



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

**“ESTUDIO DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE UN EXTRACTO
ESTANDARIZADO DE CÚRCUMA MEZCLADO CON PIMIENTA EN
RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

MA. GUADALUPE CALDERÓN GALLARDO

TUTOR: DR. RAFAEL VILLALOBOS MOLINA (UBIMED, FES IZTACALA, UNAM)

COMITÉ TUTOR: DRA. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ (INCMNSZ)

DR. MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA (FACMED, UNAM)

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., DICIEMBRE 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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



Dr. Rafael Villalobos Molina

Tutor Principal de Tesis



Dra. Ma del Carmen Jiménez Martínez

Responsable de Entidad y/o Campo Disciplinario

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Posgrado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, por la oportunidad que me brindó de pertenecer a la máxima casa de estudios de mi país y prepararme para obtener el grado de Doctor en Ciencias.

Agradezco también el apoyo recibido mediante beca CONACYT (383410), a la DGAPA con el apoyo PAPIIT con claves de proyectos IN223519, IN227116, IN210222 y IN221123, a la Unidad de Investigación en Biomedicina (UBIMED), de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala, especialmente a Dra. Itzell A. Gallardo Ortiz, a la Dra. Jessica Rodríguez y a mi tutor el Dr. Rafael Villalobos Molina. Agradezco también a la MVZ Leticia Flores Sánchez, al M. en C. Fernando Barrón Moreno, al Biólogo Tomás Ernesto Villamar Duque y a Cristina Rodríguez, por su valioso apoyo para las actividades que realicé en el bioterio de la Facultad, y finalmente a Lezly Reyes Gasca por su gran apoyo en las actividades realizadas.

Agradezco a los miembros del comité tutor de este trabajo: Dra. Lilia Castillo Martínez, Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza.

AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL

Primeramente, agradezco infinitamente a Dios, porque me ha permitido terminar este proyecto, por la fortaleza que me brindó para superar los retos que se me presentaron.

A mi esposo César Morales por la insistencia y el apoyo para realizar este proyecto, a mi hija Ceci por la paciencia y el apoyo.

Agradezco a mis padres Lupe y Toño (QEPD), a mis hermanos, Conchita y Juan Pablo, a mis cuñadas Magda y Selene, a mis primos Georgina, Anita, Adriana y Ramón por su apoyo y las porras para continuar.

A mis amigas Alejandra Lamas, y Elsa Alejandra Flores por su apoyo y consejos.

DEDICATORIAS

A ti, mi Dios, por tu eterna presencia en mi vida, por todas las bendiciones que me das a diario, porque mi vida está en tus manos.

A ti, mi esposo, César por tu amor y apoyo.

A ti, mi hija, Ana Cecilia por tu comprensión y apoyo.

A mis padres Lupe y Toño por su amor y enseñanzas

ÍNDICE DE CONTENIDO

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS	3
AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL	4
DEDICATORIAS.....	5
ÍNDICE DE CONTENIDO	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
ÍNDICE DE TABLAS.....	11
ABREVIATURAS.....	12
GLOSARIO	16
RESUMEN	17
ABSTRACT	18
1.- INTRODUCCIÓN	20
1.1 PRESIÓN ARTERIAL (PA).....	20
1.2 FACTORES Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	21
1.2.1 Mecanismos rápidos de Regulación	22
1.2.1.1 MECANISMOS NERVIOSOS.....	22
1.2.1.2 MECANISMOS QUÍMICOS	26
1.2.2 Mecanismos Intermedios de Regulación	28
1.2.1.3 MECANISMOS FÍSICOS	28
1.2.1.4 MECANISMOS HUMORALES.....	29
1.2.3 Mecanismos lentos de regulación	38
1.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL	39
1.3.1 Patogenia	40
1.3.2 Diagnóstico, Significado y Pronóstico de la HTA	41
1.3.3 Tratamiento no farmacológico.....	43
1.3.4 Tratamiento farmacológico.....	44
1.4 MODELOS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL .	53
1.4.1 Modelo con ratas espontáneamente hipertensas (SHR)	53
1.4.2 Ratones genéticamente modificados (knock-out)	53
1.4.3 Modelo DOCA-SAL	54
1.4.4 Modelo Nefrectomía Subtotal.....	54
1.4.5 Modelo con ratas DAHL	54
1.4.6 Modelo hipertensión renovascular.....	54
1.4.7 Modelo hipertensión inducida por L-NAME.....	54

2. ANTECEDENTES	56
2.1 CÚRCUMA	56
2.1.1 <i>Curcumina</i>	57
2.2 PIMIENTA NEGRA	59
2.3 COCOA	60
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	61
4. JUSTIFICACIÓN	62
5. HIPÓTESIS	63
6. OBJETIVOS	64
6.1 GENERAL	64
6.2 ESPECÍFICOS	64
7. DISEÑO EXPERIMENTAL	65
7.1 TIPO DE ESTUDIO	65
7.2 TAMAÑO DE MUESTRA	65
7.3 RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS	65
7.3.1 <i>Recursos humanos</i>	65
7.3.2 <i>Recursos materiales</i>	65
7.3.3 <i>Recursos financieros</i>	65
8. METODOLOGÍA	66
8.1 ANIMALES	66
8.2 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO AGUDO	66
8.3 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO CRÓNICO	66
8.4 EFECTO SOBRE GLUCOSA, Y LÍPIDOS	67
8.5 EUTANASIA DE LAS RATAS Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS POSTERIORES	68
8.6 VARIABLES DE ESTUDIO	68
8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	69
9. RESULTADOS	70
9.1 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO AGUDO	70
9.1.1 <i>Presión arterial sistólica (PAS)</i>	70
9.1.2 <i>Presión arterial diastólica (PAD)</i>	73
9.1.3 <i>Presión arterial media (PAM)</i>	76
9.1.4 <i>Cálculo del número de muestra</i>	78
9.2 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO CRÓNICO	79

9.2.1	<i>Presión arterial sistólica (PAS) en ratas jóvenes</i>	79
9.2.2	<i>Presión arterial sistólica (PAS) en ratas adultas</i>	82
9.2.3	<i>Presión arterial diastólica (PAD) en ratas jóvenes</i>	84
9.2.4	<i>Presión arterial diastólica (PAD) en ratas adultas</i>	87
9.2.5	<i>Presión arterial media (PAM) en ratas jóvenes</i>	90
9.2.6	<i>Presión arterial media (PAM) en ratas adultas</i>	93
9.2.7	<i>Glucosa y Triglicéridos</i>	95
10.	DISCUSIÓN	96
11.	CONCLUSIONES	99
12.	ANEXOS	100
12.1	PREPARACIÓN DE SUSPENSIÓN PARA ESTUDIO AGUDO	100
12.2	PREPARACIÓN DE CROQUETAS PARA ESTUDIO CRÓNICO	100
13.	REFERENCIAS	101

ÍNDICE DE FIGURAS

FIG. 1 ESQUEMA DE LOS ELEMENTOS DE CONTROL NERVIOSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	25
FIG. 2 UBICACIÓN DE BARORRECEPTORES (SENO CAROTÍDEO) QUIMIORRECEPTORES (CUERPO CAROTÍDEO)	26
FIG. 3 ESQUEMA DE LOS ELEMENTOS DEL CONTROL QUÍMICO DE LA PRESION ARTERIAL.....	27
FIG. 4 ESQUEMA DEL SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA	31
FIG. 5 ESQUEMA SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO.....	37
FIG. 6 ESQUEMA DE LOS GRUPOS DE ANTIHIPERTENSIVOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE HTA Y SUS SITIOS DE ACCIÓN	44
FIG. 7 ESQUEMA DE DIURÉTICOS Y SUS SITIOS DE ACCIÓN	46
FIG. 8 PLANTA <i>Curcuma longa</i>	56
FIG. 9 ESTRUCTURA DE LA CURCUMINA	57
FIG. 10 PAS EFECTO AGUDO RATAS SHR	70
FIG. 11 PAS EFECTO AGUDO RATAS WKY	71
FIG. 12 COMPARATIVO DEL PROMEDIO DEL % DE CAMBIO PAS Y RECTA DE REGRESIÓN LINEAL...	71
FIG. 13 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES % CAMBIO PAS. WILCOXON	72
FIG. 14 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAS T0 y T180. WILCOXON	72
FIG. 15 PAD EFECTO AGUDO RATAS SHR	73
FIG. 16 PAD EFECTO AGUDO RATAS WKY	73
FIG. 17 COMPARATIVO DEL PROMEDIO DEL % DE CAMBIO PAD Y RECTA DE REGRESIÓN LINEAL...	74
FIG. 18 GRÁFICO DE CAJAS Y BIGOTES % CAMBIO PAD. WILCOXON.....	74
FIG. 19 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAD T0 y T180. WILCOXON.....	75
FIG. 20 PAM EFECTO AGUDO RATAS SHR.....	76
FIG. 21 PAM EFECTO AGUDO RATAS WKY	76
FIG. 22 COMPARATIVO DEL PROMEDIO DEL % DE CAMBIO PAM Y RECTA DE REGRESIÓN LINEAL...77	
FIG. 23 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES % CAMBIO PAM. WILCOXON	77
FIG. 24 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAM T0 y T180. WILCOXON.....	78
FIG. 25 GRÁFICO DE PAS RATAS SHR.....	79

FIG. 26 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAS RATAS SHR. WILCOXON	80
FIG. 27 GRÁFICO DE PAS RATAS WKY	81
FIG. 28 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAS RATAS WKY. WILCOXON	81
FIG. 29 GRÁFICO DE PAS PROMEDIO EN RATAS ADULTAS SHR.....	82
FIG. 30 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES DE PAS EN RATAS ADULTAS SHR. WILCOXON.....	83
FIG. 31 GRÁFICO DE PAS PROMEDIO EN RATAS ADULTAS WKY.....	83
FIG. 32 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES DE PAS EN RATAS ADULTAS WKY. WILCOXON	84
FIG. 33 GRÁFICO DE PAD RATAS SHR.....	85
FIG. 34 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAD RATAS SHR. WILCOXON	85
FIG. 35 GRÁFICO DE PAD RATAS WKY	86
FIG. 36 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAD RATAS WKY. WILCOXON.....	87
FIG. 37 GRÁFICO DE PAD PROMEDIO EN RATAS ADULTAS SHR.....	87
FIG. 38 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES DE PAD EN RATAS ADULTAS SHR. WILCOXON	88
FIG. 39 GRÁFICO DE PAD PROMEDIO EN RATAS ADULTAS WKY.....	89
FIG. 40 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES DE PAD EN RATAS ADULTAS WKY. WILCOXON.....	89
FIG. 41 GRÁFICO DE PAM RATAS SHR	90
FIG. 42 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAM RATAS SHR. WILCOXON	91
FIG. 43 GRÁFICO DE PAM RATAS WKY	92
FIG. 44 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES PAM RATAS WKY. WILCOXON	92
FIG. 45 GRÁFICO DE PAM PROMEDIO EN RATAS ADULTAS SHR.....	93
FIG. 46 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES DE PAM EN RATAS ADULTAS SHR. WILCOXON	93
FIG. 47 GRÁFICO DE PAD PROMEDIO EN RATAS ADULTAS WKY.....	94
FIG. 48 GRÁFICO DE CAJAS y BIGOTES DE PAD EN RATAS ADULTAS WKY. WILCOXON	95

