los receptores adrenérgicos (AR), estos son pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G y su estímulo viene dado por catecolaminas endógenas, lo cual provoca la activación de numerosas cascadas intracelulares que a su vez conducen a una contracción cardíaca o a una dilatación vascular, esto dependiendo del subtipo de receptor relevante (β_1 , β_2 , β_3 y β_4) y a la ubicación del mismo (Oliver et al., 2019).

Los β -bloqueadores comparten afinidad por unirse a receptores AR, sin embargo, varían en especificidad de unión hacia diferentes receptores lo que tiene como consecuencia que los efectos que producen sean dependientes del tipo de receptor bloqueado y el sistema orgánico involucrado. Se ha reportado también la posibilidad de que los betabloqueantes se lleguen a unir a receptores alfa, lo cual permite que el efecto observado cambie, en situaciones específicas (Farzam & Jan, 2021).

La siguiente tabla presenta la respuesta mediada por la estimulación de receptores β -AR.

Tabla 8. Efectos mediados a través del estímulo de receptores β -adrenérgicos (Menéndez & Mosquera, 2011).

β_1	β_2	β_3
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Inotropismo positivo ◆ Cronotropismo positivo ◆ Nódulo A-V: acorta el periodo refractario y acelera la velocidad de conducción. ◆ Producción de humor acuoso ◆ Secreción de renina ◆ Liberación de ADH ◆ Estimula la lipólisis ◆ Calorigénesis ◆ Estimula la apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Vasodilatación arterio-venosa ◆ Broncodilatación ◆ Relajación intestinal y uterina ◆ Relajación del músculo detrusor ◆ Estimula la glucogenólisis ◆ Estimula la gluconeogénesis ◆ Estimula liberación de noradrenalina ◆ Temblor ◆ Hipopotasemia ◆ Liberación de insulina y glucagón. ◆ Inhiben la apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Vasodilatación ◆ Liberación de óxido nítrico ◆ Estimula la lipólisis ◆ Estimula la glucogenólisis ◆ Calorigénesis

Con base en el tipo de receptores que bloquean, los β -bloqueadores se clasifican en (Menéndez & Mosquera, 2011):

- A. **No selectivos:** Bloquean receptores β_1 y β_2 .
Alprenolol; carteolol; nadolol; oxprenolol; propanolol; timolol.
- B. **Selectivos:** Bloquean receptor β_1 a bajas concentraciones con selectividad dosis-dependiente. A partir del incremento de la dosis de β -bloqueante el efecto desaparece.
Atenolol; bisoprolol; celiprolol; esmolol; metoprolol; nebivolol.
- C. **Mixtos:** Bloquean receptores α - y β -AR, algunos de estos muestran propiedades vasodilatadoras directas secundarias al bloqueo de los receptores α -AR, a la liberación de óxido nítrico o bien, a la estimulación de receptores β_2 -AR.
Carvediol; labetalol.

Frente a un IM los β -bloqueadores adrenérgicos limitan el tamaño del infarto, reducen las taquiarritmias que pudieran ser potencialmente mortales, alivian el dolor, reducen el reinfarto y la mortalidad cardiaca súbita (Menéndez & Mosquera, 2011).

Tabla 9. Farmacocinética de los β -bloqueadores adrenérgicos (Menéndez & Mosquera, 2011), .

Absorción	Distribución	Biotransformación	Eliminación
Oral	Plasmática	Hepática Intestinal	Renal Hepática

2.1.3 Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Este grupo farmacológico, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ejercen efecto inhibiendo el sistema renina-angiotensina (SRA), sin embargo, difieren de estos ya que su mecanismo de acción reside en el bloqueo de los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT1) por una unión competitiva y selectiva, evitando así su activación, lo que de forma particular, produce la reducción de la resistencia vascular, así como también, la liberación de aldosterona, y en consecuencia hay una disminución en la poscarga cardíaca y se previene la retención de agua y minerales (Strauss & Hall, 2006).

Los ARA II están indicados como tratamiento de la hipertensión, con base en ello y en su mecanismo de acción, los efectos hemodinámicos que producen son la vasodilatación de pequeñas arterias de resistencia, así como la reducción de la resistencia periférica total y la disminución de la presión arterial (te Riet et al., 2015).

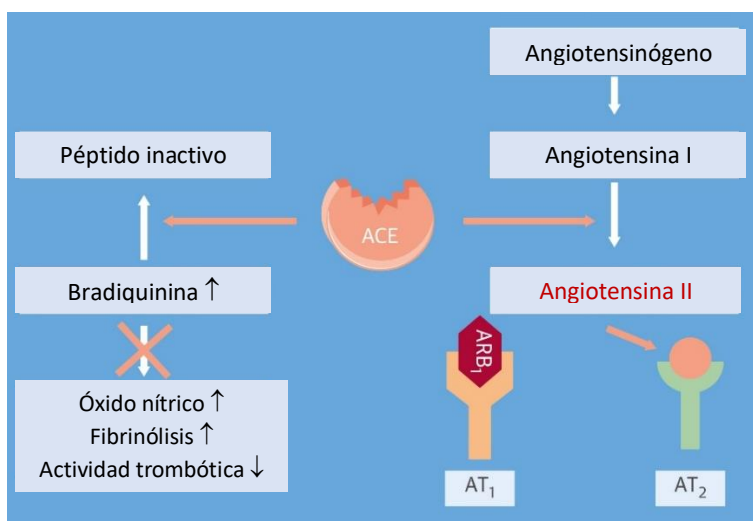


Figura 7. Mecanismo de acción de los fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA/ARA II) (modificada) (Messerli et al., 2018).

En respuesta a la reducción de la presión arterial y el efecto directo que ejercen los ARA II sobre el tejido cardíaco, que se produce tras una administración prolongada, es posible sumar a su efecto farmacológico una protección de los órganos diana que se asocia con una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, y la rigidez arterial, la mejora de la función endotelial y la remodelación de vasos arteriales grandes, y pequeños (Laurent, 2017).

Tabla 10. Farmacocinética de los antagonistas de receptores de angiotensina II (Laurent, 2017).

Absorción	Distribución	Biotransformación	Eliminación
Oral	Plasmática	Hepática	Renal Hepática

2.1.3.1 Características y efectos farmacológicos de Valsartan

Fármaco indicado para el tratamiento de la hipertensión, perteneciente a la familia de los antagonistas de los receptores de angiotensina II y altamente selectivo (Carretero, 2001).

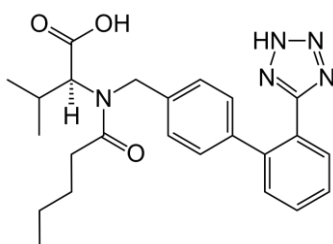


Figura 8. Molécula química valsartan.

Efectos farmacológicos (Carretero, 2001):

- Posee una afinidad de unión por el receptor AT₁ superior a la que presenta por el receptor AT₂.
- No tiene afinidad por receptores adrenérgicos α_1 , α_2 , y β , así como receptores de histamina, sustancia P, GABA-A, GABA-B, muscarínicos, 5HT₁ y 5HT₂, benzodiazepinas, opiáceos, adenosina y los canales de calcio.
- Provoca la inhibición de la acción producida por los receptores AT₁ para angiotensina II (incluye respuesta presora y liberación de aldosterona).
- La frecuencia cardíaca y la adaptación ortostática no se ven afectados por valsartan tras una movilización pasiva, así como tampoco los efectos hemodinámicos de la estimulación simpática tras un esfuerzo físico.

Tabla 11. Farmacocinética de valsartan (Carretero, 2001).

Absorción	Distribución	Biotransformación	Eliminación
Oral	Plasmática	Hepática	Intestino (heces) Biliar

2.1.3.2 Valsartan/Sacubitril (LCZ696)

Compuesto perteneciente a una nueva familia de fármacos denominada inhibidores de neprilisina del receptor de angiotensina (ARNI). El tratamiento está destinado a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (HFrEF) y requiere administrarse en lugar de un fármaco IECA o ARA II, pero en conjunto con algún tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca (Nicolas et al, 2020).

El valsartan es un medicamento, que, como se abordó anteriormente, pertenece a la familia ARA II, mientras que el sacubitril es un profármaco cuya acción farmacológica es la de inhibir a la neprilisina, evitando con ello la degradación de los péptidos natriuréticos, así también, dicha enzima degrada a la bradicinina, por tanto, la acción de sacubitril provocará la acumulación de BDK (Nicolas et al, 2020).

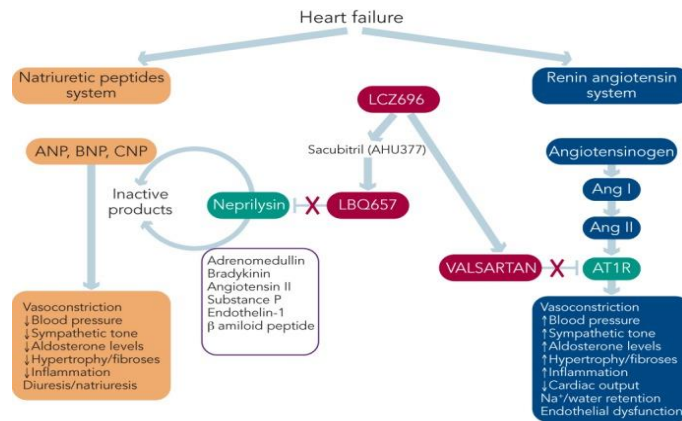


Figura 9. Papel de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca (Nicolas et al, 2020).

Este fármaco compuesto lleva a cabo una acción multimodal que como ya se mencionó, inhibe la enzima neprilisina y bloquea el receptor AT₁ con este hecho se produce un mecanismo de acción compensatorio que lleva a la vasodilatación, natriuresis y diuresis, reduce el tono simpático, disminuye la presión arterial (PA), y baja los niveles de aldosterona (Menéndez, 2016).

Tabla 12. Farmacocinética de LCZ696 (valsartan/sacubitril) (Menéndez, 2016).

VALSARTAN			
Absorción	Distribución	Biotransformación	Eliminación
Oral	Plasmática	Hepática	Intestino (heces) Biliar
SACUBITRIL			
Absorción	Distribución	Biotransformación	Eliminación
Oral	Plasmática	Hepática	Renal Hepática

2.1.4 Ionotrópicos

Tabla 13. Descripción general de medicamentos ionotrópicos utilizados en el tratamiento del IM (Balcells, 2005).

Grupo	Descripción	Ejemplos
<i>Aminas simpaticomiméticas</i>	Los agentes simpaticomiméticos se clasifican principalmente en directos o indirectos. Directos: Se encuentran algunos fármacos agonistas selectivos/mixtos de uno o más receptores AR, que pueden ser de carácter alfa o beta. Indirectos: Producen efectos similares a los de la clasificación anterior, propiciados por el incremento de las concentraciones de catecolaminas endógenas dentro de la hendidura sináptica (Horowitz et al., 2020).	Norepinefrina Dobutamina Isoproterenol Fenilefrina
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa III (IPD III)</i>	Actúan inhibiendo la degradación de AMPc, lo que provoca un aumento de este en el corazón, así también impactan sobre la contracción del músculo cardíaco, la vasculatura periférica y las plaquetas, lo que, a su vez, conduce a la presencia de efectos ionotrópicos positivos producto del aumento de calcio ionizado en el miocardio. Dichos efectos promueven su uso como en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad arterial periférica (EAP) (Padda & Tripp, 2020).	Bipiridinas Amioradona Enoximona Peroximona
<i>Sensibilizadores de Ca²⁺</i>	Son un tipo de agentes cardiotónicos que ejercen efectos ionotrópicos positivos sin causar el aumento de Ca ²⁺ transitorio, lo que evita la sobrecarga de calcio y el consumo de energía. Estos producen el aumento de la sensibilidad de la troponina C o parte del Ca ²⁺ miofibrilar del aparato de unión al calcio ionizado (Asif, 2019).	Levosimendan Pimobendan Sulmazole

Dentro de este grupo farmacológico también es posible encontrar subcategorías que pertenecen a los agentes ionotrópicos remodeladores (inhibidores de la síntesis de colágeno) y neuromoduladores (péptido natriurético auricular, inhibidores de endotelina e inhibidores de factor de necrosis tumoral), en donde ambos grupos incorporan a los IECAs.

2.2 Tratamientos no farmacológicos para tratar el IM

Tras el análisis de los grupos farmacológicos dirigidos al tratamiento del IM, es posible observar que en su mayoría actúan sobre el sistema renina-angiotensina produciendo una alteración terapéutica sobre los procesos que realiza el sistema nervioso autónomo (SNA) (simpático y/o parasimpático) en control del sistema cardiovascular, sin embargo, también es posible incorporar como tratamiento no farmacológico la opción de la realización de ejercicio aeróbico en la vida cotidiana, ya que la realización del mismo también posee implicaciones sobre sistema nervioso autónomo y por tanto tiene relación con algunos procesos biológicos que realiza sistema cardiovascular.

Durante la realización de actividad física se produce una regulación intrínseca y una extrínseca, en esta última, los impulsos neuronales se imponen sobre el ritmo cardíaco inherente; las señales se originan en el centro cardiovascular del bulbo raquídeo e inician un viaje a través de los componentes del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) (McArdle et al., 2015).

El ejercicio efectuado provoca un aumento en el gasto de energía, el cual exige readaptaciones rápidas del flujo sanguíneo que afectan a todo el sistema cardiovascular.

Tabla 14. Sistema nervioso autónomo y la función cardiovascular (McArdle et al., 2015).

Influencia simpática	Influencia parasimpática
<p>La estimulación de los nervios cardio-aceleradores simpáticos libera las catecolaminas adrenalina y noradrenalina.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Aumenta la frecuencia cardíaca. ⇒ Aumenta la fuerza de contracción miocárdica. ⇒ Dilata los vasos sanguíneos coronarios. ⇒ Contrae los vasos sanguíneos pulmonares. ⇒ Contrae los vasos sanguíneos del abdomen, musculares, de la piel y de los riñones. 	<p>La acetilcolina, retarda la velocidad de descarga del nodo SA y enlentece el ritmo cardíaco (bradicardia), esta respuesta proviene del nervio vago.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Disminuye la frecuencia cardíaca. ⇒ Disminuye la fuerza de contracción miocárdica. ⇒ Contrae los vasos sanguíneos coronarios. ⇒ Dilata los vasos sanguíneos pulmonares. ⇒ Dilata los vasos sanguíneos del abdomen, musculares, de la piel y de los riñones. <p>Los músculos lisos vasculares también se contraen y se relajan en respuesta a sustancias químicas liberadas por el endotelio. En la relajación encontramos factores como NO (óxido nítrico), prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, mientras que en la contracción se presenta la endotelina y las prostaglandinas vasoconstrictoras.</p>

Tabla 15. Regulaciones químicas, nerviosas y hormonales integradas que se producen antes del ejercicio (McArdle et al., 2015).

Situación	Activador	Respuesta
<p>Antes del ejercicio (respuesta anticipatoria)</p>	<p>↑ del tono simpático e inhibición recíproca de la actividad parasimpática por activación de la corteza motora y de las áreas superiores del cerebro.</p>	<p>Acelera la frecuencia cardíaca; ↑ contractilidad miocárdica; incremento de la presión arterial; vasodilatación de músculos esqueléticos y cardíacos (fibras colinérgicas); vasoconstricción en otras áreas como piel, hígado, riñones, intestino y bazo (fibras adrenérgicas).</p>

Tabla 16. Regulaciones químicas, nerviosas y hormonales integradas que se producen después del ejercicio (McArdle et al., 2015).

Situación	Activador	Respuesta
Ejercicio	Tono parasimpático colinérgico continuo, presenta alteraciones en las condiciones metabólicas locales debido a la hipoxia (\downarrow pH, \uparrow P _{CO₂} , \uparrow ADP, \uparrow Mg ⁺⁺ , \uparrow Ca ⁺⁺ , \uparrow NO, \uparrow temperatura).	Dilatación adicional de la vasculatura muscular.
	Tono simpático adrenérgico continuo junto con la adrenalina y noradrenalina provenientes de la médula espinal.	Constricción concomitante de la vasculatura en los tejidos inactivos para mantener la presión de perfusión adecuada en todo el sistema arterial. Los vasos venosos se endurecen para reducir su capacidad. La constricción venosa facilita el retorno venoso y mantiene el volumen sanguíneo central.

La transición del reposo al ejercicio requiere ajustes en la función respiratoria y cardiovascular para cumplir con el aumento de las demandas metabólicas de los músculos que trabajan, es así como, la respuesta cardiovascular que ocurre frente a una serie aguda de ejercicios involucra cambios en parámetros dinámicos de regulación, tales como la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, la presión arterial, el doble producto vascular y el volumen sistólico. Este último es importante, ya que se relaciona con la ley de Frank-Starling del corazón (curvas del rendimiento del ventrículo izquierdo), la cual explica las relaciones entre la fuerza muscular y la longitud de fibra en reposo (Sheehan et al., 2018).

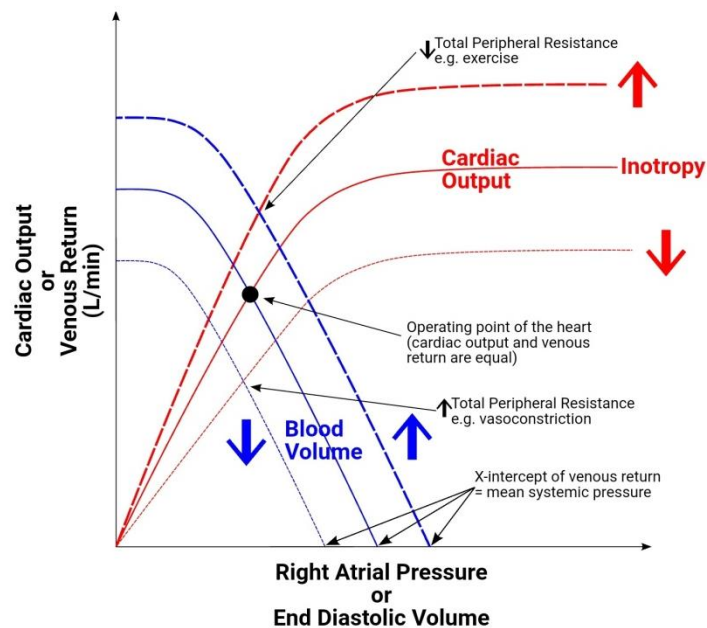


Figura 10. Curva de rendimiento del ventrículo izquierdo (Sheehan et al., 2018).

La ley de Frank-Starling relaciona la precarga medida como volumen telediastólico con el rendimiento cardíaco. En una curva de un corazón normal, el gasto cardíaco aumenta de forma continua a medida que aumenta la precarga y cuando se produce el aumento de la contractilidad del ventrículo izquierdo, como consecuencia se observa un mayor rendimiento para la precarga correspondiente, en contraste, cuando disminuye la contractilidad del ventrículo izquierdo de igual forma disminuye el rendimiento cardíaco para la precarga determinada comparada con la curva normal. Sobre la misma relación de la Ley de Frank-Starling, los cambios que se presenten en la poscarga también provocarán variaciones o desplazamientos en la curva, esto con base en la inotropía (Delicce & Makaryus, 2021).

Durante el ejercicio se produce un aumento en las catecolaminas lo que desplaza la curva hacia arriba, estas se unen a un receptor β 1-AR de los miocitos, en consecuencia, los canales de calcio del retículo sarcoplásmico se sensibilizan para la salida de este, lo que finalmente resulta en el aumento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco (Delicce & Makaryus, 2021).

Aunado a lo reportado anteriormente, algunos estudios asocian el ejercicio en la reducción del riesgo de padecer episodios trombóticos cardiovasculares importantes, actuando directamente sobre la función plaquetaria. Esto estuvo dirigido a propiciar terapias frente a importantes enfermedades cardiacas como lo son: enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, hipertensión y enfermedad arterial periférica.

Otros tratamientos no farmacológicos son principalmente de carácter clínico, los cuales se enfocan principalmente en controlar la insuficiencia cardíaca, como la ventilación o terapia positiva de presión de vías respiratorias, la ultrafiltración y el apoyo circulatorio mecánico (Plácido & Mebaza, 2015).