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	42
TABLA 2 COMBINACIONES DE SEGUNDA LÍNEA PARA REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE INICIO Y MANTENIMIENTO	52
TABLA 3 GRUPOS DE ESTUDIO DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO CRÓNICO	67
TABLA 4 LÍNEA DE TIEMPO EFECTO CRÓNICO	67
TABLA 5 VARIABLES DE ESTUDIO	68
TABLA 6 DATOS DESCRIPTIVOS DEL % DE CAMBIO PAS	71
TABLA 7 VALORES DE T0 y T180 DE PAS	73
TABLA 8 DATOS DESCRIPTIVOS DEL % DE CAMBIO PAD	75
TABLA 9 VALORES DE T0 y T180 DE PAD	75
TABLA 10 DATOS DESCRIPTIVOS DEL % DE CAMBIO PAM	77
TABLA 11 VALORES DE T0 y T180 DE PAM.....	78
TABLA 12 CÁLCULO EL NÚMERO DE MUESTRA, PODER ESTADÍSTICO Y ERROR β	78
TABLA 13 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAS RATAS SHR	80
TABLA 14 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAS RATAS WKY	81
TABLA 15 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAS RATAS ADULTAS SHR	82
TABLA 16 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAS RATAS ADULTAS WKY	84
TABLA 17 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAD RATAS SHR	85
TABLA 18 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAD RATAS WKY	86
TABLA 19 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAD RATAS ADULTAS SHR	88
TABLA 20 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAD RATAS ADULTAS WKY	89
TABLA 21 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAM RATAS SHR	90
TABLA 22 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAM RATAS WKY	92
TABLA 23 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAM RATAS ADULTAS SHR	94
TABLA 24 DATOS DESCRIPTIVOS DE PAM RATAS ADULTAS WKY.....	94

ABREVIATURAS

Abreviatura	Concepto
AA	Ácido Araquidónico
ACC	American College of Cardiology
ACTH	Hormona Adrenocorticotrópica
ACV	Accidente Cerebrovascular
ADH	Hormona Antidiurética
ANOVA	Análisis de Varianza
A'geno	Angiotensinógeno
AH	Asa de Henle
AHA	American Heart Association
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
ARA-II	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II
ARM	Antagonista del receptor mineralocorticoide
AV	Aurículoventricular
BB	Beta Bloqueadores
BCC	Bloqueadores de los Canales de Calcio
BK	Bradiquinina
BRs	Barorreceptores
CaM	Calmodulina
Cit p450	Citocromo p450
CO ₂	Dióxido de Carbono
COX	Ciclooxigenasa
COX2	Ciclooxigenasa 2
CTDN	Clortalidona
CV	Cardiovascular
DA	Diurético de Asa
DAC	Diacilglicerol
DAP	Diurético Ahorrador de Potasio
DOCA	Acetato de Desoxicorticosterona
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECV	Enfermedad/Evento Cardiovascular
EROs	Especies Reactivas de Oxígeno
EF	Estrés de Flujo

Abreviatura	Concepto
ET	Endotelina
FC	Frecuencia Cardiaca
FG	Filtrado Glomerular
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GC	Guanilato Ciclasa
GMPc	Guanosina Monofosfato cíclico
GPC	Guía de Práctica Clínica
GTP	Guanosina Trifosfato
HC	Hormona del Crecimiento
HCTZ	Hidroclorotiazida
HEM	Hormona Estimulante de los Melanocitos
HTA	Hipertensión Arterial
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IAC	Inhibidor de la Anhidrasa Carbónica
IC	Insuficiencia Cardiaca
ICC	Insuficiencia Cardiaca Congestiva
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de Masa Corporal
IP ₃	Inositol Trifosfato
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
L-NAME	Éster Metílico de N-nitro arginina
L-12	Vértebra Lumbar 12
MLV	Músculo Liso Vasculuar
NA	Noradrenalina
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintasa
O ₂	Oxígeno
ODQ	Inhibidor de Guanilil Ciclasa Soluble
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PC	Prostaciclina
PG	Prostaglandina

Abreviatura	Concepto
PGD₂	Prostaglandina D ₂
PGE	Prostaglandinas serie E
PGI₁	Prostaglandina I ₁
pH	Potencial de Hidrogeno
PKAMs	Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos
PLA₂	Fosfolipasa A ₂
PLC	Fosfolipasa C
PLD	Fosfolipasa D
PNA	Péptido Natriurético A
PNB	Péptido Natriurético B
PNC	Péptido Natriurético C
PP	Presión de Pulso
Prl	Prolactina
Q	Gasto Cardiaco
QRs	Quimiorreceptores
RCV	Riesgo Cardiovascular
RM	Receptores Mineralocorticoides
RPN	Receptores de Péptido Natriurético
RVP	Resistencia Vascular Periférica
SA	Sinoauricular
SHR	Ratas Espontáneamente Hipertensas
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SRA	Sistema Renina Angiotensina
T	Tensión
TC	Túbulo Colector
TCD	Túbulo Contorneado Distal
TCP	Túbulo Contorneado Principal
TEA	Tetraetilamonio
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TX	Tromboxano
TXA₂	Tromboxano A ₂
TZ	Tiazida
T1	Vértebra Torácica 1

Abreviatura	Concepto
VEC	Volumen extracelular
WKY	Ratas Wistar Kyoto
5-HT	Serotonina

GLOSARIO

Antihipertensivo: Sustancia o procedimiento que reduce la PA.

Cronotropismo: Automatismo cardiaco (se refiere al ritmo cardiaco).

Exoenzima: Enzima secretada por una célula y que actúa fuera de ella

Estrés oxidativo: Desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y la capacidad de un sistema biológico de eliminar los reactivos intermedios y/o de reparar el daño resultante.

Flujo sanguíneo: Volumen de sangre que pasa por una sección de un vaso sanguíneo en la unidad de tiempo (mL/min).

Frecuencia Cardiaca (FC): Número de contracciones del corazón por minuto.

Gasto Cardiaco (Q): Volumen de sangre bombeado por minuto por los ventrículos.

Hipercapnia: Aumento de la presión parcial de bióxido de carbono (CO₂).

Hipoxia: Disminución del oxígeno disponible para las células del organismo.

Inotropismo: Capacidad de contracción del corazón.

Pleiotropía: Múltiples efectos no relacionados.

Presión Arterial (PA): Fuerza por unidad de superficie ejercida por la sangre sobre las paredes de las arterias. $PA = Q * RVP$

Presión Arterial Media (PAM): Valor de la presión con que la sangre llega a los tejidos (presión de perfusión). $PAM = PAD + \frac{(PAS-PAD)}{3}$

Presión Arterial Diastólica (PAD): Presión mínima, se obtiene durante la diástole.

Presión Arterial Sistólica (PAS): Presión máxima, se obtiene durante el periodo de eyección ventricular (sístole).

Presión de Pulso (PP): Diferencia entre la presión sistólica y la diastólica. $PP = PAS - PAD$

Resistencia Vascular Periférica (RVP): Flujo de sangre de las arterias a los capilares.

RESUMEN

Introducción: La hipertensión es el principal factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica. Es un problema de salud pública, en la mayoría de los de los países de América, las enfermedades cardiovasculares son responsables del 30% de las muertes en esta zona del planeta. Se estima que 1,280 millones de adultos entre 30 y 79 años padecen de hipertensión. El 46% de las personas que padecen hipertensión desconocen tenerla. El diagnóstico y tratamiento de la hipertensión es, en general, bajo, solo 42% de los adultos que la padecen son diagnosticados y tratados, mientras que sólo el 21% de ellos tiene control del padecimiento (WHO, 2023).

Objetivo: Se exploró el efecto agudo y el crónico de una mezcla de extractos de cúrcuma (95% curcumina) y pimienta (95% piperina), en la presión sanguínea de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) a lo largo del tiempo.

Diseño y metodología: Para el estudio agudo se utilizaron ratas SHR adultas (4-7 meses de edad), machos, y sus controles fueron ratas Wistar Kyoto (WKY). Se administró por vía oral dosis única de mezcla de los extractos de cúrcuma/pimienta en suspensión (200mg/2mg, respectivamente). Se midió la presión arterial empleando el método 'tail-cuff' durante 180 min. Para el estudio crónico se emplearon ratas jóvenes (1 mes de edad), machos SHR y sus controles WKY, se les administró alimento estándar, alimento estándar con cocoa o alimento estándar con cocoa y la mezcla de extractos de cúrcuma/pimienta y se midió la presión por 'tail-cuff', una vez por semana durante 12 semanas. En un segundo estudio crónico se emplearon ratas adultas (5 meses de edad), machos SHR y sus controles WKY,

alimentados con alimento estándar o alimento estándar con cocoa y la mezcla de extractos cúrcuma/pimienta, se midió la presión por 'tail-cuff' una vez cada semana durante 12 semanas.

Resultados: En los tres estudios se observó marcada disminución de las presiones sistólica, diastólica y media en las ratas SHR $p > 0.05$ e insignificante en las ratas WKY.

Conclusiones: La mezcla de extractos de cúrcuma/pimienta muestra un efecto antihipertensivo en las ratas SHR, pero no en las WKY, además, la mezcla retrasó el inicio de la hipertensión en las ratas SHR.

ABSTRACT

Introduction: High blood pressure is the main risk factor for cardiovascular and chronic kidney diseases. It is a public health problem, in most of American countries, cardiovascular diseases are responsible for about 30% of deaths. It is estimated that about 1,280 millions of adults (between 30 and 79 years old) suffer hypertension, but 46% of them do not know if they have it. The diagnostic and treatment of hypertension is really faint, only 42% of the adults with hypertension have a diagnostic and are treated, whereas only the 21% of them have a control of the disease (WHO, 2023).