3. Reactividad vascular

El sistema vascular está conformado por órganos que refieren en su conjunto, a los vasos sanguíneos del cuerpo, este también puede ser llamado vasculatura o de forma simple vasos sanguíneos (Vasculatura, 2020).

Esta vasculatura cumple un papel importante en la homeostasis del organismo, ya que, proporciona oxígeno y sustancias esenciales que son requeridas por células de tejidos exigentes, así como también, se encarga de recuperar productos de desecho. En dicho sentido, la conformación del sistema vascular parte del corazón, el cual funge como una bomba que ayuda a suministrar sangre a diferentes órganos del cuerpo. Por otra parte, se encuentran los vasos que participan como un sistema de tubos por los que circula la sangre (Aoki & Yamamoto, 2016).

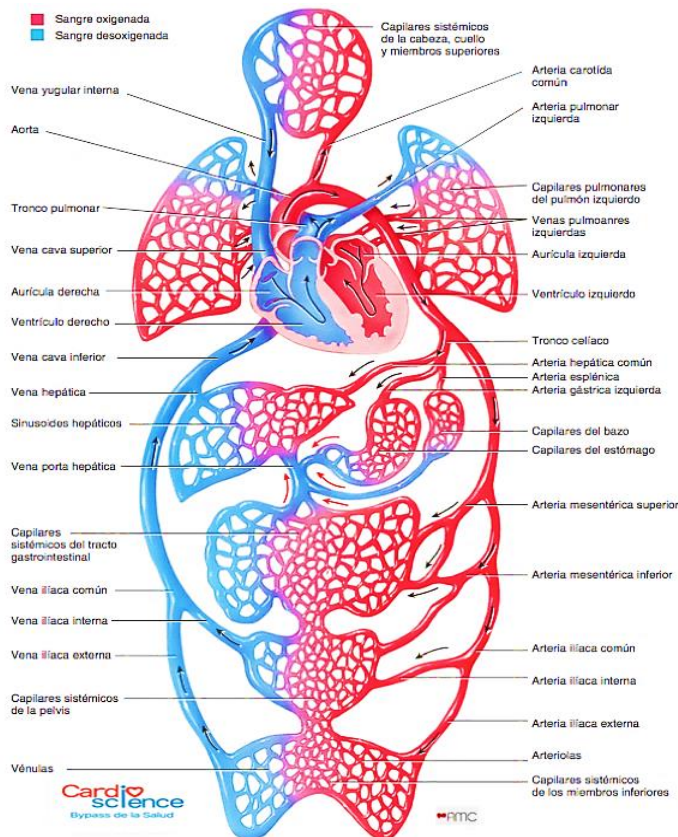


Figura 11. Esquema anatómico del sistema vascular con nombres, donde de color azul se representa la circulación menor o pulmonar, y de color rojo la mayor o sistémica (CardioScience, s.f.).

Fisiológicamente, en el sistema vascular se presentan dos fenómenos, el primero atiende a una *circulación sistémica* que está mediada por la bomba del corazón izquierdo, y trabaja en llevar sangre a los órganos, y la *circulación pulmonar* que se avoca al transporte de sangre hacia el pulmón para el suministro de O₂ y CO₂ (mediada por la bomba del corazón derecho). Dentro de la conexión vascular que compete a la circulación sistémica se encuentra que esta conecta al corazón con los órganos de forma paralela y no en serie, como lo hace con los pulmones, este hecho permite que la sangre suministrada a todos los órganos tenga una misma composición (Klabunde, 2020).

Tal fisiología también involucra algunos parámetros físicos importantes que destacan debido a su impacto en el entendimiento de la relación existente entre la anatomía de los vasos sanguíneos y la cantidad de flujo que permiten irrigar a diferentes órganos, estos atienden al supuesto de que, en el cuerpo humano en estado de reposo, hay una demanda aproximada de 5 litros de sangre por minuto, pero, cuando se presenta una alteración en dicho estado, esos parámetros se adaptan para satisfacer, en diferentes órganos, la demanda de oxígeno y nutrientes.

La física de fluidos que atañe a este sistema vascular considera a los vasos como un tubo y por ende a la sangre como un fluido regulado e influenciado por diversos factores físicos como son, la velocidad de flujo dentro del tubo, que está determinada por una diferencia de presión (entrada-salida de sangre generada por el gasto cardíaco), lo que propicia dos acciones, una fuerza impulsora de flujo y una de resistencia por parte de las paredes del vaso. Dicha resistencia depende de las propiedades físicas con relación a la anatomía del vaso, atendiendo a la medida del radio interno del tubo, la longitud de este y la viscosidad que presenta el fluido (sangre) (Aoki & Yamamoto, 2016).

3.1 Clasificación de los vasos sanguíneos

En este conjunto de conductos vasculares es posible encontrar 3 clases que se diferencian entre sí por su anatomía y función (Jarvis, 2018).

1. Arterias y arteriolas (sistema arterial)

Se encuentran descritas como vasos ramificados, debido a que arterias de mayor tamaño se bifurcan en arterias o arteriolas más pequeñas (Marieb & Hoehn, 2015).

Las arterias transportan sangre a una presión alta desde el corazón, mientras que las arteriolas poseen un papel importante sobre la regulación del flujo sanguíneo hacia los capilares tisulares (conectan a las arterias con los capilares) (National Cancer Institute, s.f.).

2. Venas y vénulas (sistema venoso)

Estas se abordan como vasos convergentes, ya que, se unen entre sí para el retorno venoso de la sangre al corazón a través de las venas de mayor tamaño (Jarvis, 2018).

Mientras las venas actúan como un reservorio de sangre y participan en el transporte de sangre con baja presión hacia el corazón, las vénulas funcionan como primer intermediario (conectan a las venas con los capilares) (National Cancer Institute, s.f.).

3. Capilares

Son los vasos sanguíneos más pequeños y como anteriormente se menciona, son una red de conductos que unen arteriolas y vénulas con diferentes órganos y tejidos. Estos proporcionan nutrientes y eliminan productos de desecho a nivel celular (Jarvis, 2018).

La distribución capilar varía con la actividad metabólica de los tejidos corporales (National Cancer Institute, s.f.), por tal motivo, algunos órganos poseen un menor número de estos vasos o carecen de ellos, mientras que, los metabólicamente activos tienen extensas redes capilares.

En su estructura, estos vasos sanguíneos involucran distintas capas de tejido que son la túnica externa o adventicia, túnica media y túnica íntima.

- > **Túnica íntima:** Corresponde a la capa más externa y delgada de un vaso sanguíneo (*Estructura de los vasos sanguíneos, s.f.*), compuesta por el endotelio, la lámina basal y un espacio subendotelial libre de células (en la mayoría de los vasos), sin embargo, se ha encontrado que las arterias grandes en humanos adultos poseen una túnica íntima con presencia de células endoteliales, células de músculo liso y en ocasiones linfocitos o monocitos. Mientras que, en animales de experimentación, ésta presenta células mesenquimales y macrófagos en la íntima aórtica (*Tennant & McGeachie, 1990*).

Tabla 17. Descripción de las subcapas que componen la túnica íntima (*Estructura de los vasos sanguíneos, s.f.; Tennant & McGeachie, 1990; Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, 2019*).

Endotelio (epitelio de revestimiento plano simple)	Subendotelio	Lámina limitante elástica interna
Funciones en vasos sanguíneos y linfáticos: -Barrera de permeabilidad -Síntesis de: ✓ Colágeno ✓ Proteoglicanos ✓ Factor de Von Willebrand (papel multifuncional en la hemostasia) ✓ Factor activador de plaquetas (PAF) ✓ Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). ✓ Prostaciclina	Tejido conectivo general laxo, mezclado con fibras musculares lisas. En arteriolas o vénulas, consta de una sola capa de células que puede tener mayor grosor en vasos sanguíneos mayores como la aorta.	Está constituida por una condensación de fibras elásticas (capa de elastina) que pueden estar ausentes en vasos de menor calibre. Separa a la túnica íntima de la túnica media. Su principal función se relaciona con la capacidad elástica de las paredes del vaso para mantener la PA.
Lámina basal: Unión del endotelio con el tejido conectivo. Proporciona resistencia, permeabilidad y flexibilidad al vaso.		

- > **Túnica media:** Esta es la capa intermedia, con una composición de fibras elásticas dispuestas de forma circular, tejido conectivo y células musculares lisas, contrasta en un mayor grosor que la túnica íntima, así mismo, posee mayor tejido contráctil en las arterias que en las venas (*Estructura de los vasos sanguíneos, s.f.*).

Entre la túnica media y la adventicia puede encontrarse una capa conformada por fibras elásticas (membrana/lámina limitante elástica externa). Cabe resaltar que, en arterias el único tipo celular que posee la túnica media es la célula muscular lisa, mientras que en las venas es posible encontrar también fibroblastos, los cuales se ocupan de sintetizar la sustancia intercelular (*Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, 2019*).

- > **Túnica externa/adventicia:** Compuesta por tejido conectivo (colágeno, elastina y fibroblasto), en ocasiones presenta músculo liso adyacente a la túnica media (*Tennant & McGeachie, 1990*). Esta proporciona una resistencia a la tracción y elasticidad a la pared de los vasos, gracias a la presencia de colágeno tipo 1 y 3 (*Tennant & McGeachie, 1990*).

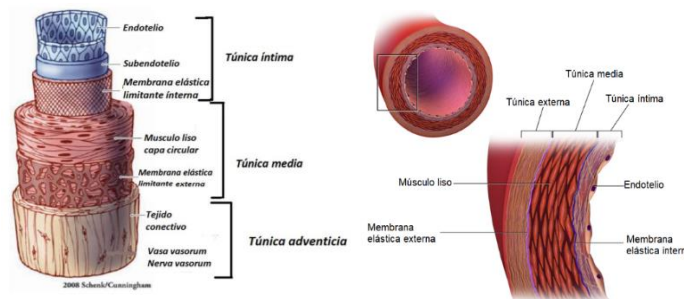


Figura 12. Constitución anatómica esquematizada de las capas que componen un vaso sanguíneo (Schenk & Canningham, 2008) (Wikimedia Commons, 2019).

3.1.1 Arterias

Las arterias presentan una clasificación que atiende a criterios anatómicos, fisiológicos o histológicos relacionadas entre sí por las características que las describen.

Tabla 18. Características de los vasos sanguíneos arteriales (Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, 2019).

Arteria	Túnica íntima	Túnica media	Túnica adventicia
Elástica (conducción)	Endotelio, subendotelio, membrana elástica interna.	Músculo liso, fibras elásticas, membrana elástica externa.	Tejido conectivo general, vasa vasorum (pequeños vasos sanguíneos), nerva vasorum (nervios autónomos).
Muscular (distribución)	Endotelio, subendotelio, membrana elástica interna.	Músculo liso, membrana elástica externa.	Tejido conectivo general, vasa vasorum, nerva vasorum.
Arteriola	Endotelio, subendotelio, membrana elástica interna (poco definida).	Músculo liso	Tejido conectivo general, nerva vasorum.
Metarteriola	Endotelio, subendotelio.	Músculo liso	Tejido conectivo laxo

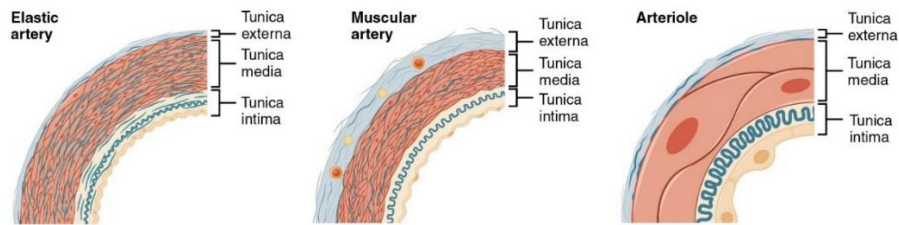


Figura 13. Esquema de las características sobre el tejido que componen las túnicas de las arterias que diferencian una arteria elástica de una arteria muscular y una arteriola (Colegio OpenStax, 2013).

3.1.2 Venas

Estos vasos sanguíneos tienen la función de regresar la sangre, con una menor presión, al corazón. Con relación a este hecho, estas deben adaptarse al flujo de un mayor volumen de sangre, por lo cual, su diámetro es mayor y tienen una pared delgada en comparación con las arterias. En ellas, la túnica adventicia es la más desarrollada, es por ello por lo que su clasificación atiende al tamaño y por consiguiente a las características de las capas de sus paredes.

Tabla 19. Características de los vasos sanguíneos venosos (Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, 2019).

Vena	Túnica íntima	Túnica media	Túnica adventicia
Grandes venas	Endotelio, subendotelio, algunas presentan válvulas.	Tejido conectivo general, músculo liso.	Músculo liso, tejido conectivo general.
Venas pequeñas y medianas	Endotelio, subendotelio.	Fibras reticulares y elásticas, músculo liso.	Tejido conectivo general
Vénulas	Endotelio, subendotelio, pericitos (vénuclas postcapilares).	Tejido conectivo general, músculo liso.	Tejido conectivo general

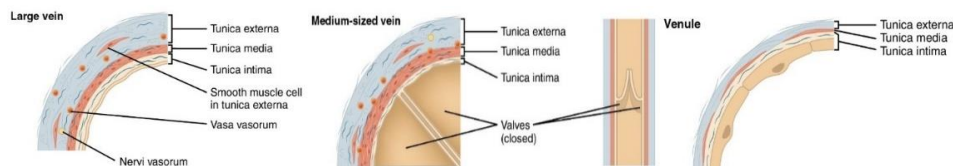


Figura 14. Descripción esquemática de la clasificación descrita para los vasos venosos atendiendo a la característica de su pared en cada capa (Oiseth, et al, 2022).

3.1.3 Capilares

Así como las venas y las arterias poseen clasificaciones que atienden diversos parámetros, los capilares sanguíneos también pueden categorizarse con base en la variación que presenta la estructura de su pared.

Los capilares sanguíneos tienen un diámetro promedio de 7 a 9 μm , constituidos por una sola capa de células endoteliales sostenidas por una lámina basal, es por ello por lo que pueden definirse como túbulos endoteliales (Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, 2019).

Tabla 20. Clasificación de los capilares según la constitución de su pared (Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, 2019; Betts, 2013).

Continuos	Fenestrados	Sinusoides
<p>Capilar de mayor concurrencia, se encuentra en múltiples tejidos vascularizados.</p> <p>Células endoteliales continuas, sin poros, con un citoplasma grueso, estos presentan abundantes vesículas pinocíticas y lamina basal continua.</p> <p>Ubicación anatómica: pulmón, músculo, piel y SCN.</p> <p>Sustancias que pueden atravesarlos: glucosa, agua, gases, hormonas y leucocitos.</p>	<p>Este tiene poros en el citoplasma de las células, así como también, uniones estrechas en el revestimiento endotelial. A excepción de los capilares en los glomérulos renales, todos presentan lámina basal continua.</p> <p>Ubicación anatómica: mucosa intestinal, glándulas endócrinas y glomérulo renal.</p> <p>Permeabilidad a moléculas de mayor tamaño.</p>	<p>Capilar de menor concurrencia, con un diámetro luminal aproximado de 30 a 40 μm, de paredes irregulares con hendiduras amplias entre las células endoteliales, de lámina basal discontinua. Dichas características permiten un buen intercambio metabólico.</p> <p>Ubicación anatómica: hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.</p> <p>Sustancias que pueden atravesarlos: proteínas plasmáticas.</p>

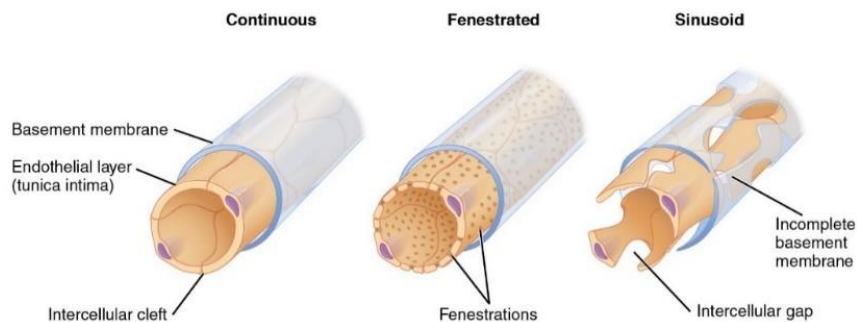


Figura 15. Esquema descriptivo sobre la estructura de los diferentes tipos de capilares (Colegio OpenStax, 2013).

Tras la revisión de los conceptos y estructuras generales que incorporan el sistema vascular, es posible abordar el tema de reactividad vascular. Este fenómeno viene definido como la capacidad de respuesta que presenta un vaso sanguíneo a un estímulo específico. Dichas respuestas involucran principalmente la vasodilatación y la vasoconstricción, las cuales están relacionadas con la capacidad que posee la vasculatura para dirigir acciones de distribución y regulación del flujo sanguíneo, medibles a partir de parámetros como la tensión de la pared, resistencia, el tono y el flujo sanguíneo (Nurkiewicz et al., 2010).

Las diferencias que poseen los diversos tipos de vasculatura en cuanto al grosor de la pared, la tensión de esta y el tono vascular, son significativas en este apartado.

Desde el ventrículo izquierdo emerge la arteria aorta (arteria conductora elástica) que se caracteriza por tener un alto nivel de elastina en la túnica media y la adventicia, produciendo mínimamente un tono activo, lo que disipa poca presión a través de las arterias conductoras.

Tabla 21. Diferencias entre una arteria de conducción y una de resistencia (Nurkiewicz et al., 2010).

Arteria de conducción	Arteria de resistencia
Suministran flujo sanguíneo adecuado a tejidos y órganos periféricos. Esto gracias al transporte de sangre desde el corazón a su diana con poca o nula resistencia que propicia una mínima caída de presión.	Son el último segmento de arterias adyacentes externas a un tejido diana, constituidas por una menor cantidad de elastina y de actividad elevada en el músculo liso. Regularmente generan una resistencia activa frente al flujo sanguíneo a través de la contracción del músculo liso.

La aorta posee propiedades elásticas que se relacionan con la función cardiovascular en la cual se ve involucrada a raíz de la interacción sistólico-diastólica (función de Windkessel), esta relación resulta en una reducción de la poscarga del ventrículo izquierdo y la relajación de este, así como, en una mejora del flujo sanguíneo coronario (Belz, 1995).

Un aumento en la resistencia elástica que la aorta antepone a su distensión sistólica durante el envejecimiento, el aumento de la PA o con cambios patológicos cardiovasculares, conduce al impacto en varios factores tales como (Belz, 1995):

- Aumento de la presión arterial sistólica y la disminución de la presión arterial diastólica.
- Aumento de la velocidad sanguínea sistólica.
- Aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo.
- Disminución del riego sanguíneo subendocárdico durante la diástole.

3.2 Descripción de la biomecánica aórtica

La aorta corresponde a la arteria más grande del cuerpo humano y pertenece al primer segmento arterial de la circulación sanguínea sistémica. Esta se divide anatómicamente en tres secciones, la aorta descendente que en su origen posee un diámetro de 3 cm, emergiendo del ventrículo izquierdo, la aorta torácica o porción descendente cuyo diámetro es de 2.5 cm y la aorta abdominal que reside en el abdomen con un diámetro de 1.82 cm (Nichols et al., 2011).

Esta arteria, además de cumplir con una función de conducción, también participa como amortiguador por su capacidad de distensión elástica, lo que le permite contribuir en la regulación del rendimiento del ventrículo izquierdo, la perfusión miocárdica y la función arterial (Nichols et al., 2011).

-Histología y morfología (Gasser, 2017)

Componentes de la matriz extracelular:

- Elastina
- Colágeno
- Proteoglicanos (PGs)
- Fibronectina
- Fibrilina

Tienen un papel estructural ya que aseguran la integridad de la pared aórtica.

Células:

- Endoteliales
- Células de músculo liso (CML)
- Fibroblastos
- Miofibroblastos

Mantienen en funcionamiento el metabolismo de la aorta.

Resulta interesante tener en cuenta que las propiedades geométricas, histológicas y mecánicas de la aorta, cambian conforme se recorre anatómicamente mientras se avanza en su estructura (de la parte ascendente hacia la parte abdominal), así como también, la edad es un factor importante que propicia cambios en las propiedades aórticas e histológicas.