Purpose: this study explored the acute and chronic effect of a mixture of turmeric (95% curcumin) plus black pepper (95% piperine) extracts, in the blood pressure pattern in spontaneously hypertensive rats (SHR) along their age.

Design and Methodology: For the acute study male adult (4-7 months old) SHR and their control Wistar Kyoto rats (WKY) were used. A single oral dose of the mixture turmeric/black pepper extracts (200 mg/2 mg, respectively). Tail-cuff was used to determine blood pressure for 180 minutes. For the chronic study, young (1 month old) male SHR and their control WKY rats were fed with standard chow, standard chow mixed with cocoa, or combined with cocoa plus the mixture turmeric/pepper extracts; tail cuff was used to determine the blood pressure once a week, along 12 weeks. In a second chronic assay, adult (5 months old) male SHR rats and their control WKY were fed with standard chow or combined it with cocoa plus the mixture turmeric/pepper extracts; tail-cuff was used to determine the blood pressure once a week, along 12 weeks.

Results: In all three studies, a decrease in systolic, diastolic, and mean blood pressure was observed, being higher in SHR $p < 0.05$ and negligible in WKY rats.

Conclusions: The mixture of turmeric/black pepper extracts showed an antihypertensive action in SHR rats but no in WKY rats. The mixture delayed the onset of hypertension in young SHR rats.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 PRESIÓN ARTERIAL (PA)

En la circulación sanguínea participan tres componentes del sistema circulatorio, el corazón, las arterias y las venas. El corazón envía la sangre hacia las arterias y las arteriolas ofrecen resistencia al flujo, así la interacción entre ambas fuerzas (gasto cardiaco, Q y resistencia vascular periférica, RVP) produce la presión arterial, definida como la fuerza por unidad de área que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales y se mide en mm de Mercurio (mmHg). La PA se calcula con la ecuación $PA = Q \times RVP$. Luego de que la sangre recorre el árbol arterial, y los tejidos han recibido oxigenación, la sangre regresa al corazón por las venas, en lo que se conoce como retorno venoso; así, la regulación de la presión, también está relacionada con la adaptación a los cambios en el volumen del retorno venoso en la aurícula derecha, cuanto mayor es el volumen de precarga, mayor es la fuerza de contracción y el volumen de sangre impulsado durante la sístole, y viceversa (Guadalajara Boo, 2000a; Lahera Juliá, 2009).

El flujo sanguíneo es el volumen de sangre que pasa a través de cualquier tejido en un periodo de tiempo (mL/min). El flujo sanguíneo total que el corazón bombea por minuto es el gasto cardiaco (Q). El Q depende de la frecuencia cardiaca (FC) y del volumen sistólico (VS) (Tórtora, 2013)

La resistencia vascular (RV) depende de tres factores, el diámetro de la luz del vaso sanguíneo, así, a menor diámetro, mayor es la RV, la viscosidad de la sangre, así, a mayor viscosidad, mayor resistencia, y el largo total del vaso sanguíneo, así, a mayor longitud del vaso, mayor resistencia. La resistencia vascular periférica (RVP) se refiere a todas las resistencias ofrecidas por los vasos sanguíneos. Los vasos más pequeños son los que contribuyen en mayor medida a la RVP, siendo las arteriolas las que más contribuyen al control de la RVP por la vasoconstricción y la vasodilatación (Tórtora, 2013).

La máxima presión se alcanza durante la eyección ventricular y se le denomina presión arterial sistólica (PAS). El valor más bajo de presión arterial se alcanza durante el llenado ventricular y se le denomina presión arterial diastólica (PAD). La diferencia entre la PAS y la PAD se conoce como presión de pulso (PP). Debido a que la RVP se ve modificada por la elasticidad, conforme avanza la edad y disminuye la elasticidad, la PP se puede ver incrementada. Por otro lado, la presión disminuye conforme avanza en el recorrido de las arterias, razón por la que se ha estudiado la presión arterial media (PAM), la cual se calcula con la fórmula $PAM = PAD + 1/3(PAS - PAD)$. Cuando no hay variación de la RVP, la PAM se modifica cuando la FC o el VS se modifican. Por otro lado, el aumento o disminución del volumen de sangre circulante modifica directamente la PA (Lahera Juliá, 2009; Tórtora, 2013).

1.2 FACTORES Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La PA es regulada y mantenida por dos factores principales, el gasto cardiaco (Q) y la resistencia vascular periférica (RVP) ejercidos en arteriolas, vénulas y corazón. El riñón también contribuye en el mantenimiento de la PA al controlar el volumen intravascular (Benowitz, 2013).

El tono muscular de las arteriolas es regulado, a corto plazo, por mecanismos extrínsecos de tipo nervioso, humoral y hormonal, así como, mecanismos intrínsecos derivados del endotelio y del metabolismo celular; mientras que a largo plazo la regulación depende de mecanismos de regulación neurohormonal, el volumen sanguíneo y factores renales, como el Sistema Renina-Angiotensina (SRA), las aminas simpaticomiméticos (catecolaminas) que actúan sobre los receptores adrenérgicos, las hormonas con efecto mineralocorticoide y las prostaglandinas (PG) (Rinaldi, 2000; Guadalajara Boo, 2000a).

La regulación de la presión arterial es compleja, e incluye tres niveles de organización que interactúan entre sí mediante procesos de retroalimentación, así,

por ejemplo, el primer nivel es el anatómico e incluye los órganos: corazón, riñón, pulmones, glándulas suprarrenales, vasos sanguíneos, coordinados por el sistema nervioso central y el periférico. El segundo nivel son las moléculas que participan en la regulación, incluidos lípidos, proteínas, aminos, nucleótidos, cationes, aniones, radicales, gases, etc. El tercer nivel es el genético, que agrupa a los genes que codifican proteínas (Cruz Mérida et al., 2004).

1.2.1 Mecanismos rápidos de Regulación

La regulación rápida se inicia en segundos y puede extenderse hasta 48 h. Consiste en dos mecanismos, los nerviosos y los químicos. El mecanismo nervioso, integrado por: vía aferente, centro integrador, vía eferente y sistema efector. El mecanismo químico incluye iones y gases. (Cruz Mérida et al., 2004; Rinaldi, 2000).

1.2.1.1 Mecanismos Nerviosos

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) está conformado por neuronas aferentes y eferentes, que conectan al sistema nervioso central (SNC) con órganos efectores. El SNA en sus divisiones, simpático (SNS) y parasimpático (SNPS), tiene una función relevante en el control de la PA, pues las fibras posganglionares del SNS inervan el músculo liso arterial y el venoso, el músculo cardíaco (miocardio) y el riñón; además, la médula adrenal libera al torrente sanguíneo adrenalina, noradrenalina y dopamina, las dos primeras interactúan con los receptores adrenérgicos (α y β), ubicados en los órganos efectores del sistema cardiovascular (CV). Por su parte, las neuronas posganglionares del SNPS inervan los nodos sinusal y auriculoventricular (AV), cuya estimulación libera acetilcolina y activa receptores muscarínicos en el miocardio. Así el SNS controla la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca, la vasoconstricción periférica, la regulación del tono vascular, y la regulación del tono vascular renal; mientras que el SNPS regula la frecuencia cardíaca (Höcht et al., 2017).

La vía aferente está integrada por los barorreceptores (BRs) arteriales o presorreceptores de la aorta, la carótida, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda. El centro integrador; está ubicado en el bulbo raquídeo y parte de la protuberancia.

La vía eferente está formada por fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas, y el sistema efector está constituido por el corazón, el riñón y los vasos sanguíneos (Cruz Mérida et al., 2004; Lahera Juliá, 2009; Rinaldi & De la Serna 2000). La figura 1 muestra el resumen de los mecanismos nerviosos que a continuación se describen.

Vía Aferente: Barorreceptores (BRs)

Los BRs son receptores de PA localizados en las paredes de las grandes arterias, que según la arteria se denominan carotídeos (fig. 2), aórticos, pulmonares y auriculares. Los carotídeos y aórticos, son receptores de alta presión, los pulmonares y auriculares son receptores de baja presión o volorreceptores (Cruz Mérida et al., 2004; Noriega Borge, 2017). Al aumentar la PA, las paredes se estiran y estimulan a los BRs de alta presión, que envían señales al SNC en el centro integrador. Los impulsos que salen de los BRs carotídeos viajan a través del nervio de Hering y del glosofaríngeo (fig. 2), mientras que los aórticos viajan por el nervio vago. Estas señales inhiben al SNS, y se produce inhibición vasoconstrictora del centro vasomotor y estimulan la zona cardio-inhibidora. Estas acciones sobre el centro vasomotor resultan en vasodilatación periférica, disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad del corazón y, por ende, la PA. Al disminuir la PA, la descarga de señales hacia el SNC disminuye, aumenta el tono simpático y hay supresión de la actividad vagal (Cruz Mérida et al., 2004; Noriega Borge, 2017). Cuando la presión arterial disminuye, los barorreceptores menos 'estirados' envían señales con menor frecuencia hacia el centro vasomotor, y este disminuye la estimulación parasimpática del corazón e incrementa la estimulación simpática del miocardio (Tórtora, 2013).

Los receptores de baja presión, o volorreceptores, detectan cambios de presión por altibajos en el volumen de sangre e inducen reflejos paralelos a los barorreceptores de alta presión (Sánchez de Zambrano, 2016).

Centro integrador

El centro integrador contiene dos zonas, el centro vasomotor y el centro cardiorregulador. El centro vasomotor tiene tres áreas: vasoconstrictora, vasodilatadora y sensorial. El área vasoconstrictora, transmite descargas vasoconstrictoras que regulan el tono vasomotor, mientras que el área vasodilatadora tiene fibras vasoinhibitorias dirigidas hacia el área vasoconstrictora, y el área sensorial recibe las señales de los nervios vago y glossofaríngeo y envía señales a las áreas vasodilatadora y vasoconstrictora. El centro cardiorregulador tiene dos zonas, la cardioinhibidora que envía impulsos parasimpáticos que disminuyen la FC y la cardioaceleradora que incrementa la FC y la contractilidad cardíaca (Pizzorno et al., 2017a).

Vía Eferente

Las fibras simpáticas en la columna vertebral, entre las vértebras T-1 y L-12, pasan la señal a las neuronas de la cadena simpática y estas a las células en tejidos efectores que liberan Noradrenalina (NA). Las fibras parasimpáticas del nervio vago llegan hasta los ganglios terminales cercanos a los órganos blanco, ahí la transmisión nerviosa se da con liberación de acetilcolina (Cruz Mérida et al., 2004).