En específico, las propiedades activas de la aorta son mediadas por las células del músculo liso, y estos, en conjunto con los fibroblastos regulan la producción de componentes de la matriz extracelular. Por su parte, las propiedades mecánicas pasivas de este vaso arterial vienen definidas casi en totalidad por las proteínas elastina y colágeno (Gasser, 2017).

Tabla 22. Capas que conforman la pared aórtica y su composición (Bailey et al., 1998).

Íntima	Media	Adventicia
<p>Capa interna de la aorta. Compuesta por un solo manto de células endoteliales que recubren la pared arterial. Estas células se posan sobre una membrana basal que a su vez se encuentra sobre una capa subendotelial. El grosor de esta última se ve modificado por factores como la topografía, la edad y algunas enfermedades.</p>	<p>Capa media de la aorta. Se construye como una compleja red tridimensional de células de músculo liso y elastina, así como fibras y fibrillas de colágeno. Unidades lamelares mediales: -La lineación de los componentes a lo largo de la circunferencia del vaso forma estas unidades (UML) de aproximadamente 13 a 15 μm de espesor. El grosor de las UML es independiente de la ubicación radial, sin embargo, el número de estas aumenta con el incremento del diámetro del vaso, encontrando una estructura laminar discreta en la aorta abdominal.</p>	<p>Capa externa de la aorta. Está compuesta por fibroblastos y fibrocitos, así como de una matriz extracelular con haces gruesos de fibrillas de colágeno. Para el anclaje de la aorta con el entorno, la adventicia se rodea de tejido conectivo laxo.</p>

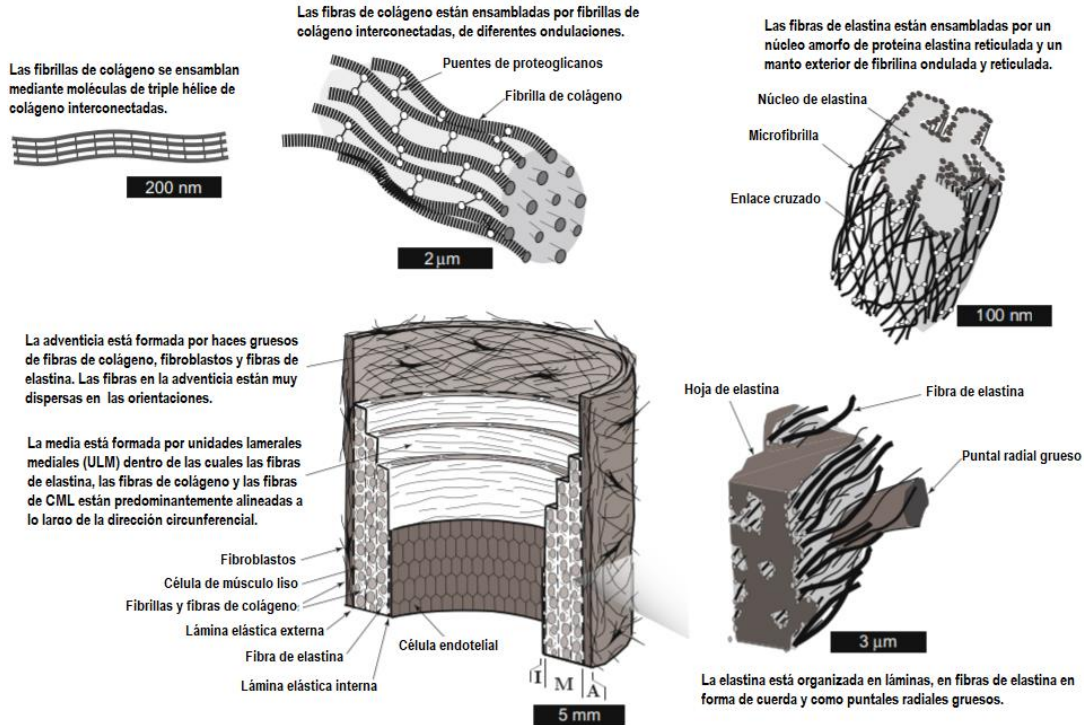


Figura 16. Esquema histológico de la estructura aórtica. Compuesta de tres capas: íntima (I), media (M) y adventicia (A). En la imagen solo se muestran tres UML. [Imagen traducida]

3.3 Componentes de la MEC y su relación con la aorta

La matriz extracelular es una estructura vital en la aorta, el cual cumple sus funciones gracias al acomodo tridimensional que le otorgan sus componentes, estas funciones no solo son de andamiaje, también participa en el control del entorno micromecánico y macromecánico al que se expone el tejido vascular, es decir, cuantifica la cantidad de estrés transmitido a células individuales del tejido vascular e influye en el metabolismo (Carey, 1991).

Tabla 23. Descripción de los componentes de la matriz extracelular en la aorta y sus funciones (O'Connell et al., 2008; Fratzl, 2008; Bergel, 1961; Armentano et al., 1991; Scott, 2003; Liao & Vesely, 2007; Roach & Burton, 1957; Bäck et al., 2013; Vrhovski & Weiss, 1998).

ESTRUCTURA DE MEC	DESCRIPCIÓN
Colágeno	<p><i>Fibrillas de colágeno.</i> Componente básico del tejido fibroso con diámetros que fluctúan entre 50 nm y algunos cientos, interconectadas por PGs. Estas poseen gran impacto en las propiedades mecánicas macroscópicas del tejido debido a su formación en estructuras suprafibrilares.</p> <p>En el UML se incorporan en paralelo (en tendón o ligamento para hacer frente a la carga mecánica) entre las laminillas elásticas de los medios, las fibrillas de colágeno/haces de fibrillas, envolviendo las células de músculo liso.</p> <p><i>PGs presentes.</i> Proporcionan una transición de carga fibrilar y la capacidad de deformación reversible de los puentes de proteoglicanos (mecanismos de deformación lentos y rápidos) sirve como módulos de mantenimiento de forma.</p> <p><i>Deformación elástica (rápida)</i> <i>Deformación viscosa (lenta)</i></p> <p><i>Colágeno.</i> Da rigidez, fuerza y dureza a la pared vascular. Aorta abdominal rica en colágeno: ↑ rigidez Aorta torácica pobre en colágeno: ↓ rigidez</p> <p>La estructura fisiológica de colágeno depende del fino equilibrio entre la degradación y la síntesis. Debido a que este se encuentra en continua deposición y degradación, su tiempo de vida media oscila entre 60 a 70 días.</p>
Elastina	<p>Su función parte de que ésta trabaja asociada al colágeno; determina las propiedades mecánicas del tejido arterial en niveles bajos de tensión y retrae el tejido durante cada ciclo de pulso. Esta se halla en la túnica media de la pared del vaso, y principalmente está organizada en forma de lámina delgada y concéntrica de superficie fibrosa, encapsulando al UML:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fibras de elastina (grosor aproximado de 100 nm) interlaminares en forma de cuerda. -Puntales radiales gruesos. <p>Las interacciones hidrofóbicas permiten su elasticidad.</p>

En la aorta, quienes se encargan de la detección y respuesta a cargas mecánicas son las células, estas pueden ser células endoteliales, células de músculo liso, fibroblastos, entre otras.

- Células endoteliales: Estas se encuentran en constante exposición a la tensión de cizalla de la pared, proveen un revestimiento antitrombogénico de baja resistencia entre la sangre y el tejido aórtico (Chen et al., 2003).
- Células de músculo liso: Se encuentran dentro de la UML organizadas en capas entre laminillas elásticas (O'Connell et al., 2008).
 - Fenotipo diferenciado/contráctil (Milewicz et al., 2010): Incorporadas en la pared del vaso. Estas células de músculo liso vasculares sirven como unidad contráctil ya que, regulan la rigidez y tienen influencia activa en el diámetro aórtico.
 - Fenotipo des diferenciado/sintético (Milewicz et al., 2010): Estas reconocen el estiramiento invariable y a los mediadores relacionados, a través de la pared aórtica, con el flujo intersticial transmural.
- Fibroblastos: Estas células se encuentran ancladas a fibras de colágeno y junto con las células de músculo liso en su fenotipo sintético, y las metaloproteasas, participan en el control del equilibrio síntesis-degradación de colágeno. Así también, un fibroblasto maduro proporciona una respuesta a la tensión mecánica ajustando la expresión-síntesis de moléculas de colágeno (Grote et al., 2003).

Entre las propiedades experimentales calculables sobre la aorta, se puede encontrar la distensibilidad (la relación presión-diámetro del volumen aórtico es constante durante un amplio rango de presiones), la cual resulta de suma importancia, ya que determina la no linealidad de la relación presión-flujo dentro del sistema cardiovascular, así también, esta estructura define las propiedades de Windkessel para dicho sistema (Fung, 2013).

Para la fisiología aórtica es importante considerar que la pared de esta estructura está conformada por una mezcla de componentes sólidos, como los mencionados con anterioridad, y agua unida a PGs, elastina y sustancias afines. La composición líquida que en ella se presenta propicia a la convección radial, término que refiere al resultado obtenido por la formación de un gradiente de presión entre la circulación arterial y la presión intersticial que se presenta en la adventicia, sin embargo, para cuando se presentan problemas mecánicos, será posible considerar a la aorta como una estructura sólida homogénea incompresible propicio a una deformación volumétrica (cuya presencia in vivo resulta en tres órdenes de menor magnitud comparada con la deformación circunferencial) (Gasser, 2017).

La aorta aumenta su rigidez conforme se desciende en dicha estructura, esto debido al aumento de colágeno y el grosor de la capa adventicia. En una estructura aórtica no calcificada con una rigidez normal en contraste con el nivel de deformación fisiológica, es así como se aprecia una alta deformación con relación a la respuesta de esfuerzo contra la deformación no lineal (Roy, 1881).

La mecánica de la pared de los vasos posee relación estrecha con la composición del tejido vascular tras la digestión selectiva de colágeno o elastina, siendo así que el reclutamiento de fibrillas onduladas de colágeno incrustadas, producen un endurecimiento en la pared del vaso, proceso que también caracteriza la elasticidad no lineal de la aorta y sus propiedades anisotrópicas (aumento de la rigidez en función del a dirección de orientación de las fibras de colágeno) (Roach & Burton, 1957).

3.4 Mecanismo de contracción y relajación vascular

Las células de músculo liso están presentes en la mayoría de los vasos que incorporan la vasculatura del cuerpo humano, influenciando directamente la regulación del diámetro vascular gracias a la actividad contráctil que presentan dichas células, esto en consecuencia provoca la reducción del flujo sanguíneo (Klabunde, 2020).

La contracción de las CML se lleva a cabo por la interacción entre los filamentos contráctiles de actina y miosina.

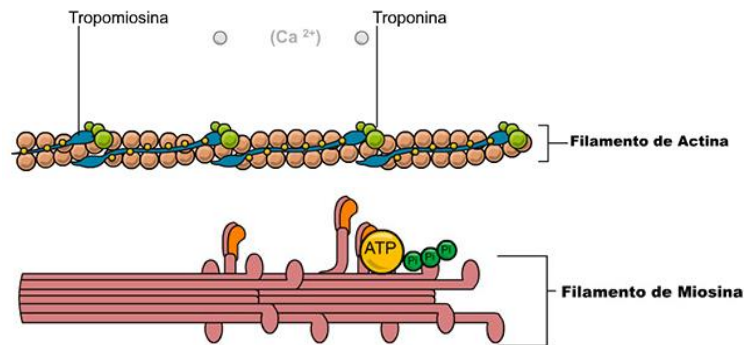


Figura 17. Esquema que ejemplifica la constitución de los filamentos de actina y miosina respectivamente (CUAIEED, s.f.).

El mecanismo por el cual interactúan las fibras de actina y miosina está regulado por ATP. Cuando el ATP se encuentra presente, este se une a la cabeza de miosina provocando un cambio conformacional en ella, que disocia a esta de la fibra de actina. La hidrólisis de ATP provoca un desplazamiento de la cabeza de miosina a lo largo de la fibra de actina, para que finalmente, esta cabeza provoque el movimiento de las fibras de actina (power-stroke), así como también la pérdida de ADP (Aoki & Yamamoto, 2016).

Las células de músculo liso no poseen estrías, es así como las fibras de actina se unen a los cuerpos densos provocando una disposición en forma de red de las fibras contráctiles. La forma en que se distribuyen las células musculares a lo largo del vaso (alineación circunferencial) y la disposición de las fibras contráctiles, proporciona una contracción eficaz y generan tensión en los vasos (Aoki & Yamamoto, 2016).

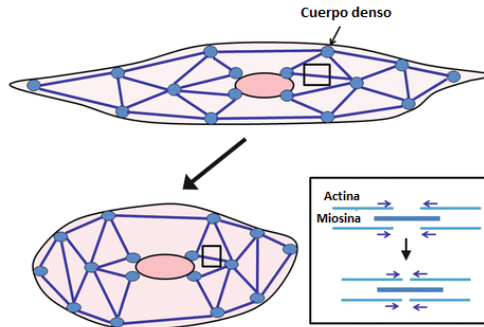


Figura 18. Disposición de las fibras contráctiles en las células de músculo liso vascular. [Imagen traducida]

Las vías de acoplamiento electromecánico y de acoplamiento farmacomecánico median el aumento de calcio intracelular libre en las CML, este proceso a su vez regula la contracción en dichas células.

- > Acoplamiento electromecánico: Se promueve la activación de las células de músculo liso tras la despolarización de la membrana por respuesta a estímulos mecánicos, es decir, se observa un aumento en la apertura del canal de calcio dependiente de voltaje (membrana superficial de células de músculo liso) que en consecuencia provocan un mayor influjo de Ca^{2+} (O'Shea et al., 2013).
- > Acoplamiento farmacomecánico (O'Shea et al., 2013): Resulta de la interacción entre agonistas con actividad vasoconstrictora y sus receptores. Aquí es posible observar dos mecanismos que provocan el aumento del contenido de calcio intracelular libre.
 - En el primer mecanismo se habla de la activación de los receptores de acoplados a canales de calcio, lo cual permite su apertura y, por ende, el aumento de la entrada de Ca^{2+} al espacio intracelular.
 - El segundo mecanismo se denomina liberación de calcio mediada por calcio, el cual corresponde a la activación de una vía de señalización que inicia con la activación de la fosfolipasa C, lo que aumenta el inositol trifosfato (IP₃), este se propaga hacia el retículo endoplásmico (RE) o al retículo sarcoplásmico (RS) en células musculares y se une a su receptor en la superficie (InsP₃R), dicha unión provoca la apertura del canal de calcio ubicado en la membrana del RE/RS, liberando Ca^{2+} al espacio intracelular.

En CML el Ca^{2+} intracelular libre se une a la proteína calmodulina, cuya función es la de fijar el calcio, y forma un complejo, dicho complejo, activa y provoca la fosforilación de la cinasa de cadena ligera de miosina, lo que permite un golpe de potencia que utiliza la energía de ATP (Klabunde, 2020).

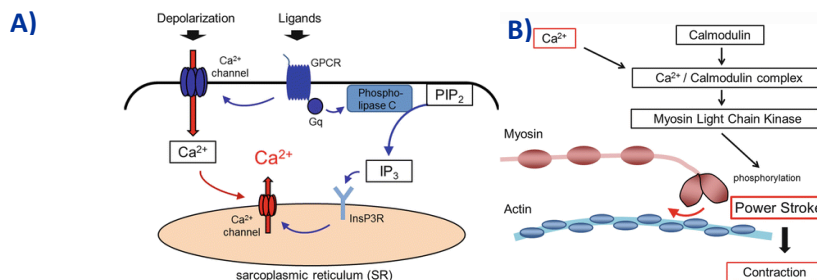


Figura 19. En la imagen A), se muestran esquematizados los mecanismos de acoplamiento electromecánico y farmacomecánico para la liberación de calcio en las células de músculo liso, mientras que la imagen B), esquematiza la interacción de calcio con las fibras de miosina y actina.

Por su parte, los mecanismos de relajación/dilatación de los vasos activos, incluyen moléculas tales como la epinefrina, la histamina y el péptido intestinal vasoactivo, los cuales, promueven el aumento del AMPK intracelular, y como consecuencia conducen a la función vasodilatadora.

En general, un aumento en los niveles de AMPc activa la proteína quinasa A, esta fosforila múltiples moléculas bioactivas lo que promueve la salida de calcio y una hiperpolarización del potencial de membrana. También se puede presentar un mecanismo en función de óxido nítrico por la activación de la proteína quinasa dependiente de GMPc (Klabunde, 2020).

La contracción de las células de músculo liso vascular genera un estado contráctil en el sistema vascular, lo que se denomina tono vascular. Este término describe la relación existente entre el diámetro de los vasos y el flujo sanguíneo, así como la regulación misma de estos parámetros. En contraste, cuando se presenta un estado de reposo, la contracción de los vasos es parcial y no hay presencia de estímulos externos, lo que se denomina tono basal del sistema vascular. Ambos procesos se relacionan entre sí por factores extrínsecos e intrínsecos que los regulan (O'Shea et al., 2013).

Tabla 24. Descripción de los factores extrínsecos e intrínsecos que permiten la regulación del tono vascular (Aoki & Yamamoto. 2016; Klabunde, 2020; O'Shea et al., 2013).

Factores extrínsecos	Factores intrínsecos
<p>Sistema nervioso simpático</p> <p>Las fibras nerviosas simpáticas inervan a las arterias, en su capa adventicia, de todos los órganos, estas se encuentran reguladas por el SNS, el cual juega un papel importante manteniendo el tono basal del sistema vascular, siendo que las neuronas simpáticas producen potenciales de acción que promueven un estado de contracción relativo en las arterias.</p> <p>La noradrenalina es la principal promotora de la liberación de Ca²⁺ intracelular por medio de un mecanismo farmacomecánico, así participa en la regulación del tono vascular.</p>	<p>Adenosina</p> <p>Tras ser liberada por la célula, actúa sobre tejidos circundantes (arterias, nervios simpáticos y miocardio). En arterias su función es la de relajación, dilata y disminuye el tono vascular.</p> <p>Actúa manteniendo el flujo sanguíneo al corazón cuando hay aumento del consumo de oxígeno, especialmente en arterias coronarias.</p> <p>Influye en la ↓ de la liberación de noradrenalina por parte de las terminaciones nerviosas simpáticas e inhibe la liberación de Ca²⁺ en el corazón, en consecuencia, las arterias se dilatan y hay una disminución del consumo de oxígeno en el miocardio.</p>
<p>Hormonas</p> <p>Tras la activación de nervios simpáticos, se da la liberación de catecolaminas (norepinefrina y epinefrina), las cuales activan receptores β y α adrenérgicos, lo que produce un aumento de la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción con sinergismo propiciado por el nervio simpático, respectivamente.</p> <p>Aquí también se encuentra a la ang II que deriva del SRA y que ejerce sus acciones en relación con el sistema vascular tras su acople a receptor AT1. Algunas de sus funciones son la vasoconstricción por la vía de señalización Gq-fosfolipasa C-IP₃, liberación de aldosterona para mantener el volumen de agua intravascular (mantenimiento del tono vascular), y regula la liberación de noradrenalina en los nervios simpáticos paraganglionares.</p> <p>La vasopresina también posee un papel en la regulación de la excreción de agua por parte del riñón cuando se acopla a su receptor V₂, esta función permite asegurar el volumen necesario que mantenga el flujo sanguíneo.</p>	<p>Ion de potasio</p> <p>La contracción de las células musculares en el miocardio provoca un potencial de membrana, en donde el ciclo de contracción de las CML lleva a niveles altos de K⁺ intracelular.</p> <p>En tal proceso se presenta una hiperpolarización promovida por el aumento de K⁺ extracelular, que a su vez conduce a la relajación de las CML en los vasos circundantes y en consecuencia hay un aumento de flujo sanguíneo al miocardio.</p>
<p>Otros factores</p> <p>Histamina: Participa en la reducción del tono vascular y la activación de las vías de señalización H₁-Gq/H₂-Gs-AMPC-PKA que ayudan a relajar las células de músculo liso vascular.</p> <p>Bradicinina: Actúa sobre vía de señalización de receptor B₂ en células endoteliales para el estímulo de la inducción de vasodilatadores tales como NO y prostaciclina, los cuales reducen el tono vascular.</p>	<p>Ion de dióxido de hidrógeno</p> <p>El CO₂ provoca vasodilatación en el sistema vascular por medio de la formación de iones hidrógeno y la apertura de canales de potasio sensibles a ATP.</p> <p>Oxígeno</p> <p>Las concentraciones parciales de oxígeno presentan una disminución en tejidos tras el aumento de consumo de O₂ y un suministro de flujo sanguíneo inadecuado, esto provoca la vasodilatación de arterias in situ.</p>

Tabla 25. Descripción de los factores de células endoteliales que permiten la regulación del tono vascular (Aoki & Yamamoto, 2016; Klabunde, 2020; O'Shea et al., 2013).

Factores de células endoteliales

A través de mecanismo paracrinos, las células endoteliales participan en la regulación del tono vascular. Estas producen la liberación de factores vasoactivos como respuesta a un cambio en el microambiente (hipoxia o estado hemodinámico), y estos actúan a su vez, en células de músculo liso vascular.

- El NO (vasodilatación dependiente de flujo) y la prostaciclina reducen el tono vascular.
- La endotelina I aumenta el tono vascular.

El sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático participan de forma activa por medio de mecanismos de respuesta, y compensación del sistema vascular, sobre el flujo sanguíneo y el cambio de presión arterial, lo que resulta de vital importancia para el control homeostático del cuerpo. Estos mecanismos incorporan como se mencionó anteriormente, algunos factores intrínsecos como hormonas o nervios simpáticos que producen la activación de vías de señalización (Atlas, 2007).

3.5 Influencia de la resistencia vascular en el IM

Inicialmente es válido señalar que el IM se detona por un problema de las arterias coronarias, esto atendiendo a la definición que se presenta en el capítulo 1 del presente trabajo, por tanto, la influencia de la resistencia vascular en el IM se puede abordar con relación a dichos vasos sanguíneos, cuya función en el cuerpo resalta por su participación en el suministro de oxígeno y nutrientes al corazón.

El IM es una alteración isquémica, producida por un cambio aterosclerótico de las paredes arteriales o bien, un tromboembolismo, que resulta en una perturbación en el suministro de sangre al corazón y en consecuencia las funciones de bombeo de este se ven modificadas (disminución del flujo sanguíneo).

Tras la lesión provocada por la obstrucción de la arteria aorta se produce un remodelado ventricular debido a la sobrecarga que conlleva la pérdida de tejido (necrosis de tejido cardíaco), estos factores desencadenan una serie de procesos bioquímicos que ayudan a la reparación y modulación del daño (dilatación, hipertrofia, y formación de cicatriz de colágeno). La remodelación puede estar determinada por la temporalidad, por tanto, se encuentra que existe una remodelación temprana y una tardía, esta concluye cuando la resistencia que posee la cicatriz de colágeno contrarresta las fuerzas de distensión (Martínez-Ríos, 2014).

Durante la remodelación temprana se activa la cascada inflamatoria, donde hay una degradación de colágeno y una activación de metaloproteasas, así también interviene el SRA, cuyo principal acto es el de la elevación del estrés parietal sistólico y diastólico. Por su parte, el SNS, participa tras la distensión y adelgazamiento del segmento infartado, debido a una depleción del gasto cardíaco (por alteración de la Ley Frank-Starling) que impacta en la presión arterial sistémica, lo que estimula el sistema adrenérgico al buscar readaptar y mantener el volumen sistólico, todo ello mediado por catecolaminas. Finalmente, los péptidos natriuréticos propician a la regulación del volumen intravascular y la resistencia vascular sistémica (Martínez-Ríos, 2014).

El tejido blando biológico expuesto a tensión mecánica supra fisiológica provoca la reorganización de la microestructura del tejido vascular mediante deformación irreversible (efectos que se relacionan con el daño, la plasticidad y fractura) (Emery et al., 1997; Oka & Azuma, 1970).

Cabe resaltar que la influencia de las resistencias vasculares está presente en todo el proceso debido a que, tras el IM, hay un impacto importante en el aporte y la demanda de oxígeno del corazón, situación que desencadena lo anteriormente descrito, sobre las paredes de los vasos sanguíneos que se ven envueltos en la mediación de la readaptación del flujo sanguíneo y volumen ventricular.

También ha sido descrito que, tras un tiempo prolongado de IM, se puede llegar a la insuficiencia cardíaca debido a un suministro sanguíneo limitado, en este sentido, es preciso que se desencadenen una serie de mecanismos que permitan mantener la homeostasis (mecanismo de Frank-Starling). Dichos mecanismos se enfocan en el aumento de la precarga, sin embargo, la Ley de Frank Starling dicta que hay un límite de estiramiento de las fibras de actomiosina por lo que la fuerza de contracción disminuye tras llegar al límite y el miocardio sufre una distensión (Klabunde, 2020).

4. Modelos *in vitro* para evaluar reactividad vascular

Múltiples ciencias que se avocan al estudio de la salud humana o son afines a esta área, se apoyan de diversos modelos de estudio (Fina et al., 2013):

- In vivo: Estos refieren a experimentaciones que hacen uso de organismos vivos para obtener una aproximación sobre condiciones biológicas en las que se desarrollan ciertos fenómenos y las consecuencias que parten de estos mismos.
- In vitro: En este tipo de modelos de experimentación se descarta el uso de organismos vivos, sin embargo, no son excluyentes de estos ya que de ahí parte la obtención del material de apoyo, que pueden ser tejidos, células o moléculas, con ello se puede obtener información que subyace a los mecanismos biológicos.
- In silico: Estos modelos parten de los dos anteriores, sin embargo, el material de apoyo que permite su realización son softwares computacionales de simulación o modelos matemáticos que permiten la reproducción de los estudios *in vivo* e *in vitro* con la finalidad de predecir la magnitud de una respuesta tentando al sistema de estudio ante múltiples variables.

En este apartado se puntualizará sobre los estudios *in vitro* que actualmente se emplean para evaluar la reactividad vascular.

Como fue mencionado en el capítulo 3, reactividad vascular es un término que refiere a la capacidad de respuesta que muestra un vaso sanguíneo frente a un estímulo específico, es así que en la vasculatura se puede observar que tales respuestas atienden a un mecanismo de vasodilatación o vasoconstricción, donde un equilibrio entre los factores que definen ambos mecanismos permite caracterizar la tensión de la pared del vaso, la resistencia y el flujo sanguíneo, las cuales se vuelven variables importantes al evaluar la reactividad vascular de forma experimental (Stapleton et al., 2018).

Las técnicas establecidas que permiten evaluar la respuesta biológica *in vitro* de la vasculatura reflejan, en su mayoría, variables que se asocian de forma directa o indirecta con la actividad del músculo liso y no con la reactividad vascular per se (Stapleton et al., 2018).

Como en cualquier tejido vascular, la fuerza generada por parte del músculo liso se da como resultado del deslizamiento de los filamentos (Murphy, 2011), es así como la contracción producida da como resultado la reducción del diámetro luminal y mantiene la tensión en la pared frente a las variaciones de presión. Dicho proceso se refleja en la ecuación matemática de Laplace (Folkow, 1991):

$$T = P_{TM} * (r/w)$$

Contracción del vaso → Aumento del grosor de la pared
Dilatación del vaso → Disminución del grosor de la pared

T= Tensión de la pared
P_{TM}= Presión transmural
r= Radio interno del vaso
w= Espesor de la pared del vaso

Con respecto al deslizamiento de las fibras durante la contracción, existe una medida que relaciona la longitud (distancia circunferencial) del vaso con la tensión, donde la fuerza se ve limitada si la longitud es muy larga o bien, muy corta, por lo que existe una longitud óptima en el que la fuerza es máxima (Stapleton et al., 2018). Al hablar de vasos sanguíneos, esta relación matemática se puede denominar tono vascular:

$$\text{Tono} = \left[\frac{D_{pas} - D_{es}}{D_{pas}} \right] * 100$$

D_{pas} = Diámetro del vaso pasivo

D_{es} = Diámetro del vaso en estado estable

El tono se representa como el 100% al cierre total del vaso, y 0% al estado pasivo del vaso.

Existen otras ecuaciones capaces de describir el estado contráctil del vaso, atendiendo a la necesidad experimental:

Cambio porcentual del control

$$\%D_{con} = \left[\frac{D_{es} - D_{con}}{D_{pas} - D_{con}} \right] * 100$$

Porcentaje de respuesta máxima

$$\%_{\text{Respuesta máxima}} = \left[\frac{D_{es} - D_{con}}{D_{pas} - D_{con}} \right] * 100$$

D_{con} = Diámetro inicial o de control

Estos modelos matemáticos se centran en la descripción del diámetro del vaso a partir del supuesto de que existe una variación de calibres en la vasculatura. Por su parte, los vasos de resistencia participan en la hemodinámica, por tanto, es preciso considerar la variable del flujo sanguíneo en respuesta a un estímulo y dicha relación puede apreciarse en la ecuación de Poiseuille (*Mulvany, 1991*):

$$Q = (\Delta P * \pi * r^4) / 8 * \eta * L$$

Índice de resistencia (RI)

$$RI = \frac{1}{r^4}$$

Q = Caudal volumétrico

ΔP = Diferencial de presión ($P_{entrada} - P_{salida}$)

r = Radio interno del vaso

η = Viscosidad de la sangre

L = Longitud del vaso

El sistema vascular se compone de diversas estructuras que se diferencian entre sí por su morfología, fisiología, anatomía y localización, estas caracterizan el planteamiento de las variables presentes en las fórmulas descritas con anterioridad, en específico se puede hablar del grosor de la pared de los vasos, la tensión y la generación activa del tono vascular (*Kuo et al., 1995*). Es así, que se requiere de la identificación de estos aspectos para poder seleccionar un método adecuado de estudio de la reactividad vascular.

Retomando los conceptos del capítulo tres que involucran la descripción de la morfología de algunas arterias y ligando tales aspectos a las diferencias que se presentan en la evaluación de la resistencia vascular con respecto a dichas características, es posible identificar a las arterias de conducción y de resistencia (*Kassab, 2006*). Las primeras se distinguen por ser parte de la sección inicial del árbol vascular sistémico, poseen un alto nivel de elastina en las capas medial y adventicia, así como un mínimo de tono activo, esto les permite distribuir el flujo sanguíneo a órganos y tejidos periféricos sin limitaciones y con una poca caída de presión (*Stapleton et al., 2018*). Por su parte, las arterias de resistencia corresponden al último segmento del árbol vascular, adyacentes pero externas a los tejidos diana (*Christensen & Mulvany, 2001*), estas poseen menor cantidad de elastina y una actividad elevada de músculo liso, así también, estas presentan una ventaja mecánica con respecto a las arterias de conducción debido a que la relación entre el espesor de la pared del vaso y la luz es mayor (mayor resistencia activa al flujo sanguíneo) (*Folkow, 1991*).

Con base en lo anterior y en relación con la evaluación experimental de la reactividad vascular, es posible destacar que las arterias de conducción no se presentan como una opción apta para una valoración directa de tal parámetro, debido a que el tipo de tejido presente en dichos vasos requiere de previa estimulación con el uso de agentes vasoactivos para que sea posible testar la capacidad que tiene el vaso para relajarse, sin ello, estos vasos sanguíneos no presentan tono activo. Por otra parte, si los estudios experimentales van orientados a la dinámica del calibre de los vasos en la evaluación de la reactividad vascular, el nivel en cual se lleva a cabo la microcirculación es ideal, ya que presenta una mayor capacidad de respuesta frente al flujo sanguíneo (*Chileno, 1991*).

También es posible señalar que los capilares, las vénulas y las venas, son estructuras poco aptas para la evaluación de la reactividad vascular siendo que su morfología, fisiología e histología, no permiten que se genere tono vascular.

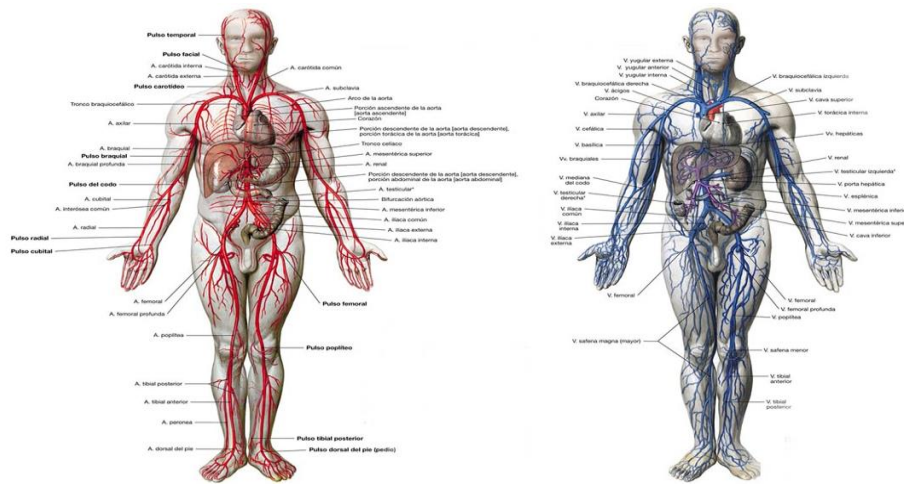


Figura 20. Esquema del árbol vascular, involucrando la circulación sistémica (arteria en rojo) y la circulación pulmonar (venas en azul) (Elsevier Connect, 2018).

4.1 Modelos *in vitro*

Atendiendo a la dificultad que presenta el acceso a lechos vasculares específicos y la complejidad de la evaluación de mecanismos reguladores en la vasculatura, se han ofrecido técnicas que permiten el estudio de la reactividad vascular, estas permiten el control y evaluación de variables específicas (Stapleton et al., 2018).

Un método que resulta ser directo con respecto a la evaluación de la reactividad vascular consiste en medir el diámetro interno del vaso sanguíneo que se haya designado como objeto de estudio, esto se realiza con un calibrador de video o microfotografías digitalizadas, con ello la resistencia activa del flujo sanguíneo es visible.

4.1.1 Miografía con alambre

La miografía con alambre corresponde a una de las primeras técnicas que hizo posible la evaluación del músculo liso vascular en pequeñas arterias de resistencia aisladas, esta fue desarrollada por Mulvaney y Halpern con la finalidad de investigar las propiedades activas y pasivas presentes en pequeñas arterias, bajo condiciones isométricas (Spiers & Padmanabhan, 2005).

El fundamento de la técnica reside en la relación de tensión activa-circunferencia interna, esto quiere decir que implica la medida de la tensión generada por las células del músculo liso, la cual se relaciona directamente de manera proporcional con la extensión de estiramiento (Mulvaney & Seronde, 1979).

Esta técnica puede aplicarse a vasos aislados cuyos diámetros internos oscilen entre 100 y 400 μm , independientemente de los mecanismos de regulación homeostática y se apoya de un equipo llamado miógrafo, el cual varía en el número de canales que posee (Spiers & Padmanabhan, 2005).



Figura 21. Representación de un miógrafo de hilo de 4 canales (Medical EXPO, s.f.).

Para llevar a cabo esta técnica, inicialmente se requiere de la cuidadosa disección de las arterias que se van a estudiar, es importante que se elimine de la estructura, el tejido adiposo y el tejido conectivo que la rodea, para posteriormente realizar el montaje del vaso sobre el equipo y así poder comenzar con la normalización, en este paso lo que se busca es definir el desarrollo de la máxima tensión activa que presenta el vaso de estudio y estandarizar las condiciones experimentales (Spiers & Padmanabhan, 2005).

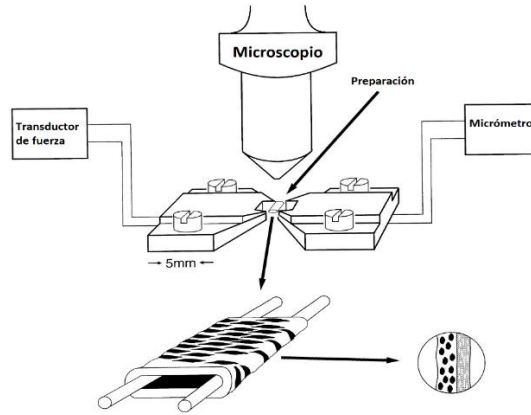


Figura 22. Esquema representativo del montaje de un vaso sanguíneo en tiras helicoidales para la realización de una miografía con alambre. [Imagen traducida]

4.1.2 Baño de órganos aislados

Esta es una técnica ampliamente utilizada en el estudio *in vitro* de la función endotelial dentro del área farmacológica sobre la relación concentración-respuesta del tejido contráctil en función del uso de agonistas farmacológicos que permiten evaluar la reactividad vascular mediante curvas dosis-respuesta que corresponden a diversos tejidos vasculares dispuestos en anillos o tiras de vasos sanguíneos (Storch et al., 2017).

Las condiciones sobre las cuales se trabaja esta técnica tienen como objetivo simular lo mejor posible las condiciones fisiológicas óptimas para la preservación del vaso y la observación del desarrollo de sus funciones mecánicas, estas condiciones son principalmente: temperatura (37 °C), pH (7.4), aireación (gaseo continuo de O₂ al 95% y CO₂ al 5%) y nutrientes (solución Krebs-Ringer (K-R)) (Padilla et al., 2018).

Solución K-R (mM) (Padilla et al., 2018)

120 NaCl, 5.5 KCl, 1.2 NaH₂PO₄, 1.2 MgSO₄, 2.5 CaCl₂, 20 NaHCO₃, 11 glucosa y 0.03 EDTA

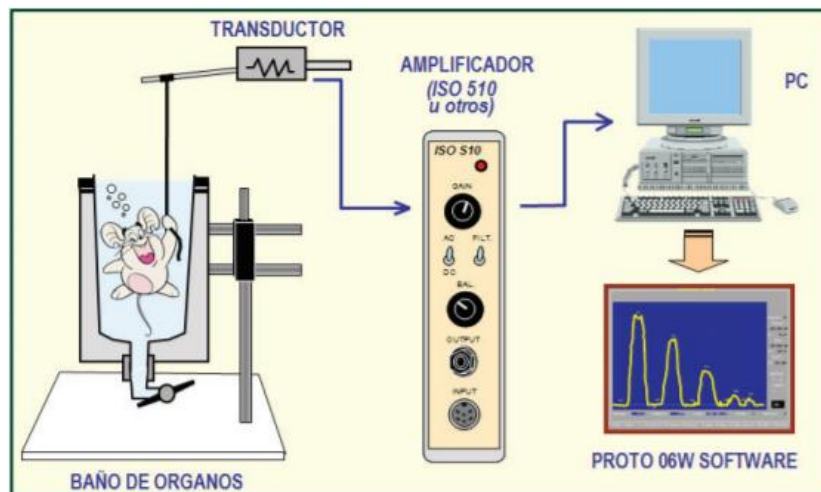


Figura 23. Esquema que muestra los componentes del sistema de baño de órganos aislados (Panlab, s.f.).

El sistema de baño de órganos aislados se compone de un conjunto de cámaras de vidrio (o solo una) de doble camisa con capacidad que puede variar de 5 a 50 mL conectadas entre sí por mangueras de silicón y de forma individual a un serpentín de calentamiento helicoidal por donde se hace fluir la solución K-R (Padilla et al., 2018).

Con respecto al órgano seleccionado, este debe retirarse del animal de experimentación, posterior a ello se limpia para dejarlo libre de tejido conectivo, tejido adiposo y coágulos de sangre, es importante señalar que la correcta manipulación del vaso va a definir los resultados obtenidos tras la evaluación en el equipo de baño de órganos. Tras tener el órgano limpio, deben realizarse cortes rectos para obtener los anillos de aproximadamente 4 o 5 mm de longitud, estos serán colocados dentro de las cámaras con ayuda de un gancho, donde un extremo se conecta al baño de órganos y el otro a un transductor isométrico el cual mandara los datos evaluados de tensión a una computadora.

A esta técnica se le ha condicionado la adición de fármacos o estímulos eléctricos en la cámara muscular para provocar o influenciar la contracción/relajación del órgano estudiado (Storch et al., 2017).

4.1.3 Fuerza atómica microscópica

Esta técnica denominada “nanoidentación de microscopía de fuerza atómica” (AMF) está recomendada para la evaluación del grosor y la rigidez de la glucocálix endotelial, esto con la finalidad de definir si el endotelio vascular presenta alguna disfunción. Dicha técnica consiste principalmente en someter a fuerzas de deformación controlada un vaso del cual se desconocen sus propiedades mecánicas contra un indentador hecho de un material de propiedades mecánicas conocidas (Arroyave, 2008).