Sistema Efecto

Las membranas celulares en los órganos blanco tienen receptores que pueden ser α - o β -adrenérgicos y dopaminérgicos, activados por noradrenalina, adrenalina o dopamina, respectivamente. La activación por estos neurotransmisores trae la respuesta del órgano efector. Así, la inervación simpática directa del corazón, al ser activada, incrementa la FC, la fuerza de contracción del corazón y del volumen de eyección; mientras que en las arterias hay vasoconstricción (Cruz Mérida et al., 2004).

Los receptores adrenérgicos α son glucoproteínas de membrana con siete dominios transmembranales; estas estructuras permiten fijar a los agonistas y activar la transducción de señales mediante la proteína G (GPCRs). La activación de los receptores α_1 - (postsinápticos) tiene efecto vasoconstrictor, mientras que la activación de los α_2 - (presinápticos) inhibe la liberación de NA. Los receptores β -adrenérgicos predominan en el corazón, los β_2 - predominan en

el músculo liso y los β_3 - predominan en tejido adiposo, todos acoplados a proteína G. Los receptores dopaminérgicos, también se localizan en las terminaciones simpáticas postganglionares y su activación inhibe la liberación de NA y disminuye la respuesta simpática (Taira et al., 2017).

Quimiorreceptores (QRs)

Los QRs son receptores sensoriales que controlan la composición química de la sangre, son sensibles a la disminución de oxígeno (hipoxia), al incremento de CO_2 (hipercapnia) y al incremento de las concentraciones de hidrogeniones (H^+ , acidosis). Se ubican en los cuerpos carotídeos (fig. 2) y aórticos. Cuando la presión arterial baja, disminuye el O_2 y aumentan CO_2 y los H^+ , estos cambios son detectados por los QRs. Los QRs aórticos detectan cambios de pO_2 y pCO_2 , mientras que los carotídeos detectan cambios de pCO_2 y pH (Pizzorno et al., 2017a; Tórtora, 2013).

Los QRs envían señales por la misma vía que los BRs, estimulan el centro vasoconstrictor y provocan incremento de la PA (Noriega Borge, 2017).

Osmorreceptores (ORs)

Estos receptores son sensibles a los incrementos de osmolaridad plasmática, y estimulan la actividad del SNS con aumento sostenido de la PA. Se cree que estos receptores están involucrados en la HTA sensible a la sal (Rinaldi, 2000).

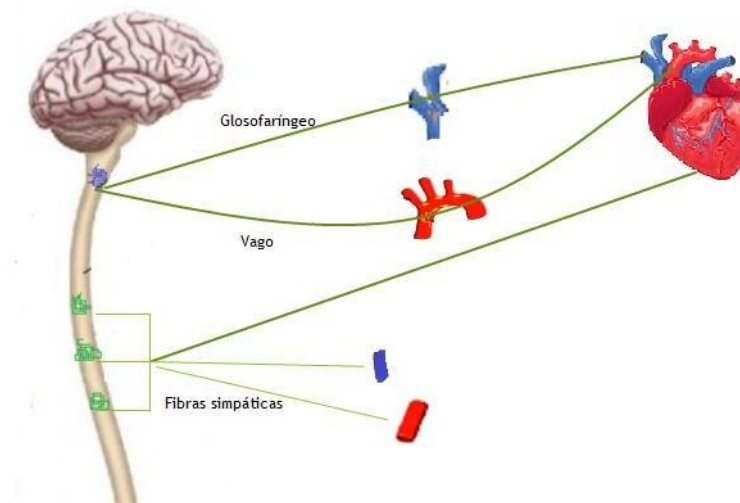


Fig. 1. Esquema de los elementos del Control Nervioso de la Presión Arterial (elaboración propia)

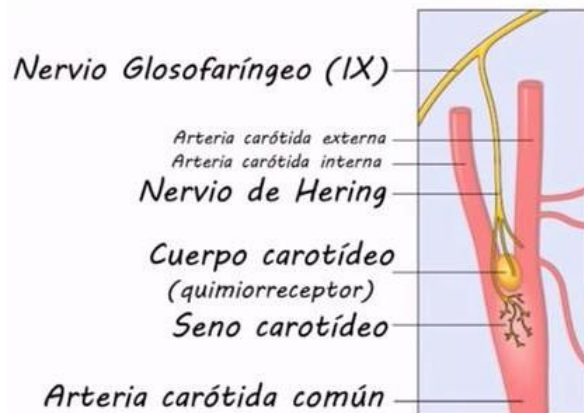


Fig. 2. Ubicación de barorreceptores (seno carotídeo) y quimiorreceptores (cuerpo carotídeo)
(Paiva, 2017)

1.2.1.2 Mecanismos Químicos

En los líquidos corporales hay disueltos iones y gases que influyen en la regulación de la presión arterial. La fig. 3 resume los mecanismos químicos de control de la PA.

Ion Sodio (Na^+)

La función del Na^+ es mantener el volumen extracelular (VEC) y la presión osmótica. El riñón regula la concentración de Na^+ por excreción y resorción, para mantener de forma efectiva el volumen circulante; así, la mayor concentración de Na^+ en sangre produce incremento del volumen circulante (por disminución de la diuresis), y la mayor excreción de Na^+ disminuye el volumen circulante por aumento de la diuresis (Cruz Mérida et al., 2004). Los mecanismos de control se expondrán adelante.

Ion Potasio (K^+)

Las concentraciones de K^+ modulan la regulación de la presión arterial, ya que están directamente relacionados con la excreción de Na^+ por lo que, si aumentan las concentraciones de K^+ , se incrementa la excreción de Na^+ ; mientras que si disminuyen las concentraciones de K^+ disminuye la excreción de Na^+ (Cruz Mérida et al., 2004). Por otro lado, el incremento de K^+ disminuye la contractilidad cardiaca (Lahera Juliá, 2009).

Ion Calcio (Ca^{2+})

El estado contráctil del músculo liso vascular (MLV) depende de la concentración de calcio (Ca^{2+}) dentro de las células, determinada por la liberación del ion (desde la mitocondria y/o sarcoplasma), así como de la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de los canales de calcio operados por voltaje; el incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular producirá contracción, mientras que la disminución producirá relajación de los vasos sanguíneos (Cruz Mérida et al., 2004; Aiello, 2017). Por otro lado, el aumento de las concentraciones de Ca^{2+} , incrementa la contractilidad del corazón (Lahera Juliá, 2009).

Ion Magnesio (Mg^{2+})

El Mg^{2+} participa en la regulación de la PA, al ser cofactor de enzimas como las ATPasas, que regulan electrolitos intracelulares (Na^+ , K^+ y Ca^{2+}). El Mg^{2+} tiene efecto hipotensor al bloquear los canales de calcio operados por voltaje en las células del MLV (Cruz Mérida et al., 2004).

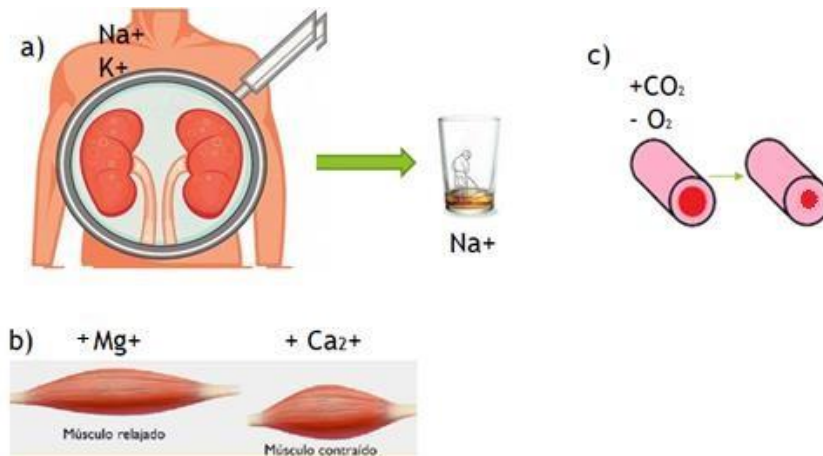


Fig. 3. Esquema de los elementos del Control Químico de la Presión Arterial (elaboración propia)

a) Iones Na^+ y K^+ control del volumen circulante, b) Iones Mg^{2+} y Ca^{2+} relajación y contracción demúsculo liso, c) Concentraciones de CO_2 y O_2 en contracción del músculo liso (modificación del flujo)

Oxígeno (O₂)

La disminución de O₂ (hipoxia), o el incremento de su demanda (como ocurre al hacer ejercicio), incrementan la PA por vasoconstricción periférica (**Noriega Borge, 2017**)

Dióxido de Carbono (CO₂)

El incremento de las concentraciones de CO₂ (hipercapnia) activa los QRs y aumenta la PA por vasoconstricción periférica (Noriega Borge, 2017).

1.2.2 Mecanismos Intermedios de Regulación

Los mecanismos intermedios de regulación inician ~20 minutos después de un desajuste en la PA, incluyen los mecanismos físicos y los mecanismos humorales. Los primeros son propiedades intrínsecas de los vasos sanguíneos (autorregulación) y los segundos son los efectos hormonales (Cruz Mérida et al., 2004).

1.2.1.3 Mecanismos Físicos

Estos mecanismos dependen de propiedades intrínsecas de los vasos sanguíneos, su acción permanece por algunos días con gran eficiencia en el control de la PA (Cruz Mérida et al., 2004). Estos mecanismos de regulación local del flujo sanguíneo son independientes de influencias neurohumorales (Pizzorno et al., 2017a).

Desviación del líquido intracelular

El incremento de la PA aumenta la presión microvascular por constricción (respuesta miogénica), lo que produce salida de líquido del vaso hacia el intersticio, con la consecuente disminución de la presión y edema. Cuando la presión arterial disminuye, el líquido intersticial es llevado al interior de los vasos mediante ósmosis (Cruz Mérida et al., 2004).

Estiramiento-Relajación

Cuando la PA se eleva la tensión de cizallamiento en cada vaso se incrementa, provoca que las paredes de los vasos se estiren y se relajen las células musculares,

lo que contrarresta la constricción miogénica, así se obtiene el ajuste de la presión sanguínea con el volumen extra (Cruz Mérida et al., 2004; Pizzorno et al., 2017b).

1.2.1.4 Mecanismos Humorales

En los mecanismos humorales hay hormonas de distinta naturaleza química. La regulación neuro-hormonal depende de las concentraciones de los iones circulantes (K^+ , Ca^{2+}), de las concentraciones de catecolaminas circulantes, de las concentraciones de hormonas como la Angiotensina II y la vasopresina, así como de los péptidos natriuréticos auriculares, etc. (Lahera Juliá, 2009).

Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

El SRA es un mecanismo complejo con enzimas que generan péptidos de importancia fisiológica para la homeostasis de la PA, del agua y del Na^+ (Basso, 2017). La Fig. 4 muestra el funcionamiento del SRA.

La renina, enzima que se sintetiza y almacena (como pro-renina) en las células granulares del aparato yuxtaglomerular (triángulo delimitado por la mácula densa, arteriolas aferente y eferente, y retículo conjuntivo) del riñón, (aunque también es secretada por células del ovario, glándulas suprarrenales, placenta y retina), y es secretada como renina (activa) por estas mismas células hacia el torrente sanguíneo. La pro-renina, suele estar aumentada durante el embarazo, así como en pacientes con HTA sal resistente, pacientes diabéticos y mujeres con preeclampsia. De la pro-renina existente en torrente sanguíneo, una cuarta parte se convierte en renina (Cruz Mérida et al., 2004; Basso, 2017; Peral de Bruno, 2017).

El control de la secreción de renina depende de cuatro factores: el flujo de NaCl (cambios de concentración) detectados en la mácula densa (células modificadas del túbulo distal, adyacentes a las células yuxtaglomerulares), si el flujo de NaCl aumenta, se inhibe la liberación de renina, y si el flujo disminuye, la liberación se incrementa; la detección mediante barorreceptores del incremento o disminución de la presión de perfusión en los vasos preglomerulares (arteriola aferente), si la presión aumenta se inhibe la liberación de renina, y si la presión disminuye, se libera

más renina; la estimulación de los nervios simpáticos que inervan las células yuxtaglomerulares aumenta la secreción de renina por activación β_1 -adrenérgica; al aumentar los mecanismos humorales como la adrenalina, las prostaglandinas vasodilatadoras, y el AMPc favorecen la secreción de renina. Por otro lado, el incremento de Ca^{2+} intracelular que activa la calmodulina (CaM), la Angiotensina II, los agonistas α -adrenérgicos, la endotelina, los agonistas A_1 de adenosina, el TX, el factor natriurético atrial, el óxido nítrico (NO), etc., inhiben la secreción de renina (Cruz Mérida et al., 2004; Basso, 2017; Peral de Bruno, 2017).

La renina es una aspartil-proteasa que actúa sobre el angiotensinógeno (A'geno), lo hidroliza y lo convierte en Angiotensina I (Ang I). El A'geno es una glicoproteína sintetizada y secretada por el hígado (aunque también por riñón, tejido graso y algunas áreas del SNC). En la regulación de la concentración de A'geno participan hormonas como la ACTH, los estrógenos, las hormonas tiroideas y la angiotensina II (Ang II), que incrementan su concentración plasmática. La Ang II tiene retroalimentación positiva mediada por receptores AT_1 (Cruz Mérida et al., 2004; Basso, 2017).

La ECA es una ectoenzima en la membrana de las células endoteliales, y parenquimatosas y en mayor densidad en los vasos pulmonares y renales; actúa sobre la Ang I, decapeptido inactivo, lo hidroliza y forma el octapeptido activo, la Ang II. También degrada a la bradiquinina (BK). Cuando el endotelio es disfuncional, la ECA no se activa de manera normal, por lo que se produce incremento de la Ang II y mayor degradación de BK lo que modifica la homeostasis circulatoria. Existen tres isoformas de la ECA, somática, plasmática o soluble y germinal o testicular. La ECA somática es la de mayor importancia en la producción de Ang II (Cruz Mérida et al., 2004; Basso, 2017; Peral de Bruno, 2017).

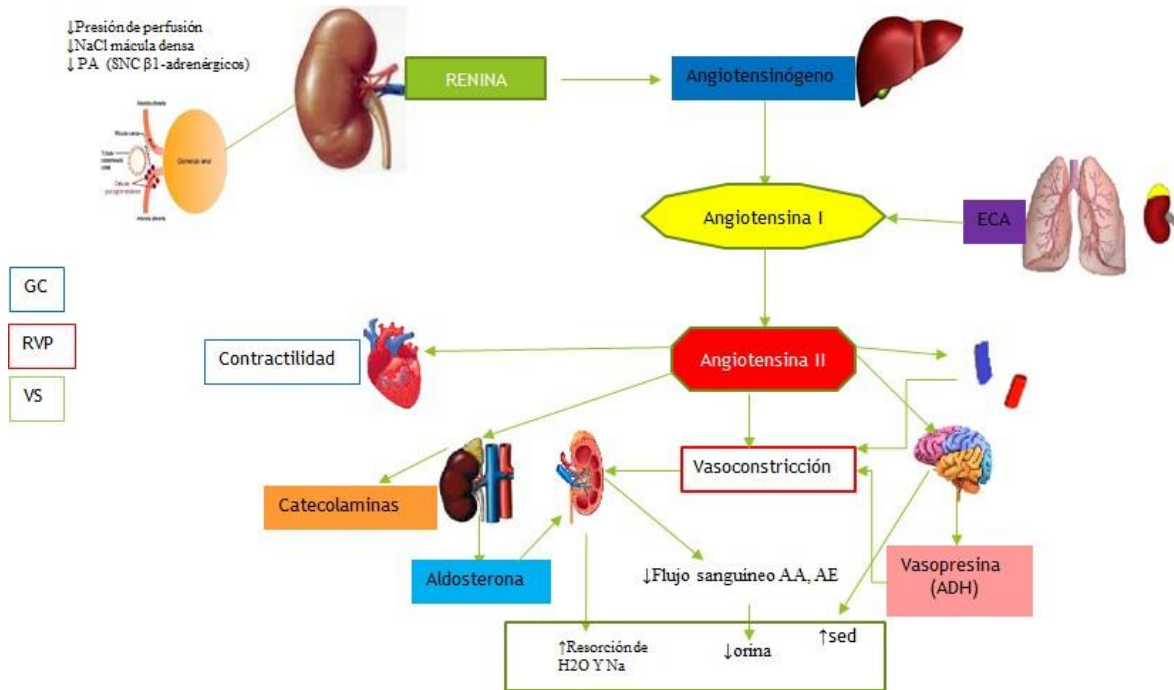


Fig. 4 Esquema del Sistema Renina-Angiotensina (elaboración propia)

La Ang II actúa sobre receptores AT_1 y AT_2 en la membrana celular y produce respuesta inmediata para mantener la homeostasis circulatoria, entre sus efectos están la vasoconstricción, el aumento de la secreción de aldosterona, la liberación de vasopresina, el incremento de la fuerza de contracción cardíaca (esto estimula la hipertrofia), y potencia efectos simpáticos vasoconstrictores e inotrópicos. La mayoría de estos efectos de la Ang II se ejercen a través de receptores AT_1 , ligados a proteína G (GPCRs). Cuando los receptores AT_1 son ocupados, hay respuestas dependientes e independientes, por la activación de la proteína G y ocurren en distintas fases temporales: inmediatas (segundos), tempranas (minutos) y tardías (horas/días) (Basso, 2017; Peral de Bruno, 2017).

Las acciones inmediatas dependen de activar la proteína G donde la subunidad $G\alpha$ se une a GTP y activa a la fosfolipasa C (PLC), que hidroliza el fosfo-éster de fosfatidilinositol disfosfato (PIP_2), y forma inositol trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG), segundos mensajeros. El IP_3 se une a los receptores-canal del retículo sarcoplásmico, libera Ca^{2+} almacenado, y se activan canales de Ca^{2+} operados por

voltaje membranales, que aumentan la concentración de Ca^{2+} intracelular y su unión a calmodulina; mientras que el DAG activa a la proteína kinasa C (PKC), ambos, la Ca^{2+} - calmodulina y la PKC provocan la contracción del MLV; la unión a la proteína G también produce activación de la fosfolipasa A_2 (PLA₂) y de la fosfolipasa D (PLD) (Basso, 2017; Peral de Bruno, 2017; Rinaldi, 2000).

La respuesta temprana se da por activación de PLA₂, que libera ácido araquidónico (AA) de la membrana, sustrato de las ciclooxigenasas (COX), formando metabolitos vasodilatadores como las prostaciclina (PCs), y metabolitos vasoconstrictores como el TXA₂ (Basso, 2017; Peral de Bruno & Jerez, 2017).

La respuesta tardía: La Ang II activa a la NADPH oxidasa membranal y desencadena la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs), como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, mediadores en procesos inflamatorios, en el crecimiento de células del MLV, y en la formación de matriz extracelular, lo que resulta en modificaciones patológicas en las células vasculares. Otra respuesta tardía de la Ang II es la activación de cascadas de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPKs), que aumentan la síntesis de proteínas y modifican el metabolismo, el transporte, la regulación de volumen, la regulación de la expresión génica y el crecimiento (Peral de Bruno & Jerez, 2017).

Los receptores AT₁ ejercen control sobre el efecto de la Ang II; cuando la Ang II está elevada por tiempo prolongado, disminuye la respuesta de los receptores AT₁, denominada taquifilaxia o desensibilización (Peral de Bruno & Jerez, 2017).

La unión de la Ang II a los receptores AT₁, facilitan la liberación de noradrenalina del SNS. Aunque los receptores AT₂ no se conocen tanto como los AT₁, su expresión aumenta en estados patológicos que cursan con inflamación o remodelación tisular y su efecto más aceptado es el vasodilatador compensatorio en la hipertrofia cardíaca, la hipertensión y la aterosclerosis (Peral de Bruno & Jerez, 2017).

La Ang II tiene una vida muy corta (~1 min) y se inactiva por aminopetidasa circulantes, que la convierten en angiotensina III y en angiotensina IV (inactiva) (Basso, 2009; Lahera Juliá, 2009; Garrido Astray, 2009; Rinaldi, 2000).

El SRA se activa cuando hay disminución del volumen sanguíneo, disminución de la concentración de Na⁺, disminución de la perfusión renal y con la estimulación de los receptores simpáticos β_2 -adrenérgicos del aparato yuxtaglomerular. (Cruz Mérida et al., 2004).

La Ang II modifica la excreción renal de Na⁺ al elevar la presión de perfusión glomerular, al aumentar el tono vasoconstrictor de las arteriolas glomerulares, al estimular la síntesis de aldosterona y al aumentar la resorción tubular (Juncos et al., 2017).