De forma general esta prueba se puede llevar a cabo en un ambiente *in vitro* o *in vivo* sobre los preparados vasculares correspondientes y hace uso de un voladizo triangular de punta esférica que hace incidencia sobre el vaso para hacer sangrar el endotelio de manera periódica y posteriormente un rayo láser mide la flexión realizada por el voladizo para con ello proceder al cálculo del grosor de la glucocálix endotelial a partir de diversos (Chia et al., 2020).

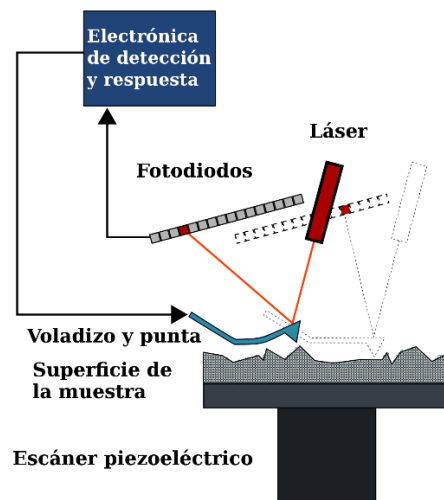


Figura 24. Esquema representativo de un microscopio de fuerza atómica (Herraez, 2009).

La glucocálix endotelial corresponde a una estructura definida que se posiciona recubriendo la capa luminal del endotelio vascular; principalmente lo constituyen proteoglicanos, glicoproteínas y glucosaminoglicanos. Este regula la permeabilidad vascular frente a distintas moléculas y líquidos, también lo hace con la transducción de fuerzas mecánicas de tensión, la cascada de fibrinólisis y la coagulación vascular (Vélez et al., 2019).

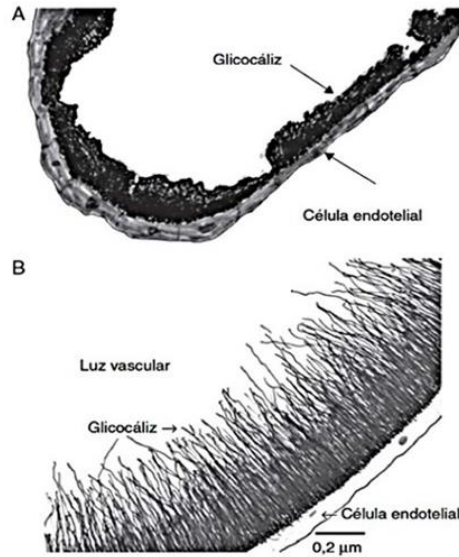


Figura 25. Glicocáliz endotelial en microscopía electrónica (Frati-Munari, 2013).

5. Justificación

El infarto al miocardio es una enfermedad cardiovascular que actualmente cuenta con elevados índices de mortalidad en mujeres según las estadísticas reportadas por Farmacéuticos (2020), Virani (2020), la AHA (2021) y el INEGI (2018). Sin embargo, múltiples estudios se enfocan en el tratamiento farmacológico de la patología fundamentando sus evaluaciones en grupos de estudio masculinos y/o animales experimentales machos, es por ello que resulta importante analizar esta enfermedad atendiendo al género que presenta los índices epidemiológicos mayores para este padecimiento, así como también, el proponer nuevos métodos de tratamiento no farmacológicos puede ser beneficioso para dar parte a un enfoque preventivo de la incidencia de IM la población en general.

Frente a este panorama, el farmacéutico juega un papel fundamental, brinda su postura con un análisis robusto frente a los factores de riesgo que pueden promover un IM, a su vez, puede participar en el desarrollo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que puedan mejorar la calidad de vida de un paciente o prevenir un padecimiento cardiovascular menor que culmine en un infarto de miocardio.

6. Objetivo general

Evaluar la reactividad vascular en tejido aórtico frente a angiotensina II y fenilefrina, los cuales, involucran la participación del SRA y el SNA, con el fin de presentar los beneficios del ejercicio aeróbico mediante el “modelo de nado forzado”, previo al desarrollo del infarto al miocardio, comparando estos efectos con el tratamiento farmacológico de valsartan.

6.1 Objetivos específicos

- Inducir a IM mediante la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda en ratas Wistar hembra para los grupos IM, EJ + OC y valsartan + OC.
- Realizar la evaluación in vitro de la reactividad vascular en anillos aórticos mediante la técnica de órgano aislado.
- Evaluar mediante curvas concentración-respuesta en presencia de angiotensina II y fenilefrina, los parámetros farmacodinámicos Emax y EC para la respuesta contráctil de la aorta en los diferentes grupos de estudio.

7. Hipótesis

El entrenamiento de nado forzado, previo a la inducción a infarto de miocardio reducirá la respuesta contráctil en la aorta tanto por la estimulación del SRA, como por el SNA.

8. Materiales y método

La experimentación realizada para el presente trabajo de investigación atiende a un diseño estadístico de tipo no paramétrico con 4 grupos no pareados con una n=16 ratas Wistar hembras de 12 a 13 semanas de edad, proporcionadas por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Cabe resaltar que la población atiende a la realización de la experimentación por triplicado, es decir, la distribución aleatoria es de 4 ratas por grupo experimental.

Identificación de los grupos experimentales

Control	Ejercicio + Oclusión coronaria	Infarto de miocardio	Valsartan + Oclusión coronaria
---------	--------------------------------------	----------------------	--------------------------------------

Nota: Los procedimientos realizados en los animales de experimentación se apegan a la normativa estipulada por SAGARPA, NOM-062-ZOO, 1999, México.

8.1 Modelo de nado forzado

Para estimular el ejercicio aeróbico en ratas Wistar hembra se designó aplicar la técnica de nado forzado, como se describe en el artículo “Measurement of Smooth Muscle Function in the Isolated Tissue Bath-applications to Pharmacology Research” (Jespersen B et al., 2015).

Tabla 26. Descripción de los materiales utilizados para la realización de la técnica y las generalidades de esta.

Materiales	Generalidades
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tina de vidrio (60x80x60 cm)</i> • <i>8 ratas Wistar hembra</i> • <i>Termómetro</i> • <i>Resistencia eléctrica</i> • <i>Cronómetro</i> • <i>Bomba de agua</i> 	<p>La tina de vidrio se mandó a fabricar con medidas específicas para una mejor distribución de espacio que permitiera el nado forzado y evitara que las ratas Wistar hembra tuvieran puntos de apoyo para descansar.</p> <p>Las 8 ratas Wistar hembras se distribuyeron en dos grupos de 4 ratas cada uno para la realización del nado forzado a diferentes intervalos de tiempo.</p> <p>El agua se mantuvo en un intervalo de entre 27 °C-29 °C durante el tiempo de nado de las ratas Wistar hembra.</p>

1. Llenar la tina con agua hasta algunos centímetros por debajo del borde superior y colocar la resistencia eléctrica. Tras 1 hora transcurrida, se debe comenzar a medir de manera constante la temperatura para que esta oscile entre los 27 °C y los 29 °C.
2. Una vez que la temperatura se encuentre en el rango antes mencionado, se toman 4 ratas Wistar hembra del lote asignado y se introducen una por una dentro de la tina. Tenerlas en observación para evitar que se sostengan a los bordes de la tina o que se apoyen unas con otras.
3. Transcurrido el tiempo designado para el nado forzado se retiran las 4 ratas Wistar hembra de la tina y se introducen las 4 ratas restantes para repetir el procedimiento antes mencionado. Cada rata debe ser secada con esmero para evitar que contraigan un resfriado.

NOTA: En la primera semana de acondicionamiento para el nado forzado, las 8 ratas Wistar hembra mantendrán un tiempo de nado de 15 minutos por 2 días, uno de 20 minutos dos días más y el quinto día 30 minutos. Para las 8 ratas Wistar hembra, el tiempo de nado será de 30 minutos 5 días a la semana por 8 semanas.

8.2 Inducción de infarto de miocardio

Materiales

- *Jeringa de insulina*
 - *Solución de Ketamina + Xilacina*
 - *Aguja atraumática*
 - *Hilo de seda 5/0*
 - *Analgésicos*
 - *Eritromicina tópica*
1. Anestesiarse a las ratas Wistar hembras por administración vía intraperitoneal de una dosis de 40 mg/kg de ketamina + 5 mg/kg de xilacina.
 2. Ligar la arteria coronaria anterior izquierda con aguja atraumática e hilo de seda 5/0.
 3. Tras el procedimiento de oclusión de la arteria coronaria, se devuelve el corazón a la cavidad torácica del roedor.
 4. Después de la cirugía se proporcionaron analgésicos y Eritromicina tópica a los animales.
 5. Comenzar el tratamiento con valsartan un día después de la oclusión coronaria.

8.3 Porcentaje de área infartada

Materiales

- *1 kit de disección*
 - *Azul de tetrazol*
 - *Adobe® Photoshop CC.*
1. Realizar en los animales una dislocación cervical para sacrificarlos.
 2. Con el uso del kit de disección, realizar la extracción del corazón de la cavidad torácica.
 3. Sobre el corazón realizar el corte de la pared libre de ventrículo izquierdo.
 4. Tras el corte, teñir la sección con azul de tetrazol para distinguir entre el área infartada y la no infartada.
 5. Para la medición del área se utiliza Adobe® Photoshop CC, Michigan, EE. UU. y se expresan los resultados en unidades arbitrarias.

8.4 Ecocardiografía

Materiales

- *Ecocardiógrafo Sonoscape X5V*
1. Bajo anestesia, realizar a las ratas Wistar hembra las mediciones con un ecocardiógrafo en modo M (Sonoscape X5V; Guangdong, China).

Mediciones:

Grosor intraventricular septal (IVSd), dimensión intraventricular izquierda al final de la diástole (LVIDd), espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo al final de la diástole (LVPWd), espesor del tabique interventricular al final de la sístole (IVS), dimensión interna del ventrículo izquierdo en el final de la sístole (LVID), fracción de engrosamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo (LVPW), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), volumen sistólico (VS), fracción de acortamiento (FS) y la masa total del ventrículo izquierdo (LVM).

8.5 Técnica de extracción de aorta

Para realizar la evaluación de la resistencia vascular mediante el modelo de anillos aórticos, se requiere extraer un segmento de aorta de la población de ratas Wistar hembra definida para el presente diseño experimental.

Tabla 27. Descripción de los materiales utilizados para la realización de la técnica y las generalidades de esta.

Materiales	Generalidades
<ul style="list-style-type: none"> • 1 kit de disección • Solución de Krebs-Hensleit • 2 cajas Petri de vidrio o plástico (60x15 mm) • Cámara de anestesia • Éter • Agua destilada • Papel de baño 	<p>Del kit de disección únicamente se utilizan para este apartado, las tijeras reales roma, las pinzas de disección con dientes, pinza curva y/o recta Kelly y unas tijeras curvas roma de 14 cm.</p> <p>El tiempo de realización de la técnica no debe exceder los 15 minutos desde el sacrificio de la rata Wistar hembra hasta el término de la limpieza del segmento aórtico diseccionado.</p> <p>La técnica para disecar la aorta y la limpieza de esta debe realizarse con sumo cuidado para evitar que la manipulación dañe el segmento seccionado.</p> <p>El papel de baño permitirá limpiar los coágulos de sangre formados durante la disección de la aorta de manera rápida y eficaz.</p>

1. Introducir a la rata Wistar en una cámara de anestesia con Éter.
2. Tras identificar que la rata Wistar hembra se encuentra en un estado de anestesia quirúrgica, se procede a realizar la disección. Esta se coloca en posición decúbito dorsal para iniciar con el corte de la piel, el músculo y el esternón partiendo de la zona peritoneal. Para llevar a cabo los cortes se utilizan las tijeras reales roma con apoyo de las pinzas de disección con dientes.
3. Después de abrir la cavidad torácica se extrae corazón y pulmones para permitir la mínima manipulación de la aorta.
4. Habiendo despejado la cavidad torácica se debe identificar la aorta, esta se encuentra adherida a la columna vertebral por tejido conectivo y no es posible jalarla para extraerla.
5. Al identificar la aorta, se realiza el corte del segmento desde la sección abdominal de la misma en dirección a la aorta ascendente sobre el tejido conectivo. Realizar los cortes cuidadosamente con ayuda de las pinzas curvas Kelly y las tijeras curvas roma de 14 cm.
6. Una vez obtenido dicho segmento aórtico este se deposita en la caja Petri que previamente se preparó con un volumen apreciable de solución de Krebs-Hensleit.
7. Para realizar la limpieza de la aorta se toma un extremo del segmento seccionado con las pinzas curvas Kelly y rápidamente se agita para retirar los coágulos de sangre que se formen en su interior.
8. Posteriormente se debe retirar el tejido conectivo y el tejido adiposo que recubre la aorta cortando con ayuda de las pinzas curvas roma de 14 cm cuidando no dañarla y manteniendo el segmento sumergido en la solución de Krebs-Hensleit. Para este paso se puede apoyar del uso de una lupa fija que permita al experimentador manipular el segmento aórtico sin dañarlo.

NOTA: El tiempo destinado a la técnica, la correcta realización de los cortes para extraer la aorta y la limpieza efectiva del segmento seccionado serán claves para la obtención de resultados adecuados en la evaluación de la resistencia vascular.

8.6 Técnica de anillos aórticos para la evaluación de resistencia vascular en baño de órgano aislado

El presente modelo permite evaluar las resistencias vasculares que presentan los anillos aórticos frente a angiotensina II y fenilefrina, mediante la representación gráfica de curvas dosis respuesta.

Tabla 28. Descripción de los materiales utilizados para la realización de la técnica y las generalidades de esta.

Materiales	Generalidades
<ul style="list-style-type: none"> • Tijeras curvas roma de 14 cm • Pinzas curvas Kelly • Hilo de 0.003/3 • Equipo de baño de órganos • Ganchos/clips pequeños redondos de metal. 	<p>El equipo de baño de órganos está compuesto por múltiples cámaras encaquetadas, un reservorio de aproximadamente 1L para la solución de Krebs-Hensleit, un transductor (BIOPAC TSD105; BIOPAC Systems Inc. Santa Bárbara, California) conectado a un sistema BIOPAC MP100WSW (BIOPAC Systems Inc.), una PC con el software Acq Knowledge 8.1 y un tanque de carbógeno.</p> <p>El equipo se mantiene trabajando bajo una temperatura de 37 °C y pH de 7.4, esto debido a que se requiere simular las condiciones fisiológicas de forma <i>in vitro</i>.</p>
<p>Reactivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenilefrina [10^{-4} M] • Angiotensina II • Solución de Krebs-Hensleit 	

Tabla 29. Preparación de la solución de Krebs-Hensleit, descripción de compuestos con concentración y orden de adición.

Componente	Concentración [mM]
NaCl	118
Dextrosa	11.7
NaHCO ₃	25
KCl	4.7
MgSO ₄ · 7H ₂ O	1.2
KH ₂ PO ₄	1.2
CaCl ₂ + EDTA	0.026

1. Tras la limpieza de la aorta, se debe realizar el corte horizontal de la misma, colocándola en forma completamente vertical. Evitar el cizallamiento con las tijeras.
2. Los anillos obtenidos (4 a 5 mm de largo) se sostienen a clips redondos.
3. Realizar el montaje de los anillos aórticos con hilo de 0.003/3 en baños de tejido aislado (con Sol. de Krebs-Hensleit de 10 mL aireados continuamente con 95% O₂/5% CO₂ regulado por el tanque de carbógeno).
4. Ajustar la tensión inicial de los anillos aórticos en el software Acq Knowledge 8.1 a 3 g.
5. Efectuar las mediciones de fuerza semi-isométrica mediante el transductor (BIOPAC TSD105; BIOPAC Systems Inc. Santa Bárbara, California) conectado a un sistema BIOPAC MP100WSW (BIOPAC Systems Inc.) y una PC con el software Acq Knowledge 8.1.
6. Realizar curvas de concentración-respuesta de angiotensina II [10^{-10} M] y fenilefrina [10^{-6}].

8.7 Análisis estadístico

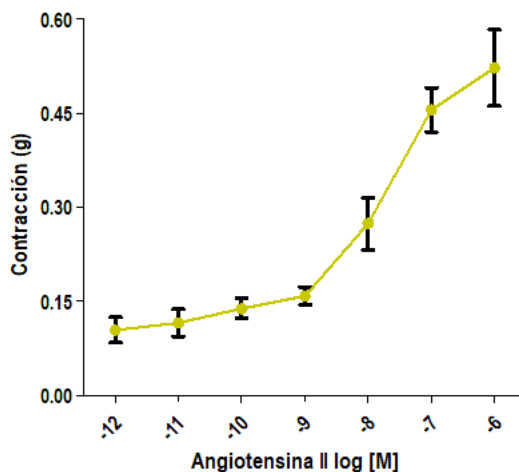
Todos los datos serán expresados como promedio +/- error estándar de la media (SEM) y analizados mediante un análisis de varianza unidireccional y análisis post-hoc de Student-Newman-Keuls.

*P<0.05 indica significancia estadística.

9. Resultados

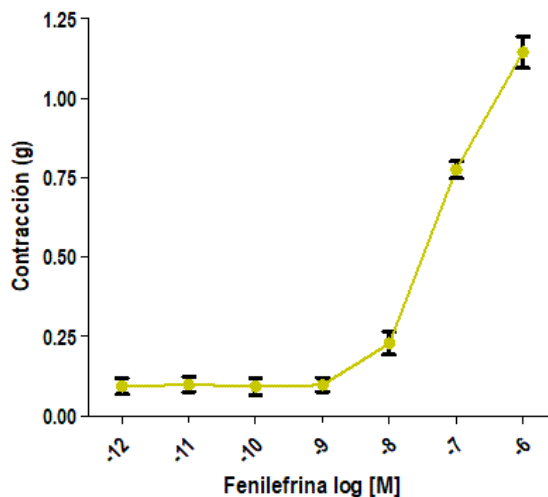
Se muestran los resultados obtenidos en la prueba de reactividad vascular en anillos aórticos en el modelo de órgano aislado para cada grupo evaluado. Las gráficas a continuación recopilan los valores obtenidos correspondientes a la diferencial de la resistencia a diferentes concentraciones (de log -12 M a -6 M) de compuesto evaluado (angiotensina II/fenilefrina) menos la resistencia basal, en curvas de concentración vs. respuesta contráctil para cada grupo y compuesto evaluado.

Gráfica 7. Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar sometidas únicamente a la técnica de nado forzado (grupo control).



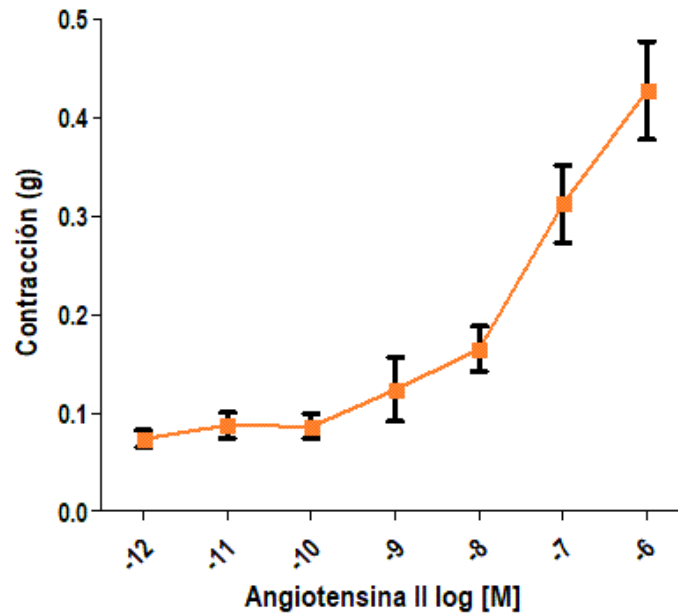
En la presente gráfica es posible observar que a bajas concentraciones de angiotensina II (con actividad vasoconstrictora), el aumento de la respuesta contráctil se encuentra entre los 0 g y 0.2 g, sin embargo, después de que la concentración de angiotensina II sobrepasa los [-9 M] la respuesta contráctil tiene un incremento mayor entre 0.2 g y 0.6 g.

Gráfica 8. Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar sometidas únicamente a la técnica de nado forzado (grupo control).