Vasopresina

Hormona antidiurética (ADH) sintetizada por neuronas hipotalámicas, se almacena en la neurohipófisis y se libera al torrente sanguíneo cuando aumenta la osmolaridad plasmática, relacionada con la disminución severa del volumen sanguíneo (hipovolemia), sobrecarga de sal, hipoglucemia, dolor, náusea, hipoxia e incremento de concentración de hormonas y neurotransmisores, como acetilcolina, histamina y Ang II. El péptido natriurético auricular, el ácido γ -amino-butírico (GABA) y los opioides, inhiben su liberación (Cruz Mérida et al., 2004; Fellet et al., 2017).

La vasopresina (ADH) actúa en riñón y sistémico, se une a receptores V₁ en membrana del MLV y a receptores V₂ en células del conducto colector renal, también son GPCRs; la liberación de vasopresina está regulada por estímulos osmóticos y no osmóticos, y sus efectos que contribuyen a la homeostasis hídrica son estimular la síntesis de prostaglandinas, inhibir del flujo de agua, incrementar la permeabilidad del agua en los túbulos colectores, y aumentar la capacidad del riñón para concentrar la orina. La vasopresina también ejerce efectos sistémicos: vasoconstrictor potente, vasoconstricción coronaria, neuromodulación del SNC, incremento de factores procoagulantes VII y de Von Willebrand, estimulación del músculo liso uterino e intestinal, agregación plaquetaria e incremento de la

glucogenólisis, y participa también en procesos de aprendizaje y respuesta fisiológica al estrés (Cruz Mérida et al., 2004; Fellet et al., 2017).

Péptidos Natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son importantes para la homeostasis cardiovascular, regulación de la PA y del VEC; los tres péptidos natriuréticos más estudiados son: el péptido natriurético atrial (PNA), el péptido natriurético tipo B (PNB) y el péptido natriurético tipo C (PNC), los cuales son muy similares, pero son sintetizados en zonas distintas (Costa, 2017).

EL PNA es un péptido activo, sintetizado como preprohormona y almacenado en gránulos de la aurícula como proPNA; cuando hay distensión auricular, incremento de concentración de Ang II, vasopresina y endotelinas, así como dietas altas en sal, insuficiencia cardíaca (IC), y falla renal el proPNA es liberado como PNA. Se une a receptores específicos RPN. Su acción en el riñón aumenta la velocidad de filtración glomerular y la presión de filtración, disminuye la reabsorción de Na⁺ y agua con aumento en su excreción (diuresis y natriuresis). Sus efectos cardiovasculares relajan el músculo liso vascular en las arterias aorta, renal e iliaca y reduce el gasto cardíaco (Q). Los efectos endócrinos disminuyen la secreción de renina, bloquean la secreción de aldosterona y disminuyen la secreción de vasopresina (Cruz Mérida et al., 2004; Costa, 2017; Juncos et al., 2017).

EL PNB originado en el miocardio también es sintetizado como preprohormona, su expresión aumenta en la hipertrofia cardíaca por lo que el ventrículo es el sitio de síntesis y liberación, y se incrementan las concentraciones plasmáticas, así, determinar PNB indica estrés cardíaco, enfermedad renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), y enfermedad coronaria; tiene efecto vasodilatador preferente sobre los vasos venosos, en riñón induce natriuresis y diuresis sin modificar el flujo renal ni la tasa de filtración glomerular, salvo cuando sus concentraciones están aumentadas (Costa, 2017; Rinaldi, 2000).

El PNC se expresa en el SNC, endotelio vascular, condrocitos, riñón, corazón y células sanguíneas, es producido por células endoteliales como preprohormona, su

secreción es estimulada por citoquinas como el TNF- α y la IL-1, así como por el aumento del cizallamiento, tiene efecto vasodilatador e inhibidor del crecimiento de las células musculares lisas (Costa, 2017; Rinaldi, 2000).

Sistema Calicreína-cininógeno-cinina

Las calicreínas son dos proenzimas, una tisular y una plasmática, cuyo sustrato son los cininógenos, que se convierten en cininas. Los cininógenos, también son dos, el de bajo peso molecular que es hidrolizado por la calicreína tisular produciendo calidina, y el de alto peso molecular que es sustrato de las dos calicreínas y produce bradicinina y calidina (Rinaldi, 2000).

Las cininas son proteínas importantes en el control de la presión sanguínea, los fenómenos inflamatorios, la coagulación y el dolor. Su acción fisiológica depende de su unión a receptores acoplados a proteína G, los receptores B1 y B2. El receptor B1 está en la membrana del MLV, mientras que el receptor B2 está en la mayoría de los tejidos. En el sistema CV las cininas son vasodilatadoras por la producción de óxido nítrico (NO) y vasodepresoras en estados hipertensivos. En el riñón las cininas incrementan el flujo sanguíneo y el transporte de Cl⁻ en el túbulo colector (Rinaldi, 2000).

Aldosterona

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide sintetizada por la corteza suprarrenal a partir de colesterol; su función es regular el balance de agua y electrolitos, al unirse con su receptor en las células de los túbulos colectores y distales. En la síntesis de aldosterona participan el Cit p450 y la enzima aldosterona sintetasa, y ocurre cuando aumenta la concentración de K⁺ extracelular o la concentración de Ang II, así como cuando las del Na⁺ y la ACTH en plasma son bajas (Cruz Mérida et al., 2004; Gómez, 2017).

Histamina

Es una amina vasoactiva sintetizada por los gránulos de las células cebadas, basófilos, neutrófilos y plaquetas. Interactúa con receptores H₁, H₂, y H₃ y producen vasodilatación y caída de la presión sanguínea. La interacción con los receptores H₁ de las células endoteliales produce intercambio de calcio intracelular, activación

de la PLA₂ y síntesis local de NO. La activación de los receptores H₂ de las células del MLV produce relajación (Cruz Mérida et al., 2004).

Serotonina

La 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina se encuentra en algunas células del intestino, en los gránulos de las plaquetas y en el cerebro, se une a 7 distintos receptores de membrana. La unión con el receptor 5-HT₁ produce vasodilatación por liberación de NO, mientras que su unión con el 5-HT₂ incrementa el Ca²⁺ intracelular y la vasoconstricción (Cruz Mérida et al., 2004).

Óxido Nítrico (NO)

Es un gas producido por el endotelio, con vida media de 3 a 5 segundos, actúa como mensajero intracelular y extracelular con variadas funciones fisiológicas (inhibición de la agregación plaquetaria, relajación del MLV, etc.), en distintos tipos de células. Interactúa muy rápido con otros átomos en proteínas, como N, S, Fe, y después se degrada formando nitratos y nitritos. En el sistema CV sus acciones más importantes son relajar el MLV e hiperpolarizar la membrana del MLV, producida por la apertura de canales de K⁺. La disminución de la producción endotelial de NO o su mayor degradación por incremento del estrés oxidante aumenta la PA por predominar los efectos vasoconstrictores humorales. Al ser un radical libre, su acción puede ser bloqueada por otros radicales libres (Lahera Juliá, 2009; Cruz Mérida et al., 2004; Marañón et al., 2017).

El NO es producido por enzimas oxidorreductasas, conocidas como NOSs. Se conocen tres isoformas de la NOS, la endotelial (eNOS), la neuronal (nNOS), e inducible (iNOS). La nNOS se expresa en el tejido neuronal, en el MLV y en el tejido renal, en gran medida en la mácula densa y en los conductos colectores, y menos en las arteriolas eferentes y en la rama ascendente. La iNOS se expresa en casi todos los tejidos como respuesta a citocinas, endotoxinas y estímulos proinflamatorios, en las células del MLV y en el riñón en las células mesangiales. La eNOS se expresa en el endotelio vascular y en las células epiteliales del conducto colector, y de la rama ascendente del asa de Henle. La expresión de nNOS y eNOS depende de CaM (Fig. 5), la cual se activa en respuesta al aumento intracelular de

Ca²⁺, mientras que la iNOS es Ca²⁺-independiente y se expresa en inflamación (Marañón et al., 2017).

De manera general, la expresión de las NOSs está regulada por diversos factores, como la biodisponibilidad de los cofactores, factores hormonales, estados de fosforilación, etc. La BK, acetilcolina, trombina, adrenalina entre otros, aumentan el Ca²⁺ intracelular y promueven la unión de la CaM y la eNOS. El incremento en el flujo sanguíneo activa la expresión de eNOS en respuesta al estrés de flujo (EF). Los factores humorales como la Ang II, la glucosa, insulina, estrógenos, el peróxido de hidrógeno, entre otros activan la expresión de eNOS, mientras que las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los lipopolisacáridos y otros mediadores disminuyen su expresión (Marañón et al., 2017).

El NO producido en el endotelio difunde hacia la musculatura vascular, ahí se une a su receptor, guanilato ciclasa (GC) soluble (enzima con subunidades α y β). El NO se une a GCs activándola para que catalice la hidrólisis de GTP en GMPc. El GMPc inicia una cascada de proteínas-quinasas que relajarán el músculo liso vascular (por reducción del Ca²⁺ intracelular (Marañón et al., 2017).

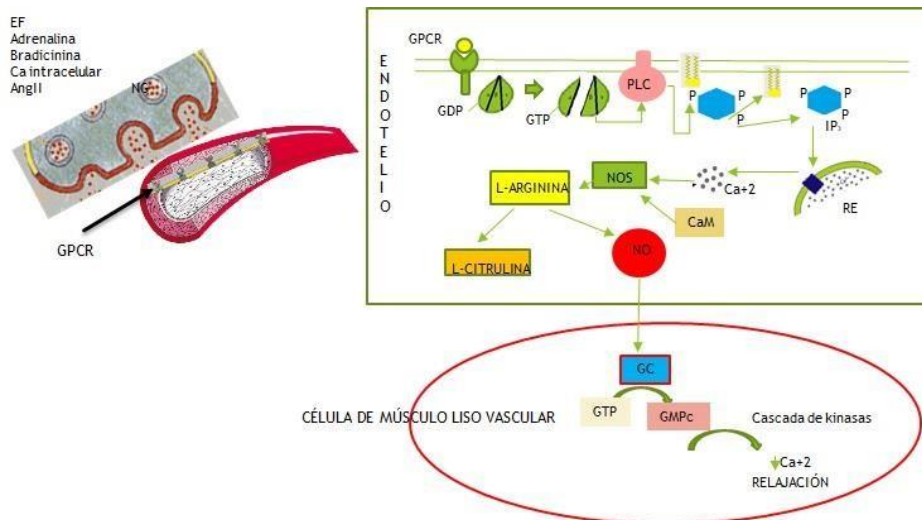


Fig. 5. Esquema Síntesis de Óxido Nítrico (NO) (elaboración propia)

Endotelina (ET)

Es un péptido cuya síntesis es provocada por estímulos físicos, como el deslizamiento de la sangre sobre el endotelio, la hipoxia, la activación de receptores de Ang II, de vasopresina, de BK, de adrenalina, de insulina, de glucocorticoides, de TXA₂, etc., mientras que la inhibición de su síntesis es provocada por el péptido natriurético y el NO. La ET es un potente vasoconstrictor, se conocen tres isoformas: la isoforma ET₁ producida por células del endotelio y liberada hacia las células del MLV y, en menor cantidad, a la luz de los vasos, sus efectos se dan al activar los receptores ET_A y ET_B. Los ET_A localizados en el MLV provocan vasoconstricción fuerte y sostenida, dependiente de Ca²⁺ y que puede ser disminuida de forma transitoria en respuesta a antagonistas fisiológicos (NO o antagonistas de receptores ET_A). La activación de los receptores ET_A también produce crecimiento y proliferación celular, proliferación y motilidad e inflamación de la pared del MLV, lo que contribuye a la HTA. La activación de los receptores ET_B localizados en el MLV ejerce el mismo efecto que los ET_A, mientras que la activación de los ET_B en el endotelio tiene efecto vasodilatador vía liberación de NO y PG_{I2}. Las vías de señalización ET₁ involucran al estrés oxidante, la transactivación del receptor del factor de crecimiento epitelial y las MAPKs. La isoforma ET₂ es producida por riñón e intestino, mientras que la isoforma ET₃ es un neuropéptido (Cruz Mérida et al., 2004; Schiffrin, 2017).

Adrenalina, Noradrenalina y Acetilcolina

El aumento de las concentraciones de adrenalina y noradrenalina producen efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos, mientras que el aumento de la concentración de acetilcolina produce vasodilatación (Lahera Juliá, 2009).

1.2.3 Mecanismos lentos de regulación

Regulan el volumen de sangre circulante que depende del riñón al regular la excreción de agua y de electrolitos. El riñón hace esta función mediante dos mecanismos básicos, la filtración y la reabsorción de líquidos y sustancias disueltas, que están íntimamente ligados al fenómeno de ósmosis y son controlados por el aparato yuxtglomerular de la nefrona. Ante un incremento de la PA, causado por alto volumen circulante, aumenta la excreción de agua y de electrolitos

(diuresis/natriuresis) y con ello la PA regresa a la normalidad. La disminución del volumen circulante disminuye la excreción renal para incrementar el volumen circulante y la PA (Lahera Juliá, 2009; Cruz Mérida et al., 2004).

Cuando se activa el SRA-aldosterona aumenta la concentración de Ang II que tiene efecto vasoconstrictor, y también se incrementa la aldosterona y aumenta la reabsorción tubular y distal de agua y Na⁺ produciendo mayor volumen circulante y por ende aumento de la PA (Lahera Juliá, 2009).

1.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad cardiovascular (ECV) de origen multifactorial; es la ECV con mayor prevalencia, afecta 20-50% de los adultos en países desarrollados, esta prevalencia aumenta con la edad y afecta a más del 50% de la población mayor de 50 años. Se estima que, en los países desarrollados, el 21% de las personas hipertensas tienen su PA controlada; mientras que en los países no desarrollados los pacientes con PA controlada son menos de 10%. En una proyección hacia el 2025 se calculó que la prevalencia de HTA mundial será 26.9% de la población adulta (Mancia Giuseppe et al., 2014; WHO, 2023).

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT), el 18.4% de la población adulta (20 años y más) tiene diagnóstico previo de HTA, porcentaje que aumenta conforme avanza la edad, llegando a ser del 26.27% en adultos mayores de 70 años (ENSANUT, 2018).

En la India, de acuerdo con la OMS, para 2008 ~25.6% de pacientes con HTA tenían su PA bajo control. De acuerdo con un análisis mundial sobre la HTA, se prevé que para 2025, la prevalencia será del 22.9% de la población adulta varonil hindú y de 23.6% en la población adulta femenil hindú (Anchala et al., 2014).

La HTA es el factor de riesgo más importante para las enfermedades cardiovasculares, como enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca (IC),

ictus, enfermedad arterial periférica e insuficiencia renal, mismas que son la primera causa de morbi-mortalidad en el mundo. La morbilidad y la mortalidad de pacientes hipertensos está muy relacionada con otras enfermedades y factores de riesgo coronario, tales como dislipidemias, obesidad, diabetes, y otras, lo que hace indispensable que el tratamiento de la hipertensión tenga un enfoque multifactorial (Mancia Giuseppe et al., 2014; Grosse, 2017).

La HTA afecta a más de 1,000,000,000 de personas y es causa de muerte de más de 10,000,000 de personas al año, ya que sólo 1 de cada 7 hipertensos mantiene controlada su presión arterial de manera satisfactoria (Patel et al., 2016).

1.3.1 Patogenia

El desarrollo de la HTA humana ocurre cuando un individuo con vulnerabilidad genética se expone constantemente a factores predisponentes; los factores sociales o ambientales derivan de la forma de vida, entre ellos la alimentación, la actividad física, etc. También es bien conocido y evidenciado, que estímulos estresantes favorecen, en gran medida, el desarrollo de la enfermedad (Grosse, 2017).

Actualmente la alimentación humana se caracteriza por alto consumo de calorías provistas por exceso de carbohidratos y de ácidos grasos de bajo valor nutricional, así como de Na^+ mientras que el consumo de fibra y de K^+ es reducido. También, el consumo de bebidas con alto contenido calórico y de solutos como cafeína y Na^+ , así como de alcohol, que aumentan la insulina, además del mayor consumo de productos procesados con exceso de Na^+ , más el exceso de golosinas, aunado a la inseguridad en las calles que impide hacer ejercicio al aire libre, favorecen que las personas padezcan de sobrepeso u obesidad (Grosse, 2017). El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para desarrollar TA, se conoce que el aumento de peso se acompaña con HTA, y que la disminución de peso disminuye las cifras de PA en los hipertensos; así, la mayoría de los hipertensos tienen sobrepeso o son obesos, mientras que la mayoría de las personas delgadas son normotensas (Díaz, 2017). La edad es otro factor que modifica la estructura y la función vascular (WHO, 2023).

Los lípidos que se acumulan entre las fibras de elastina de las arterias facilitan la hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas, aumenta la síntesis de colágena, la matriz celular se degrada por mayor actividad de las elastasas que destruyen la elastina. El incremento de colágena y la hidrólisis de elastina reducen la elasticidad arterial. El envejecimiento también provoca cambios en el corazón, se produce HVI, aumenta la colágena y las zonas de fibrosis, hay calcificación en las válvulas y anillos valvulares, se pierden células sinusales, nodales y de fibras del haz de His. Estos cambios aumentan con la HTA (Macías Núñez et al., 2007).

1.3.2 Diagnóstico, Significado y Pronóstico de la HTA

La HTA es el incremento sostenido de la PA, las cifras son límites arbitrarios propuestos en guías de tratamiento, basados en estudios de cohorte a gran escala, donde se observa relación entre el aumento de la PA y el riesgo de padecer ECV, y la muerte como consecuencia. En los estudios de cohorte se ha observado que, a largo plazo, el incremento de 10 mmHg en la PAS o de 5 mmHg en la PAD, aumenta el riesgo de muerte por ACV y por infarto, y que esta asociación es mayor con la edad (Alfie, 2017)

El diagnóstico clínico de la HTA es por medición de la presión arterial y posterior identificación de la severidad (categoría) de la enfermedad de acuerdo con la guía de hipertensión (2017) de la AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology, por sus siglas). La tabla 1 muestra la clasificación 2017 de la PA según AHA/ACC (Whelton et al., 2017; Alcázar et al., 2016).

Se distinguen dos tipos de HTA, la esencial y la secundaria. La HTA esencial es aquella en donde después de un estudio exhaustivo del paciente, no se identifican causas para la HTA. La HTA secundaria es aquella donde la elevada presión arterial tiene una causa conocida, por ejemplo, nefropatía crónica, aumento de algunas hormonas, síndrome de Cushing, etc. (Guadalajara Boo, 2000b).

Tabla 1 Clasificación de la PA (Whelton PK, 2017).

Categoría	Tensión arterial sistólica		Tensión arterial diastólica
Normal	< 120	y	<80
Elevada	120 - 129	y	<80
Hipertensión grado 1 (leve)	130 - 139	o	80 – 89
Hipertensión grado 2 (moderada)	≥140	o	≥90
Crisis Hipertensiva	≥180	y/o	≥120

La HTA esencial no complicada es asintomática, de ahí que se le llame “asesino silencioso”; sin embargo, en algunos casos presenta cefalea persistente, de localización frontal y occipital. Cuando la HTA esencial ha afectado a órganos blanco, comienzan otros síntomas y repercusiones, como la HVI que desencadena insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), y si el paciente desarrolla aterosclerosis coronaria aparece alguna cardiopatía isquémica, que se manifiesta como angina de pecho o infarto agudo de miocardio, también puede haber arritmias, síncope e incluso muerte súbita. Los vasos arteriales pueden afectarse y generar enfermedad vascular periférica, y disfunción endotelial que puede causar disfunción eréctil. El cerebro también es afectado con isquemia, infartos y hemorragias cerebrales (Alcázar et al., 2016).

El aumento de la PAD en adultos menores de 45 años es mejor predictor de eventos coronarios que la PAS; mientras que, en los mayores de 45 años, la PAS es mayor factor de riesgo. En sujetos que padecen enfermedad renal crónica, el aumento de la PAS incrementa el riesgo de enfermedad renal terminal (Alfie, 2017).

Se conoce que el RCV es menor en personas con PA baja que en aquellas con PA alta, y sería de esperar que en personas con HTA y que mantienen baja PA, por uso de antihipertensivos, tuvieran riesgo similar al de personas que no padecen HTA; sin embargo esto no ocurre, aún con tratamiento las personas con HTA tienen mayor RCV que las normotensas, por estudios comparativos entre medicamentos, el menor RCV obedece más a la disminución de la PA que al medicamento utilizado, aunque algunos fármacos pueden reducir más algunos eventos, como con los Bloqueadores de los Canales de Calcio (BCC) en la IC (Carbajal, 2017).

1.3.3 Tratamiento no farmacológico

Después del diagnóstico se debe dar seguimiento al paciente, cuyo objetivo es que el paciente comprenda el significado de la enfermedad y del RCV que tiene, así como ayudarlo a cumplir con las medidas de higiene y dieta, actividad física y los ajustes necesarios en los medicamentos para el control de la PA (Alcázar et al., 2016).