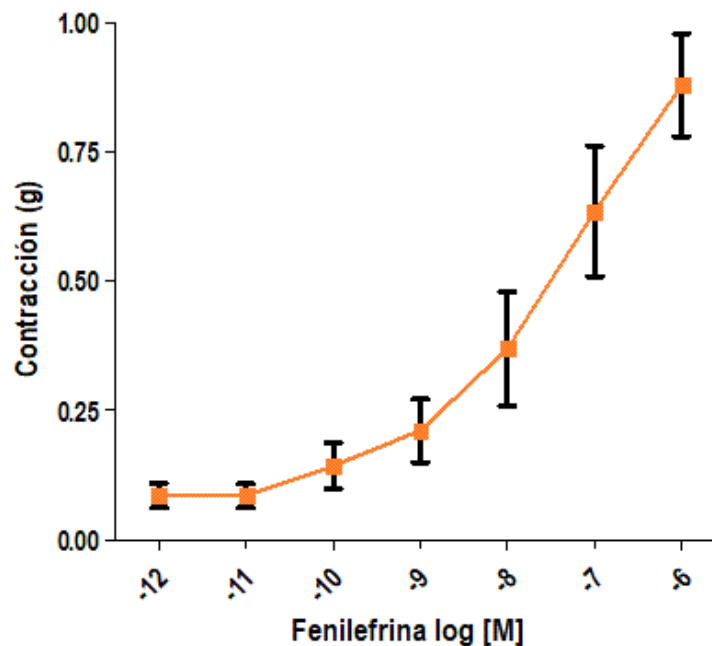
En la presente gráfica es posible observar que a bajas concentraciones de fenilefrina (con actividad vasoconstrictora), la respuesta contráctil se encuentra entre los 0 g y 0.5 g con valores constantes hasta los [-9 M], sin embargo, el aumento de la concentración de fenilefrina, sobre los [-8 M], incrementa la respuesta contráctil entre 0.5 g y 1.5 g.

Gráfica 9. Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar, sometidas a nado forzado y con oclusión coronaria (grupo E. + OC).



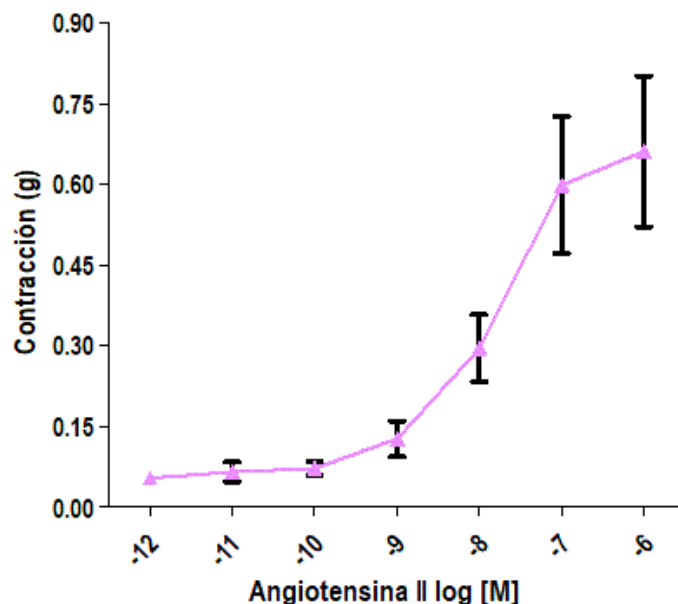
En la presente gráfica es posible observar que a bajas concentraciones de angiotensina II log [M], el aumento de la respuesta contráctil se encuentra entre los 0 g y 0.2 g, sin embargo, después que la concentración de angiotensina II sobrepasa los 10^{-8} M la respuesta contráctil tiene un incremento mayor entre 0.2 g y 0.6 g.

Gráfica 10. Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar, sometidas a nado forzado y con oclusión coronaria (grupo E. + OC).



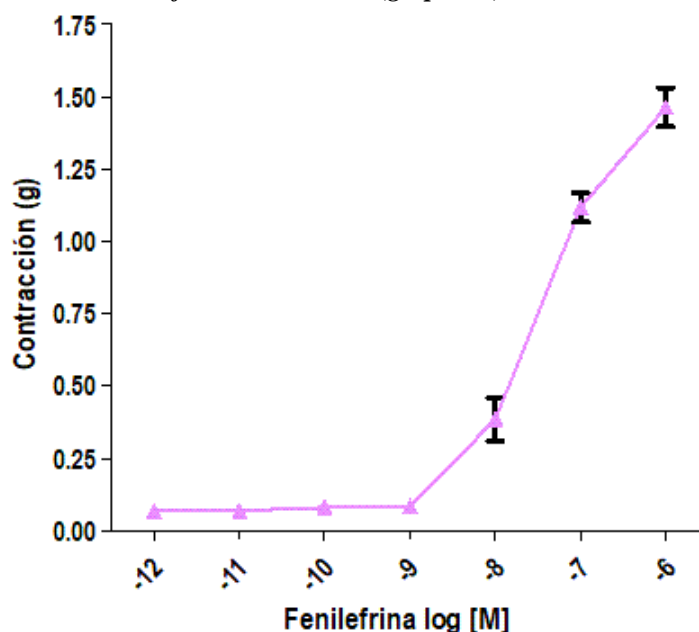
En la presente gráfica es posible observar una curva creciente, en donde la respuesta contráctil aumenta progresivamente conforme aumenta la concentración de fenilefrina y no sobrepasa los 1.0 g.

Gráfica 11. Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar que fueron inducidas a un infarto al miocardio (grupo IM).



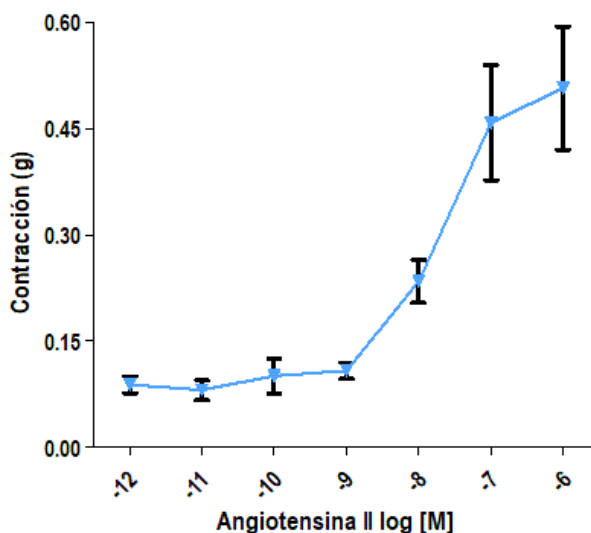
En la presente gráfica es posible observar que la curva tiene un crecimiento progresivo hasta una concentración de $[-8 \text{ M}]$ de angiotensina II y la respuesta contráctil se mantiene entre los 0 g y los 0.4 g, por su parte, tras sobrepasar los $[-8 \text{ M}]$ de , el aumento de la respuesta contráctil va tendiendo hacia un comportamiento lineal entre los 0.4 g y 0.8 g.

Gráfica 12. Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar que fueron inducidas a un infarto al miocardio (grupo IM).



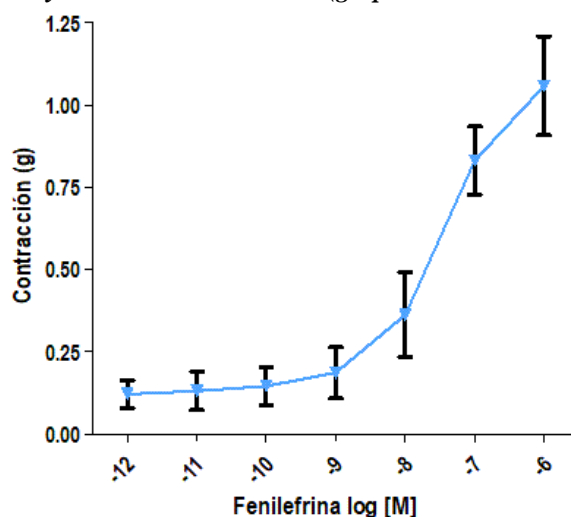
En la presente gráfica es posible observar que a bajas concentraciones de fenilefrina log [M] (de actividad vasoconstrictora), la respuesta contráctil se encuentra entre los 0 g y 0.5 g con valores constantes hasta los $[-9 \text{ M}]$, sin embargo, el aumento de la concentración de fenilefrina, sobre los $[-8 \text{ M}]$, incrementa la respuesta contráctil entre 0.5 g y 2.0 g.

Gráfica 13. Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar tratadas con valsartan y con oclusión coronaria (grupo valsartan + OC).



En la presente gráfica es posible observar que a bajas concentraciones de angiotensina II log [M] (de actividad vasoconstrictora), la respuesta contráctil se mantiene constante entre los 0 g y 0.2 g, sin embargo, después que la concentración de angiotensina II sobrepasa los [10⁻⁹ M] la respuesta contráctil tiene un incremento mayor entre 0.2 g y 0.6 g, tendiendo hacia un comportamiento lineal después de los [10⁻⁷ M] de .

Gráfica 14. Curva de concentración de fenilefrina vs. respuesta contráctil para el grupo de ratas hembra Wistar, tratadas con valsartan y con oclusión coronaria (grupo valsartan + OC).

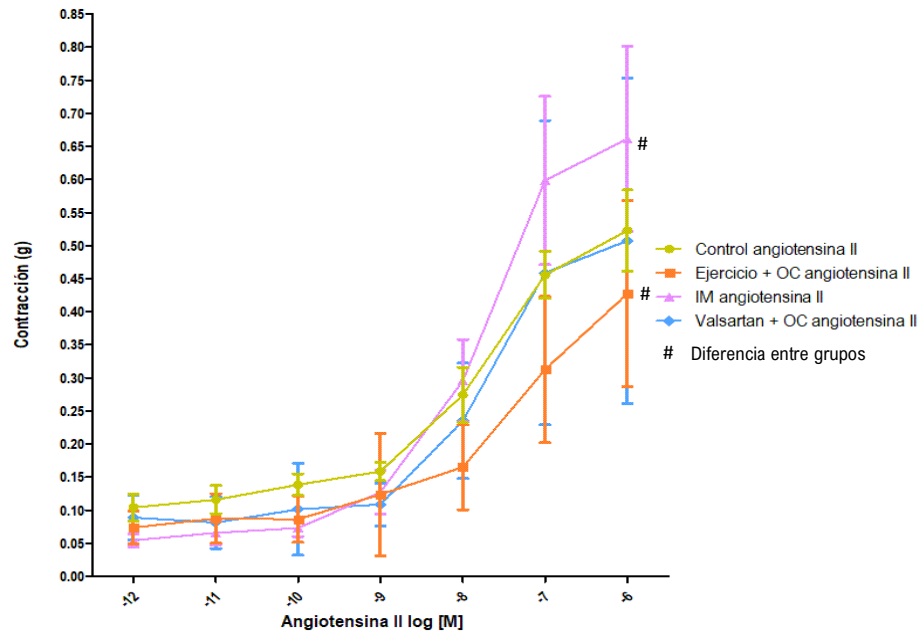


En la presente gráfica es posible observar un comportamiento progresivo donde, mientras aumenta la concentración de fenilefrina log [M], la respuesta contráctil se incrementa. Entre los 0 g y los 0.5 g este incremento no es sustancial, sin embargo, tras los [10⁻⁸ M] la curva tiende a un comportamiento lineal.

De forma general, como se puede observar en las gráficas presentados para los resultados obtenidos en la evaluación de la respuesta contráctil de los anillos aórticos evaluados, todas las curvas exponen una progresión entre las dos variables, la cual permite identificar, que, dentro de los 4 grupos, al testar los canales frente a angiotensina II y a fenilefrina, la respuesta contráctil [g] incrementa al aumentar la concentración [log M] del compuesto utilizado (angiotensina II/fenilefrina).

A continuación, se presentan las gráficas para los resultados en su conjunto para los 4 grupos con relación a angiotensina II y fenilefrina, con su correspondiente análisis ANOVA y una comparación estadística entre grupos de tipo Newman-Keuls múltiple para identificar si hay diferencias significativas entre los valores respectivos a cada grupo.

Gráfica 15. Curva de concentración de angiotensina II vs. respuesta contráctil para los 4 grupos de ratas Wistar hembra.



A continuación, se presenta la gráfica 9.1, la cual permite visualizar las diferencias observadas entre el grupo IM y el grupo ejercicio + OC, mostrando que a partir de la concentración [-8 M] hasta la concentración [-6 M] las barras de error de ambas curvas no se transponen.

Gráfica 15.1. Comparativa entre grupo IM angiotensina II y grupo E. + OC angiotensina II.
E. + OC VS. IM (Ang II)

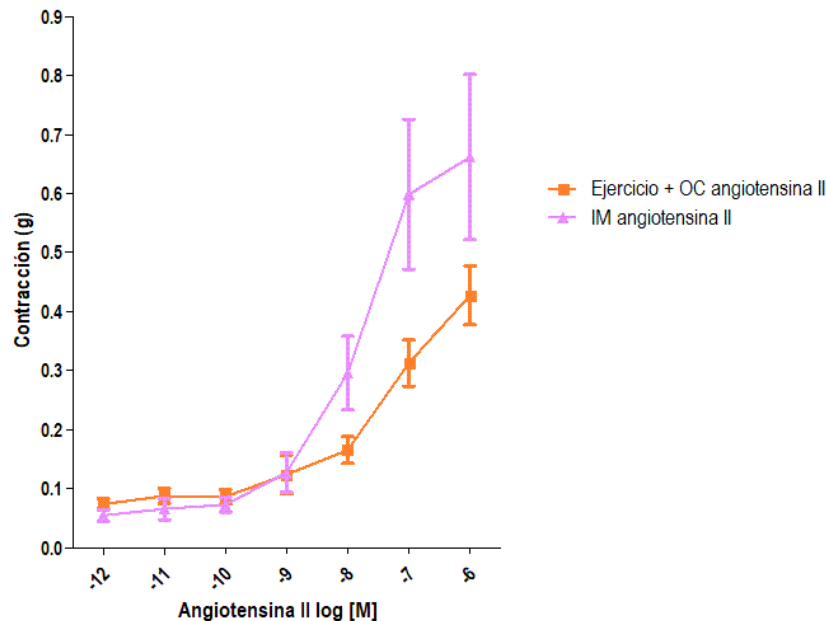
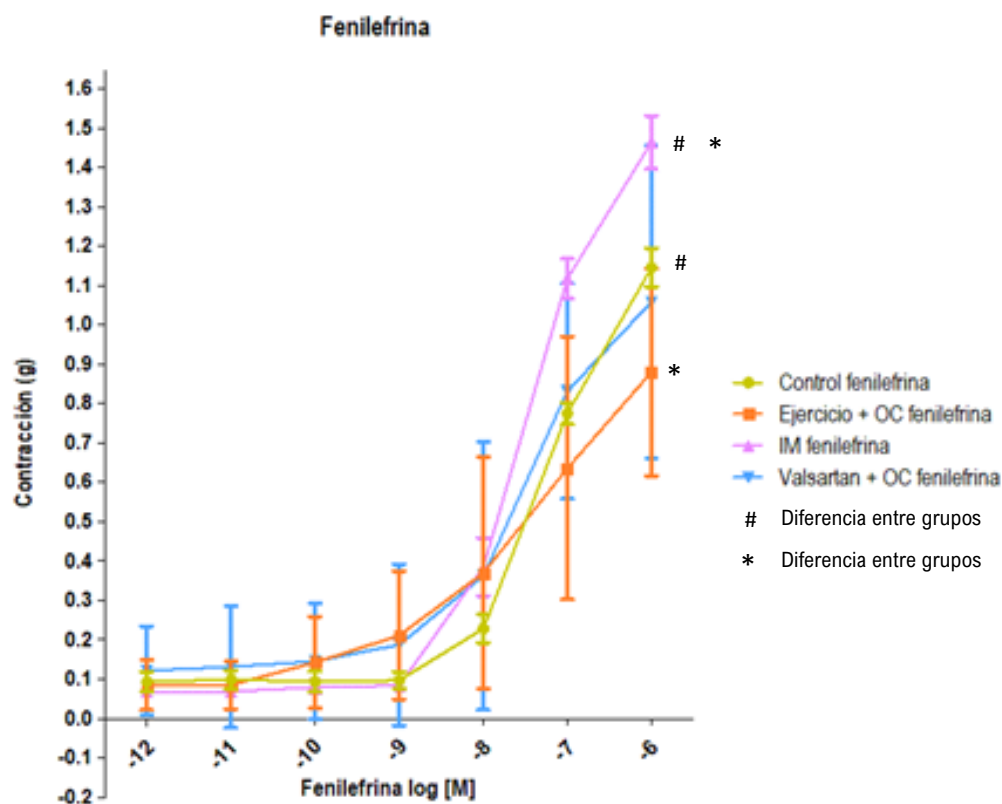


Tabla 30. Comparación entre grupos (test Newman-Keuls múltiple) para angiotensina II.

Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
Ejercicio + OC angiotensina II vs IM angiotensina II	-0.08564	1.170	No	ns
Ejercicio + OC angiotensina II vs Control angiotensina II	-0.07054	---	No	ns
Ejercicio + OC angiotensina II vs Valsartan + OC angiotensina II	-0.04357	---	No	ns
Valsartan + OC angiotensina II vs IM angiotensina II	-0.04207	---	No	ns
Valsartan + OC angiotensina II vs Control angiotensina II	-0.02696	---	No	ns
Control angiotensina II vs IM angiotensina II	-0.01510	---	No	ns

Como se puede observar en la gráfica 9 correspondiente a los 4 grupos de estudio para el compuesto angiotensina II, la relación en conjunto muestra que no hay variación en los resultados de los grupos EJ + OC, IM y valsartan + OC con respecto al grupo control, lo cual fue validado por el análisis ANOVA y la relación estadística de grupos mediante una prueba de comparación múltiple de tipo Newman-Keuls con un grado de significancia estadística de $P < 0.05$.

Gráfica 16. Curva de concentración fenilefrina vs. respuesta contráctil para los 4 grupos de ratas Wistar hembra.



La gráfica 10.1 muestra que las barras de error de las curvas correspondientes a los grupos Ejercicio + OC fenilefrina e IM fenilefrina, no se transponen en las concentraciones $[-7 \text{ M}]$ y $[-6 \text{ M}]$, por su parte, en las curvas del grupo control y el grupo IM fenilefrina se observa el mismo comportamiento en el que las barras de error no coinciden unas con otras, sin embargo, esto a partir de la concentración $[-8 \text{ M}]$ hasta la concentración $[-6 \text{ M}]$, con tal comportamiento se representa una diferencia entre la respuesta contráctil de los anillos aórticos de los grupos comparados.

Gráfica 16.1. Comparativa entre el grupo IM fenilefrina con respecto al grupo E. + OC fenilefrina y entre el grupo control con respecto al grupo IM fenilefrina.

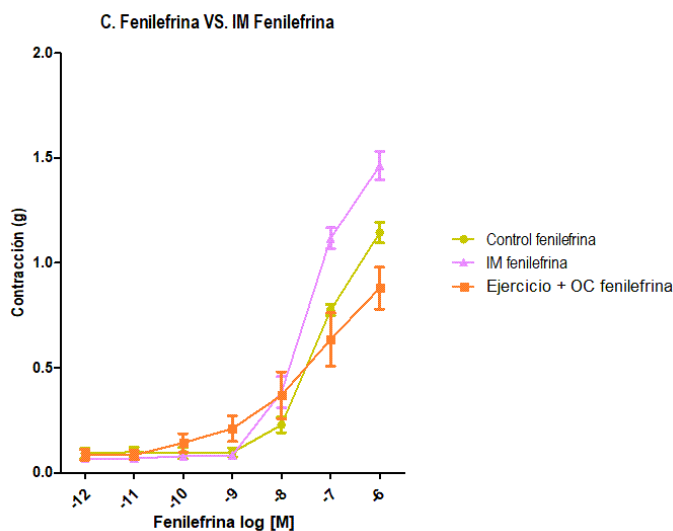


Tabla 31. Comparación entre grupos (test Newman-Keuls múltiple) para fenilefrina.

Newman-Keuls Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary
Ejercicio + OC fenilefrina vs IM fenilefrina	-0.1221	0.7406	No	ns
Ejercicio + OC fenilefrina vs Valsartan + OC fenilefrina	-0.06102	---	No	ns
Ejercicio + OC fenilefrina vs Control fenilefrina	-0.01730	---	No	ns
Control fenilefrina vs IM fenilefrina	-0.1048	---	No	ns
Control fenilefrina vs Valsartan + OC fenilefrina	-0.04372	---	No	ns
Valsartan + OC fenilefrina vs IM fenilefrina	-0.06110	---	No	ns

Como se puede observar en la gráfica 10 correspondiente a los 4 grupos de estudio para el compuesto fenilefrina, la relación en conjunto muestra que no hay variación en los resultados de los grupos EJ + OC, IM y valsartan + OC con respecto al grupo control, lo cual fue validado por el análisis ANOVA y la relación estadística de grupos mediante una prueba de comparación múltiple de tipo Newman-Keuls con un grado de significancia estadística $P < 0.05$.

10. Discusión

En el presente proyecto de tesis se evaluó el efecto que genera la actividad física, específicamente el ejercicio aeróbico con un modelo de nado forzado, sobre la reactividad vascular en anillos aórticos y el estado de la función cardiaca a angiotensina II y fenilefrina en ratas Wistar hembra, lo que fue posible comparar con el tratamiento farmacológico de valsartan, esto con el objetivo de visualizar si la actividad física tiene beneficios sobre la respuesta contráctil de la aorta después de la inducción de IM.

Particularmente el ejercicio aeróbico promueve múltiples beneficios que han sido reportados en diversos artículos, estos asociados al supuesto de un entrenamiento regular que permite el aumento repetido en el suministro de oxígeno, lo que resulta en cambios fisiológicos sobre el músculo cardiaco, así también, se ha demostrado que el entrenamiento crónico produce alteraciones significativas en la actividad del sistema nervioso autónomo relacionados con la participación que posee el sistema renina-angiotensina en la fisiopatología del infarto al miocardio y la fisiología del ejercicio aeróbico a un nivel molecular.

Dentro de los grupos de estudio para angiotensina II y fenilefrina, el que corresponde al infarto de miocardio (gráfica 11 y 12) presenta un comportamiento que refleja el incremento de la respuesta estudiada (aumento de la resistencia vascular), en contraste con los grupos Control (gráfica 7 y 8), EJ + OC (gráfica 9 y 10), valsartan + OC (gráfica 13 y 14), esto debido a que el IM es inducido por la ligadura de la arteria coronaria anterior izquierda lo que provoca una disminución en el diámetro del vaso sanguíneo y subsecuentemente induce la activación del SNS y el Sistema Renina Angiotensina (RAAS) como un mecanismo homeostático del cuerpo frente a la reducción de la presión arterial sistémica (PA) para mejorar la contractilidad cardiaca y las resistencias periféricas (Vázquez et al., 1998). En contraste al mecanismo de acción promovido por la OC, se infiere que la respuesta fisiológica producida tras el condicionamiento por el ejercicio rítmico (nado forzado) funge como mecanismo de homeostasis frente a la disminución del diámetro arterial inducido. En condiciones de actividad física a velocidad estable se produce la dilatación de los vasos sanguíneos de los músculos activos (aumento del área vascular) que reduce las resistencias periféricas y mejora el flujo sanguíneo (Lahera et al., 2022).

El mecanismo de acción en el medio expuesto a angiotensina II resulta de la unión al receptor AT_1 que puede ser promovido por la reducción del diámetro vascular y la consecuente disminución de la PA, por la influencia del tratamiento farmacológico, de forma fisiológica en condiciones normales o bien, debido al efecto inducido por el ejercicio aeróbico de nado forzado. Es así que la reactividad vascular (respuesta) está asociada a un aumento en la vasoconstricción mediada por la activación de receptores AT_1 con el subsecuente inicio de una vía de señalización que comienza con el alza de la actividad de la proteína quinasa tipo C (PKC), la cual aumenta los niveles de trifosfato de inositol (IP_3), este se propaga al retículo sarcoplásmico (RS) y se une a su receptor ($InsP_3R$) presente en células del músculo liso, lo que produce un incremento en las concentraciones de Ca^{2+} intracelular y el calcio que queda libre se une a calmodulina formando un complejo que provoca la fosforilación de la cinasa de cadena ligera de miosina, lo que da lugar a la contracción (Santeliz et al., 2008). En dicho sentido, es posible identificar la variación sobre la respuesta evaluada (resistencia vascular) frente al aumento gradual del logaritmo de las concentraciones de angiotensina II mediante curvas concentración vs. respuesta.

La evaluación de la reactividad vascular en distintos grupos de estudio frente angiotensina II (control; EJ + OC; IM; valsartan + OC (gráfica 15.1)), permitió observar diferencias entre sí y frente a la respuesta contráctil que presenta el grupo control. Con relación a los cambios de reactividad vascular que se perciben para ambos grupos comparados, estos se asocian a la activación del receptor AT_1 (GPRC), presente en tejido aórtico, inducida por angiotensina II dando como resultado un aumento en la respuesta contráctil por regulación del Ca^{2+} intracelular, proceso que tiene lugar en el retículo sarcoplásmico y que resulta en diferentes niveles de respuesta debido a dos parámetros importantes: *E_{max}* (eficacia) y *EC* (potencia).

La angiotensina II es una hormona peptídica (octapéptido) de respuesta rápida que deriva de la cascada enzimática del sistema renina-angiotensina, cuya acción parte de su unión selectiva, como agonista, a receptores de membrana (AT_1/AT_2); los receptores AT_1 son pertenecientes a la familia de receptores de hormonas peptídicas con 7 sitios intramembrana, ligados a proteína G (SAHA, s.f.). En función de este acople, se puede distinguir sobre la gráfica 9, la interacción $-AT_1$ a diferentes niveles, dando como resultado dos respuestas farmacodinámicas, la *E_{max}* que se refiere a la eficacia, es decir, un mayor o menor efecto sobre la resistencia vascular, y la *EC* que indica la potencia farmacológica de a diferentes niveles de concentración. Al respecto de dichos parámetros farmacodinámicos, las curvas de concentración-respuesta expresadas para la interacción $-AT_1$, exhiben que la curva de IM (gráfica 11) mostró la mayor reactividad vascular, lo que indica que hay una mayor eficacia respecto al grupo control (principalmente) con una *E_{max}* superior que representa una mayor vasoconstricción, lo que a su vez, induce el aumento de la resistencia vascular, esto también puede expresarse en función del acople a receptores, atendiendo al hecho de que una mayor eficacia sugiere que existe un mayor número de receptores AT_1 unidos a Ang II. En contraste, la curva que representa al ejercicio

+ OC (gráfica 9) mostró la menor reactividad vascular con respecto a los demás grupos experimentales (Aguirre & Sánchez, 2010).

Por su parte la curva que representa el efecto del tratamiento farmacológico valsartan (gráfica 13), posee una *E_{max}* que indica que la unión de a receptores AT₁ se da de forma semejante al grupo control (gráfica 7), es decir, el tratamiento farmacológico provoca la regulación de la contractilidad, en valores basales. Cabe destacar que valsartan es un fármaco antagonista de receptores de angiotensina II y su mecanismo de acción es bloquear la unión de a receptores AT₁, inhibiendo el efecto vasoconstrictor (Contreras et al., 2000).

La potencia (*EC*), indica la magnitud del efecto inducido por la velocidad de acoplamiento y la afinidad de la interacción -AT₁, en relación a ello, es posible observar que la curva de IM (gráfica 11) presenta una mayor *EC*, ya que mostró que a menores valores de concentración de angiotensina II se produce un aumento en la contractilidad de la aorta (más potente), este comportamiento resalta un mejor acoplamiento y mayor afinidad de a sus receptores AT₁, es así que el efecto es mayor en contraste con la curva control (gráfica 7). Por su parte, la curva de ejercicio + OC (gráfica 9) muestra una menor *EC* indicando que existe una menor afinidad de para unirse a receptores AT₁ y, en consecuencia, esto genera una menor reactividad vascular (menos potente) en comparación con la curva control. Sobre la misma gráfica se muestra que el grupo tratado con valsartan, este se representa con una curva, cuya potencia (*EC*) es menor en comparación al grupo IM (gráfica 11) y al grupo control (gráfica 7), pero mayor al grupo ejercicio + OC (gráfica 9), lo cual, expone que el tratamiento farmacológico logra disminuir la resistencia vascular del tejido aórtico, dado su mecanismo de acción y así mismo, refleja una menor afinidad de a sus receptores AT₁ (Aguirre & Sánchez, 2010).

Por otro lado, la evaluación de reactividad vascular también se realizó en función de la concentración de fenilefrina. Las curvas concentración respuesta expuestas en la gráfica 10 muestran diferencia entre sí (IM y OC + ejercicio, IM y el grupo control). Los cambios de reactividad vascular que se logran percibir para los 3 grupos comparados se asocian con la activación de los receptores α_1 -adrenérgicos expresados en musculo liso y tejido aórtico por su unión a fenilefrina, que es un agonista selectivo de mayor afinidad para dichos receptores (Bylund, 2013), tal unión desencadena diversas adaptaciones fisiológicas que son promovidas por el sistema nervioso autónomo, en específico relacionado al SN simpático, como lo es la vasoconstricción.

Los receptores postsinápticos α_1 -adrenérgicos son del tipo ionotrópico, y su activación provoca una redistribución y el subsecuente incremento del calcio citosólico, esta vía de señalización es inducida por la activación de la familia de proteínas G lo que conduce a la disociación de las subunidades alfa y beta y la posterior estimulación de la enzima fosfolipasa C, esta enzima hidroliza el fosfatidilinositol 1,2-bifosfato en la membrana produciendo trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol, ambas moléculas resultantes, actúan como segundos mensajeros que median la liberación intracelular de Ca²⁺ a través del receptor IP3 y activan la proteína quinasa C (Bylund, 2013). Dicho mecanismo de acción da como resultado la vasoconstricción del músculo liso vascular. En la gráfica 10 se muestra que la interpretación de los parámetros farmacodinámicos al respecto de la interacción de la potencia y la eficacia obtenida para la interacción entre fenilefrina con su receptor α_1 -adrenérgico, arroja que el grupo IM tiene la mayor *E_{max}*, es decir, presenta la mayor reactividad vascular, lo que sugiere que hay un mayor número de receptores unidos a fenilefrina, por su parte, la curva EJ+OC exhibe un comportamiento distinto, ya que, esta posee la menor *E_{max}*, es decir, la menor eficacia, lo que indica que hay menor número de receptores α_1 -adrenérgico unidos a fenilefrina y por tanto, es este grupo el que mostró la menor reactividad vascular (Aguirre & Sánchez, 2010).

La curva que representa el efecto del tratamiento farmacológico valsartan (gráfica 14), posee una *E_{max}* que muestra que la unión de fenilefrina a receptores α_1 -adrenérgico se da de forma semejante al grupo control (Gráfica 8), es decir, el tratamiento farmacológico provoca la regulación de la contractilidad, hacia valores basales. Sin embargo, cabe destacar que valsartan es un fármaco antagonista de receptores de angiotensina II y su mecanismo de acción es bloquear la unión de a receptores AT₁, inhibiendo el efecto vasoconstrictor

(Contreras et al., 2000), mientras que la fenilefrina es un agonista de los receptores alfa adrenérgicos correspondientes al sistema nervioso simpático.

Al respecto de la *EC* (potencia) que muestran los diferentes grupos evaluados para fenilefrina, se puede observar en la gráfica 10 que la curva concentración-respuesta correspondiente al grupo IM es la que exhibe la mayor *EC*, es decir, que a menores concentraciones de fenilefrina hay una mayor reactividad vascular, así mismo, esto sugiere que los receptores α_1 -adrenérgicos muestran una mayor afinidad a Fenilefrina en este grupo evaluado. En contraste, el grupo EJ+OC (gráfica 10) es el que posee la menor *EC*, esto indica que, la fenilefrina muestra menor afinidad a los receptores α_1 -adrenérgicos y, por tanto, hay una menor reactividad vascular. Sobre la misma gráfica se muestra que el grupo tratado con valsartan (gráfica 14), este se representa con una curva, cuya potencia (*EC*) es menor en comparación al grupo IM (gráfica 12), pero mayor al grupo control y al grupo ejercicio + OC (gráfica 10), lo cual, expone que con el tratamiento farmacológico hay una reducción en la reactividad vascular, pero no llega a ser semejante o menor que las contractilidad a niveles basales, por tanto, hay una mayor afinidad de fenilefrina por los receptores α_1 -adrenérgicos en comparación con el grupo control (Aguirre & Sánchez, 2010).

La evaluación de angiotensina II y fenilefrina muestra diferencias al respecto de los valores obtenidos para la reactividad vascular en tejido aórtico, para los diferentes grupos evaluados. El estudio realizado con fenilefrina exhibe una respuesta contráctil con una escala mayor que el estudio que se llevó a cabo con angiotensina II, dicha diferencia sugiere que existe una mayor sensibilidad para el aumento en la reactividad vascular por parte del Sistema Nervioso Simpático, mediada por la unión entre fenilefrina y los receptores α_1 -adrenérgicos, mientras que en contraste, la intervención del Sistema Renina-Angiotensina sobre la respuesta contráctil del tejido aórtico mediante la unión de a sus receptores AT_1 tiene menor sensibilidad sobre el aumento de la reactividad vascular.

11. Conclusión

Se realizaron curvas concentración-respuesta para cada grupo experimental, analizando los parámetros farmacodinámicos *E_{max}* (eficacia) y *EC* (potencia), los cuales permiten identificar la afinidad y la saturación en la unión del fármaco con sus receptores. Esto evidencia que, el ejercicio, para ambos vasoconstrictores (angiotensina II y fenilefrina) sí presenta una disminución en la reactividad vascular previo al IM, ya que genera una menor *E_{max}* y *EC* (con menor unión a AT_1 y fenilefrina con menor unión a receptores α_1 -adrenérgicos). Por lo tanto, el ejercicio, posiblemente contribuye a la reducción de las resistencias vasculares, disminuyendo la poscarga en el corazón.

Con el presente trabajo de tesis se puede también concluir que el papel del farmacéutico es fundamental en el cambio de perspectiva sobre el ámbito de la salud, ya que, el proyecto desarrollado demuestra que un egresado de la licenciatura en farmacia no sólo se avoca a una disciplina orientada a la elaboración y/o síntesis de nuevas moléculas para el tratamiento de ciertos padecimientos crónico degenerativos, sino que también, posee el conocimiento necesario para proponer o desarrollar tratamientos alternos (no farmacológicos) para la prevención de enfermedades descritas como problemas salud mundial.

12. Bibliografía

1. [Figura 1 “Carga de enfermedades cardiovasculares a lo largo del tiempo, proporción por causa y factores de riesgo”] Recuperado de, [Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study | Journal of the American College of Cardiology \(jacc.org\)](#)
2. [Figura 2 “Prevalencia y tendencias temporales de los factores de riesgo cardiovascular entre mujeres y hombres jóvenes (35-54 años) que presentan un infarto agudo de miocardio. Estudio de vigilancia del riesgo de aterosclerosis en las comunidades, 1995 a 2014”] <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137>
3. [Figura 3 “Visualizaciones de la carga global de enfermedad: comparador”] [Global Burden of Disease Visualisations: Compare \(thelancet.com\)](#)
4. [Figura 4 “En la imagen a se muestra la descripción anatómica de las capas que componen la pared del corazón, mientras que la imagen b, esquematiza la isquemia miocárdica en una arteria coronaria”] <https://i.pinimg.com/originals/58/85/c4/5885c4fdb95ab56b5de80e7e18e79bd2.jpg>; <http://medicinaparatodose.blogspot.com/2015/09/histologia-cardiaca.html>
5. [Figura 5 “Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (traducido)”] <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.01.058>
6. [Figura 6 “Mecanismo de acción de los fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA/ARA II) (modificada)”] <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.01.058>
7. [Figura 7 “Molécula química Valsartan”] <https://es.wikipedia.org/wiki/Valsart%C3%A1n#/media/Archivo:Valsartan.svg>
8. [Figura 8 “Papel de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca”] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491035/figure/fig1/>
9. [Figura 9 “Curva de rendimiento del ventrículo izquierdo”] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470295/figure/article-21957.image.fl/?report=objectonly>
10. [Figura 11 “Esquema anatómico del sistema vascular con nombres, donde de color azul se representa la circulación menor o pulmonar, y de color rojo la mayor o sistémica”] <https://www.cardioscience.com.mx/nota.php?id=230>
11. [Figura 12 “Constitución anatómica esquematizada de las capas que componen un vaso sanguíneo”] <https://anatomiamicrovet.files.wordpress.com/2019/02/sistema-cardiovascular-teoria-1.pdf>; [https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Book%3A_Anatomy_and_Physiology_\(Bou%20ndless\)/18%3A_Cardiovascular_System%3A_Blood_Vessels/18.1%3A_Blood_Vessel_Structure_and_Function/18.1A%3A_Blood_Vessel_Structure](https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Book%3A_Anatomy_and_Physiology_(Bou%20ndless)/18%3A_Cardiovascular_System%3A_Blood_Vessels/18.1%3A_Blood_Vessel_Structure_and_Function/18.1A%3A_Blood_Vessel_Structure)
12. [Figura 13 “Esquema de las características sobre el tejido que componen las tunicas de las arterias que diferencian una arteria elástica de una arteria muscular y una arteriola”] <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiologyopenstax/chapter/structure-and-function-of-blood-vessels/>
13. [Figura 14 “Descripción esquemática de la clasificación descrita para los vasos venosos atendiendo a la característica de su pared en cada capa”] <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiologyopenstax/chapter/structure-and-function-of-blood-vessels/>
14. [Figura 15 “Esquema descriptivo sobre la estructura de los diferentes tipos de capilares”] <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiologyopenstax/chapter/structure-and-function-of-blood-vessels/>
15. [Figura 16 “Esquema histológico de la estructura aórtica. Compuesta de tres capas: íntima (I), media (M) y adventicia (A). En la imagen solo se muestran tres UML” Imagen traducida] <https://sci-hub.se/10.1016/B978-0-12-804009-6.00008-0>
16. [Figura 17 “Esquema que ejemplifica la constitución de los filamentos de actina y miosina respectivamente”] http://uapas2.bunam.unam.mx/ciencias/bioquimica_contraccion_muscular/
17. [Figura 18 “Disposición de las fibras contráctiles en las células de músculo liso vascular” Imagen traducida] https://media.springernature-com.pbidi.unam.mx:2443/original/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-4-431-54801-0_3/MediaObjects/314556_1_En_3_Fig3_HTML.gif
18. [Figura 19 “En la imagen A), se muestran esquematizados los mecanismos de acoplamiento electromecánico y farmacomecánico para la liberación de calcio en las células de músculo liso, mientras que la imagen B), esquematiza la interacción de calcio con las fibras de miosina y actina”] https://media.springernature-com.pbidi.unam.mx:2443/original/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-4-431-54801-0_3/MediaObjects/314556_1_En_3_Fig4_HTML.gif; https://media.springernature-com.pbidi.unam.mx:2443/original/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-4-431-54801-0_3/MediaObjects/314556_1_En_3_Fig4_HTML.gif

- com.pbidi.unam.mx:2443/original/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-4-431-54801-0_3/MediaObjects/314556_1_En_3_Fig2_HTML.gif
19. [Figura 20 “Esquema del árbol vascular, involucrando la circulación sistémica (arteria en rojo) y la circulación pulmonar (venas en azul)”] <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/sistema-cardiovascular-anatomia-general-arterias-venas>
 20. [Figura 21 “Representación de un miógrafo de hilo de 4 canales”] <https://www.medicalexpo.es/prod/danish-myo-technology-as-dmt/product-125315-909447.html>
 21. [Figura 22 “Esquema representativo del montaje de un vaso sanguíneo en tiras helicoidales para la realización de una miografía con alambre” Imagen traducida] <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.96.9.2802>
 22. [Figura 23 “Esquema que muestra los componentes del sistema de baño de órganos aislados”] http://www.novalabcientifica.com.br/arquivos/palestra_download/Banho%20de%20Orgaos.pdf
 23. [Figura 24 “Esquema representativo de un microscopio de fuerza atómica”] https://es.wikipedia.org/wiki/Microscopio_de_fuerza_at%C3%B3mica#/media/Archivo:Microscopio_de_fuerza_atomica_esquema_v2.svg
 24. [Figura 25 “Glicocalix endotelial en microscopía electrónica”] http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2019000400012&script=sci_arttext
 25. Aguirre, J. F., & Sánchez, J. C. (2010). ¿Qué sabe Ud. acerca de. . . la curva dosis-respuesta? Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 41(4), 57–59. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57916060008.pdf>
 26. American Heart Association. (2021). 2021 Heart Disease & Stroke Statistical Update Fact Sheet Females & Cardiovascular Diseases* (N.o 1). https://www.goredforwomen.org/-/media/phd-files-2/science-news/2/2021-heart-and-stroke-stat-update/2021_stat_update_factsheet_females_and_cvd.pdf?la=en
 27. Aoki, T. & Yamamoto, K. (2016) *Fundamentos de fisiología y biología del sistema vascular*. En: Tanishita K., Yamamoto K. (eds) *Vascular Engineering*. Springer, Tokio. https://doi.org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-4-431-54801-0_3
 28. Armentano, R. L., Levenson, J., Barra, J. G., Fischer, E. I., Breitbart, G. J., Pichel, R. H., & Simon, A. (1991). *Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 260(6), H1870-H1877. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.6.h1870>
 29. Arora, S., Stouffer, G. A., Kucharska-Newton, A. M., Qamar, A., Vaduganathan, M., Pandey, A., Porterfield, D., Blankstein, R., Rosamond, W. D., Bhatt, D. L., & Caughey, M. C. (2019). *Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized with Acute Myocardial Infarction*. *Circulation*, 139(8), 1047–1056. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037137>
 30. Arroyave, M. F. (2008). Nanoindentación basada en espectroscopia de fuerzas con un microscopio de fuerza atómica. *Ingeniería y ciencias*, 4(8), 85–98 ISSN: 1794-9165.
 31. Asif, M. (2019). *Sensibilización al calcio y actividad inhibidora de fosfodiesterasa-III de compuestos de piridazina: una revisión*. *Journal of Chemical Reviews*, 1 (1), 47-65. doi: 10.33945 / SAMI / JCR.2019.1.4765
 32. Atlas SA (2007) *The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition*. *J Manag Care Pharm* 13:9–20.
 33. Bäck, M., Gasser, T. C., Michel, J. B., & Caligiuri, G. (2013). *Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases*. *Cardiovascular Research*, 99(2), 232–241. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt040>
 34. Bailey, A. J., Paul, R. G., & Knott, L. (1998). *Mechanisms of maturation and ageing of collagen*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 106(1–2), 1–56. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(98\)00119-5](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(98)00119-5)
 35. Belz, G. (1995). *Propiedades elásticas y función de Windkessel de la aorta humana*. *Cardiovasc Drug Ther* 9, 73–83. <https://doi.org/10.1007/BF00877747>
 36. Bergel, D. H. (1961). *The static elastic properties of the arterial wall*. *The Journal of Physiology*, 156(3), 445–457. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1961.sp006686>
 37. Betts, G. J. (2013). *Structure and Function of Blood Vessels – Anatomy and Physiology*. Pressbooks. <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiologyopenstax/chapter/structure-and-function-of-blood-vessels/>
 38. Bylund, DB (2013). *Receptores Adrenérgicos*. *Enciclopedia de Química Biológica*, 57–60. doi:10.1016/b978-0-12-378630-2.00334-0

39. Carey, D. J. (1991). *Control of Growth and Differentiation of Vascular Cells by Extracellular Matrix Proteins*. Annual Review of Physiology, 53(1), 161–177.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ph.53.030191.001113>
40. Carretero, M. (2001). *Valsartán* | Offarm. ELSEVIER. 20(10), 154-156. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-valsartan-13021238>
41. Chen, X. L., Varner, S. E., Rao, A. S., Grey, J. Y., Thomas, S., Cook, C. K., Wasserman, M. A., Medford, R. M., Jaiswal, A. K., & Kunsch, C. (2003). *Laminar Flow Induction of Antioxidant Response Element-mediated Genes in Endothelial Cells*. Journal of Biological Chemistry, 278(2), 703–711.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m203161200>
42. Chia, P.Y., Teo, A. & Yeo, T.W. (2020) *Descripción general de la evaluación de la función endotelial en humanos*. Front Med (Lausana). doi: 10.3389 / fmed.2020.542567
43. Chileno, WM (1991). *Mediciones in vivo de la dinámica de las arterias de resistencia*. En La vasculatura de resistencia (págs. 59-80). Humana Press, Totowa, Nueva Jersey.
44. Christensen, K. L., & Mulvany, M. J. (2001). *Location of resistance arteries*. Journal of vascular research, 38(1), 1–12. <https://doi.org/10.1159/000051024>
45. Contreras, F, Terán, L, Barreto, N, de la Parte, M, Simonovis, N, & Velasco, M. (2000). *Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores ATI de Angiotensina II en Hipertensión Arterial*. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 19(2), 121-128. Recuperado en 18 de enero de 2022, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642000000200009&lng=es&tlng=es.
46. Delicce, A.V. & Makaryus, A.N. (2021). *Fisiología, Ley de Frank Starling*. Treasure Island (FL): StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470295/>
47. Díaz-Maroto, S. (2000). *Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA)*. Farmacología e indicaciones terapéuticas | Offarm. ELSEVIER. 19(3), 80-89. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-inhibidores-enzima-angiotensina-convertasa-ieca--15466>
48. Dreyer, R. P., Sciría, C., Spatz, E. S., Safdar, B., D’Onofrio, G., & Krumholz, H. M. (2017). *Young Women with Acute Myocardial Infarction. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 10(2), 1–4.
<https://doi.org/10.1161/circoutcomes.116.003480>
49. Emery, J. L., Omens, J. H., & McCulloch, A. D. (1997). *Biaxial mechanics of the passively overstretched left ventricle*. The American journal of physiology, 272(5 Pt 2), H2299–H2305.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.5.H2299>
50. *Estructura de los vasos sanguíneos*. (s.f.). Obtenido el 27 de mayo de 2021 de <https://med.libretexts.org/@go/page/7839>
51. Farmacéuticos. (2020). *Cardiopatía isquémica* (No. 145). Consejo General de Colegios Farmacéuticos.
<https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Cardiopatia-Isquemica-PF145.pdf>
52. Farzam, K. & Jan, A. (2021). *Bloqueadores beta*. Treasure Island (FL): StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>
53. Fina, B. L., Lombarte, M., & Rigalli, A. (2013). *INVESTIGACIÓN DE UN FENÓMENO NATURAL: ¿ESTUDIOS IN VIVO, IN VITRO O IN SILICO?* Actualizaciones en Osteología, 9(3), 239–240.
https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/21655/CONICET_Digital_Nro.25729.pdf?sequence=1&isAllowed=y
54. Folkow, B. (1991). *The resistance vasculature: Functional importance in the circulation*. The Resistance Vasculature, 23-44.
55. Folkow, B. (1991). *The resistance vasculature: Functional importance in the circulation*. The Resistance Vasculature, 23-44.
56. Frangogiannis, N. G. (2015). *Pathophysiology of Myocardial Infarction*. Comprehensive Physiology, 5(4), 1841–1875. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150006>
57. Fratzl, P. (2008). *Collagen: Structure and Mechanics, an Introduction*. Springer Publishing.
58. Fung, Y. C. (2013). *Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth*. (English Edition). Springer.
59. Gasser, T. C. (2017). *Aorta. Biomechanics of Living Organs*, 169–191. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804009-6.00008-0>
60. Gobierno de México. (2017). *LA ATENCIÓN DEL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN MÉXICO: Estudio de oferta y demanda y análisis económico ex ante de un Programa Nacional de Reducción de la*

- Mortalidad por Infarto Agudo al Miocardio* (18.a ed., Vol. 16). Secretaria de Salud.
http://calidad.salud.gob.mx/site/editorial/docs/atencion_infarto_agudo_miocardio_enMexico.pdf
61. Grote, K., Flach, I., Luchtefeld, M., Akin, E., Holland, S. M., Drexler, H., & Schieffer, B. (2003). *Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) via NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species*. *Circulation research*, 92(11), e80–e86.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000077044.60138.7C>
 62. Herman, L. L., Padala S. A., Annamaraju P, et al. (2020). *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 enero-. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
 63. Horowitz A. J., Smith, T. & Frey, D. (2020). *Simpaticomiméticos*. Treasure Island (FL): StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546597/>
 64. INEGI. (2018). *CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DURANTE 2017* (No 525/18). Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>
 65. Jarvis, S. (2018). *Vascular system 1: anatomy and physiology*. Nursing Times.
<https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/cardiovascular-clinical-archive/vascular-system-1-anatomy-and-physiology-26-03-2018/#:%7E:text=Abstract,blood%20back%20to%20the%20heart.>
 66. Jespersen B, Tykocki NR, Watts SW, Cobbett PJ. Measurement of smooth muscle function in the isolated tissue bath-applications to pharmacology research. *J Vis Exp*. 2015 Jan 19;(95):52324. doi: 10.3791/52324. PMID: 25650585; PMCID: PMC4354551.
 67. Kassab, GS (2006). *Biomecánica del sistema cardiovascular: la aorta como ejemplo ilustrativo*. *Revista de la interfaz de la Royal Society*, 3 (11), 719-740.
 68. Klabunde, R. E. (2020). *Cardiovascular Physiology Concepts* (3ª ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
 69. Kuo, L., Davis, MJ y Chilian, WM (1995). *Gradientes longitudinales para respuestas vasculares dependientes e independientes del endotelio en la microcirculación coronaria*. *Circulación*, 92 (3). 518-525.
 70. Lahera, V., De las Heras, N. & Cachofeiro, V. (2022). *Fisiología Humana* (4.a ed.). MCGRAW HILL EDUCATION. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858&ionid=134366931>
 71. Laurent, S. (2017). *Antihypertensive drugs*. *Pharmacological Research*, 124, 116–125.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.026>
 72. Liao, J., & Vesely, I. (2007). *Skewness angle of interfibrillar proteoglycans increases with applied load on mitral valve chordae tendineae*. *Journal of Biomechanics*, 40(2), 390–398.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.12.011>
 73. Marieb, E.N., Hoehn, K.N. (2015) *Anatomía y fisiología humanas* (10ª ed.). Londres: Pearson
 74. Martínez-Ríos, M. A. (2014). *Infarto agudo de miocardio*. Academia Nacional de Medicina.
 75. McArdle, W. D., Katch, F., & Katch, V. L. (2015). *Fisiología del ejercicio: Nutrición, rendimiento y salud*. (8.a ed.). Wolters Kluwer Health: Barcelona.
 76. Menéndez, J. T. (2016). *El mecanismo de acción de LCZ696*. *Revisión de insuficiencia cardíaca*, 2 (1), 40–46. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:1:1>
 77. Menéndez, J. T., & Mosquera, E. D. (2011). *FARMACOLOGÍA DE LOS BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS*. e-lactancia. <http://e-lactancia.org/media/papers/Betabloqueantes-FK-Eta2011.pdf>
 78. Menéndez, S. S. (2006). *Módulo 6: Enfermedades cardiovasculares*. Ministerio de Sanidad y Consumo.
https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/07modulo_06.pdf
 79. Mensah, G. A., Roth, G. A., & Fuster, V. (2019). *The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond*. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(20), 2529–2532.
<https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2019.10.009>
 80. Messerli, F. H., Bangalore, S., Bavishi, C., & Rimoldi, S. F. (2018). *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(13), 1474–1482.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>
 81. Milewicz, D. M., Kwartler, C. S., Papke, C. L., Regalado, E. S., Cao, J., & Reid, A. J. (2010). *Genetic variants promoting smooth muscle cell proliferation can result in diffuse and diverse vascular diseases: evidence for a hyperplastic vasculomyopathy*. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 12(4), 196–203. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181cdd687>

82. Mulvaney, D. A., & Seronde, J., Jr (1979). *Electrocardiographic changes in vitamin B6 deficient rats*. Cardiovascular research, 13(9), 506–513. <https://doi.org/10.1093/cvr/13.9.506>
83. Mulvany, M. J., & Aalkjaer, C. (1990). *Structure and function of small arteries*. Physiological reviews, 70(4), 921–961. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.4.921>
84. Mulvany, MJ (1991). *Geometría, estructura y mecánica de las arterias de resistencia*. En La vasculatura de la resistencia (págs. 115-126). Humana Press, Totowa, Nueva Jersey.
85. Murphy, R. A. (2011). *Mechanics of vascular smooth muscle*. Comprehensive Physiology, 325-351.
86. National Cancer Institute. (s. f.). *Classification & Structure of Blood Vessels | SEER Training*. NIH. Recuperado mayo de 2021, de <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/cardiovascular/blood/classification.html>
87. Nichols, W. W., O'Rourke, M.F. & Vlachopoulos, C. (2011). *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical*. Experimental and Clinical Principles. (6ª ed.) Arnold. London.
88. Nicolas, D., Kerndt, C. C. & Reed, M. (2020). *Sacubitril/Valsartan*. Treasure Island (FL): StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>
89. Nurkiewicz, T., Frisbee, J., & Boegehold, M. (2010). *Assessment of Vascular Reactivity*. Comprehensive Toxicology, 6, 133–148. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-046884-6.00707-7>
90. O.M. de la Salud OMS. (1995). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud* (Décima revisión ed., Vol. 1). Panamericana.
91. O'CONNELL, M., MURTHY, S., PHAN, S., XU, C., BUCHANAN, J., SPILKER, R., DALMAN, R., ZARINS, C., DENK, W., & TAYLOR, C. (2008). *The three-dimensional micro- and nanostructure of the aortic medial lamellar unit measured using 3D confocal and electron microscopy imaging*. Matrix Biology, 27(3), 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2007.10.008>
92. O'Shea, J. J., Holland, S. M., & Staudt, L. M. (2013). *JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer*. New England Journal of Medicine, 368(2), 161–170. <https://doi.org/10.1056/nejmra1202117>
93. Oka, S., & Azuma, T. (1970). *Physical theory of tension in thick-walled blood vessels in equilibrium*. Biorheology, 7(2), 109–117. <https://doi.org/10.3233/bir-1970-7203>
94. Oliver, E., Mayor, F., & D'Ocon, P. (2019). *Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action*. Revista Española de Cardiología (English Edition), 72(10), 853–862. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>
95. Padda, I. S. & Tripp J. (2020). *Inhibidores de fosfodiesterasa*. Treasure Island (FL): StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559276/>
96. Padilla, J. P., Castillo, M. C. H., Padilla, J. K., Crivelli, A. P., López, O. A. C., & Zambrano, R. P. (2018). *Técnicas de modelado para distinguir la cinética de la contracción de la aorta torácica inducida por fenilefrina en ratas de diferentes edades*. Revista Hospital Juárez de México, 85(4), 208–221. <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju184e.pdf>
97. Pérez, P. J. (s. f.). *Cardiopatía isquémica*. Fundación del corazón. Recuperado 22 de abril de 2020, de <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatia-isquemica.html>
98. Plácido, R., & Mebaza, A. (2015). *Nonpharmacological Management of Acute Heart Failure*. Revista Española de Cardiología (English Edition), 68(9), 794–802. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.05.006>
99. ROACH, M. R., & BURTON, A. C. (1957). *The reason for the shape of the distensibility curves of arteries*. Canadian journal of biochemistry and physiology, 35(8), 681–690.
100. ROACH, M. R., & BURTON, A. C. (1957). *The reason for the shape of the distensibility curves of arteries*. Canadian journal of biochemistry and physiology, 35(8), 681–690.
101. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., . . . Fuster, V. (2020). *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019*. Journal of the American College of Cardiology, 76(25), 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
102. Roy, C. S. (1881). *The Elastic Properties of the Arterial Wall*. The Journal of Physiology, 3(2), 125–159. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1881.sp000088>
103. SAHA. (s. f.). *Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica*. SAHA. <https://www.saha.org.ar/formacion/libro>

104. Santeliz, H. C., Romano, L. E., González, A. C., & Hernández & Hernández, H. (2008). *El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*. *Revista Mexicana de Cardiología*, 19(1), 21–29. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2008/h081d.pdf>
105. Scott J. E. (2003). *Elasticity in extracellular matrix 'shape modules' of tendon, cartilage, etc. A sliding proteoglycan-filament model*. *The Journal of physiology*, 553(Pt 2), 335–343. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.050179>
106. Secretaría de Salud. (2018). *Programa Nacional para la Reducción de la Mortalidad por Infarto Agudo al Miocardio IAM-MX (PREMIA)*. Gobierno de México. <http://www.calidad.salud.gob.mx/site/iam/>
107. Sheehan, T.P., McConnell, T.R., & Andeacci, J. L. (2018). *Impacto del Ejercicio de Fuerza en la Dinámica Cardiovascular*. PubliCE. <https://g-se.com/impacto-del-ejercicio-de-fuerza-en-la-dinamica-cardiovascular-2410-sax5b1ac2282733a>
108. Spiers, A., & Padmanabhan, N. (2005). *A guide to wire myography*. *Methods in molecular medicine*, 108, 91–104. <https://doi.org/10.1385/1-59259-850-1-091>
109. Stapleton, P., Abukabda, A., Frisbee, J., Boegehold, M., & Nurkiewicz, T. (2018). *Assessment of Vascular Reactivity*. *Comprehensive Toxicology*, 13, 173–184. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.65235-2>
110. Storch, A. S., Mattos, J. D. D., Alves, R., Galdino, I. D. S., & Rocha, H. N. M. (2017). *Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications*. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. Published. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170034>
111. Strauss, M. H., & Hall, A. S. (2006). *Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction*. *Circulation*, 114(8), 838–854. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.594986>
112. Sweis, R. N., & Jivan, A. (2020). *Infarto agudo de miocardio*. Manual MSD versión para profesionales. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-cardiovasculares/enfermedad-coronaria/infarto-agudo-de-miocardio-im#:~:text=El%20infarto%20agudo%20de%20miocardio%20es%20una%20necrosis%20mioc%C3%A1rdica%20que,sin%20ella%2C%20n%C3%A1useas%20y%20sudoraci%C3%B3n>
113. te Riet, L., van Esch, J. H., Roks, A. J., van den Meiracker, A. H., & Danser, A. J. (2015). *Hypertension*. *Circulation Research*, 116(6), 960–975. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303587>
114. Tennant, M., & McGeachie, J.K. (1990). *Blood vessel structure and function: a brief update on recent advances*. *The Australian and New Zealand journal of surgery*, 60(10), 747–753. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1990.tb07468.x>
115. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. (2019). *Sistema cardiovascular*. UCLA. <https://anatomiamicrovet.files.wordpress.com/2019/02/sistema-cardiovascular-teoria-1.pdf>
116. *Vasculatura*. (2020). *Revista española de cardiología*, 73(8), 604. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.01.002>
117. Vázquez Vigoa, Alfredo, Cruz Álvarez, Nélica, González Del Valle, Zulema, & Vázquez Cruz, Alfredo. (1998). *Antagonistas de los receptores de angiotensina II*. *Revista Cubana de Medicina*, 37(2), 83-92. Recuperado en 18 de enero de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231998000200005&lng=es&tlng=es.
118. Vélez, J. L., Montalvo, M., Aguayo, S., Vélez, P. A., Velarde, G., Jara González, F. E., & Barboza-Meca, J. (2019). *Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional*. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(4), 84–92. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.12>
119. Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., . . . Tsao, C. W. (2020). *Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report from the American Heart Association*. *Circulation*, 141(9), e139–e596. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000757>
120. Vrhovski, B., & Weiss, A. S. (1998). *Biochemistry of tropoelastin*. *European journal of biochemistry*, 258(1), 1–18. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1998.2580001.x>

13. Anexo I

Tabla 32. Análisis ANOVA para los grupos experimentales expuestos a angiotensina II.

Number of groups	4			
F	0.2634			
R squared	0.03187			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	2.543			
P value	0.4676			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table				
	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	0.02963	3	0.009877	
Residual (within columns)	0.9001	24	0.03750	
Total	0.9297	27		

Tabla 33. Análisis ANOVA para los grupos experimentales expuestos a fenilefrina.

Number of groups	4			
F	0.1090			
R squared	0.01344			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	2.450			
P value	0.4844			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table				
	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	0.06224	3	0.02075	
Residual (within columns)	4.568	24	0.1903	
Total	4.630	27		