El tratamiento no farmacológico incluye medidas y cambios de hábitos dirigidos a disminuir el consumo de Na^+ , alcohol y grasas de origen animal, así como mantener el peso ideal con aporte adecuado de K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} en la dieta y la actividad física, modificando el estilo de vida en el paciente, a uno saludable. Las recomendaciones para controlar HTA son disminuir y/o mantener el Índice de Masa Corporal (IMC) entre 18.5 y 24.9 Kg/m^2 , mantener dieta rica en frutas y vegetales y baja en grasa, reducir el consumo de sal de mesa a 5-6 g por día, actividad física aeróbica 30 minutos diarios, y limitar el consumo de alcohol y el tabaquismo, así como disminuir el estrés, y tratar la ansiedad y la depresión (Sellen Crombet, 2008; Greca, 2017).

La actividad física tiene efectos positivos en el control de la PA, y resulta muy importante sugerir al paciente, después de evaluar su estado cardiovascular, el tipo de ejercicio a realizar para que mantenga actividad moderada y sostenida (Ré, 2017).

El cambio en el estilo de vida es, sin duda, la mejor forma para disminuir la PA en el paciente hipertenso, y con ello retrasar o disminuir el uso de medicamentos, ya

que, en general se puede reducir de 5 - 10 mmHg al bajar 10 kg peso; con la reducción del consumo de Na⁺ es posible disminuir de 8 - 14 mmHg. La actividad física ayuda a reducir 4 - 9 mmHg; mientras que reducir la ingesta de alcohol de 2 - 4 mmHg, y la combinación de estos cambios potencia los resultados (Ré, 2017).

1.3.4 Tratamiento farmacológico

Actualmente existen distintos fármacos utilizados para tratar la HTA, ya sea en monoterapia o en terapia combinada según cada paciente (Fig. 6). La terapia farmacológica debe ir acompañada de la no farmacológica descrita y debe considerar que hay comorbilidades, como la resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia, diabetes, postmenopausia, osteoporosis, etc. (Sellen Crombet, 2008; Greca, 2017).

La mayoría de los hipertensos son tratados con diuréticos, Bloqueadores de los canales de Calcio (BCC), Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas de los Receptores de Angiotensina-II (ARA-II), Antagonistas adrenérgicos α_1 y/o β Bloqueadores (BB). Cuando el tratamiento con uno de estos

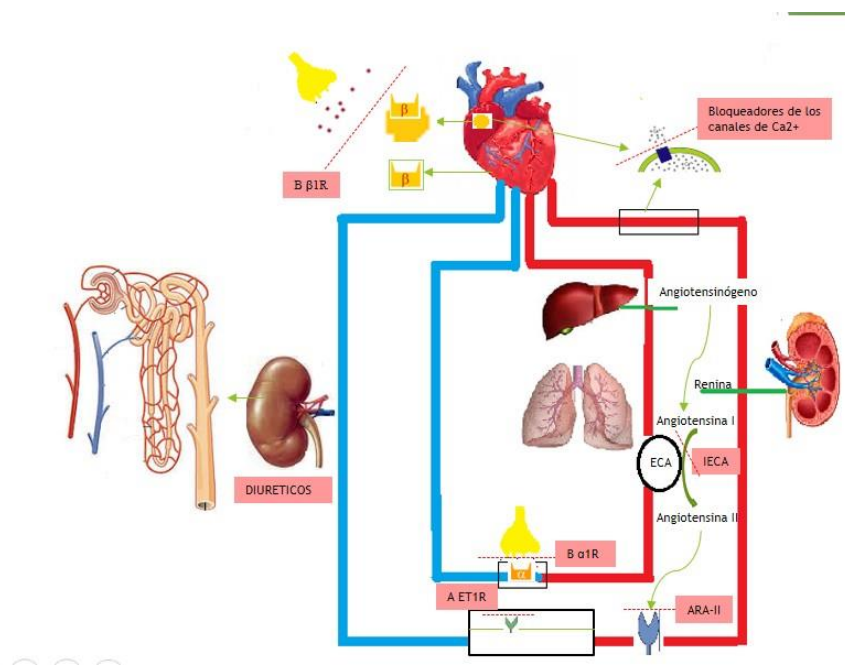


Fig. 6. Esquema de los grupos de antihipertensivos utilizados en el tratamiento de la HTA y sus sitios de acción (elaboración propia)

medicamentos no se controla la PA, es necesaria una de tres alternativas, a) aumentar la dosis del medicamento actual, b) agregar un segundo medicamento de clase distinta, y c) utilizar ambas opciones (Patel et al., 2016). También existen casos donde la HTA no se controla, aún con tratamiento de tres o más fármacos en dosis óptimas, esa HTA es resistente, y se puede prescribir combinaciones hasta de 4 fármacos, cuando un tratamiento de 5 fármacos no es suficiente, la HTA es refractaria (Gorostidi, et al., 2020).

La adherencia al tratamiento por el paciente es muy importante, pues al ser una enfermedad crónica y silenciosa, el paciente, al sentirse bien, olvida tomar su medicamento o definitivamente lo suspende. Otra razón por la que el paciente suspende el tratamiento es por los efectos adversos, por ello, el médico debe insistir en la no suspensión del tratamiento, para el control adecuado de la PA. Es importante conocer cuáles otros medicamentos toma el paciente y si pueden tener algún efecto presor, que contrarreste el efecto de los antihipertensivos, y si no es posible evitarlos, ajustar las dosis y con ello controlar PA (Greca, 2017).

1.3.4.1 Diuréticos

Existen distintos que se diferencian por su estructura química y por el sitio de la nefrona donde actúan (Fig. 7), así como en su mecanismo de acción. También tienen diferencias en su potencia antihipertensiva, la duración de su efecto y sus efectos adversos. Así las tiazidas (TZ) actúan en la porción inicial del túbulo contorneado distal (TCD), los diuréticos de asa (DA actúan sobre el Asa de Henle (AH), los ahorradores de potasio (DAP) actúan en la porción terminal del TCD y el inicio del túbulo colector (TC), los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) actúan en el túbulo contorneado proximal (TCP) y los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) o antialdosterónicos, que actúan al final del TCD y en el TC, y los diuréticos osmóticos actúan en varios segmentos tubulares. De estos diuréticos los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los diuréticos osmóticos no tienen uso en la HTA (Alcázar et al., 2016; Inserra 2017).



Fig. 7. Esquema de los diuréticos y sus sitios de acción (elaboración propia)

Tiazidas (TZ)

Son fármacos derivados de las sulfonamidas, actúan en el segmento distal de la nefrona. Actúan bloqueando el cotransporte de NaCl. A dosis elevadas, su efecto natriurético disminuye el VEC, el retorno venoso, el GC y las resistencias periféricas, siendo este último efecto el que permanece en el tiempo. Los efectos adversos más comunes con su uso son: hiponantremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, alcalosis metabólica, hiperuricemia, intolerancia a la glucosa, incrementos del colesterol y triglicéridos séricos, disfunción eréctil, disminución de la libido. Entre las TZ encontramos a la hidroclorotiazida (HCTZ), la clortalidona (CTDN), e indapamida. Estos fármacos se prescriben en pacientes con función renal normal, y como retienen Ca^{2+} , pueden ser útiles en ciertos casos clínicos y potencian el efecto de los antihipertensivos (Inserra, 2017; Cruz-Aranda, 2018).

Diuréticos de Asa (DA)

Los DA inhiben el cotransporte de Na^+ , K^+ y Cl^- en la zona ascendente del asa de Henle, por lo que son potentes en diuresis y natriuresis, también incrementan las

prostaglandinas y el flujo sanguíneo renal, además del efecto vasodilatador al comenzar la acción diurética. Su acción disminuye con el uso concomitante de inhibidores de prostaglandinas. Estos medicamentos se combinan con otros antihipertensivos. Producen hipopotasemia, hipomagnesemia, hipoglucemia e hiperuricemia, por lo que los pacientes suelen tener calambres, otros efectos son hipocalcemia y alcalosis metabólica. Estos fármacos son indicados en pacientes con insuficiencia renal, cuyo FG es menor de 40 mL/min, y en pacientes con insuficiencia cardíaca que requieren disminución del volumen. Potencian la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, e incrementan la concentración de litio, así como el riesgo de toxicidad por digitálicos. En este grupo están la furosemida y la torasemida (Cruz-Aranda, 2018; Inserra, 2017).

Diuréticos Ahorradores de Potasio (DAP)

Estos fármacos impiden la reabsorción de Na^+ y el intercambio por K^+ , potencian la acción de los DA y contrarrestan la pérdida de K^+ producida por las TZ. Entre sus efectos adversos están la hipercalemia y la acidosis metabólica. En este grupo hay fármacos como la amilorida y el triamtireno (Inserra, 2017; Cruz-Aranda, 2018).

Antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM). Antialdosterónicos

Como se mencionó, la aldosterona es importante en la regulación de la PA al modular el VEC, el gasto cardíaco y el tono vascular. La aldosterona tiene un doble mecanismo de acción: incrementar la reabsorción de Na^+ y eliminar K^+ , y al unirse a receptores mineralocorticoides (RM) en vasos sanguíneos, corazón y cerebro, activa citocinas proinflamatorias y produce disfunción endotelial, fibrosis y mayor daño en órganos blanco. De ahí que el bloqueo de los RM está indicado en pacientes con aldosteronismo primario, HTA refractaria, insuficiencia cardíaca y post infarto de miocardio. En este grupo de fármacos están la espirolactona y la esplerenona (Gómez, 2017).

1.3.4.2 Simpaticolíticos

En pacientes con hipertensión moderada a grave, los tratamientos incluyen fármacos que inhiban la función del SNS, los cuales se clasifican según el sitio del arco reflejo simpático donde actúan, así hay simpaticolíticos de acción central, los bloqueadores ganglionares y los antagonistas adrenérgicos neuronales. Estos fármacos son más efectivos al combinarse con diuréticos (Benowitz, 2013).

Simpaticolíticos de acción central y periférica

Estos fármacos reducen la PA disminuyendo la liberación de NA del SNS que reduce la RVP, producen un leve estímulo β_1 central que reduce el GC y la FC; tienden a producir sedación, depresión mental y alteración del sueño. Se utilizan ampliamente. Entre ellos la metildopa y la clonidina (Benowitz, 2013; Altamirano et al., 2017).

Antagonistas ganglionares

Inhiben la transmisión en los ganglios autónomos neurovegetativos y son tóxicos pues ejercen bloqueo simpático profundo e inhiben la regulación parasimpática. Los antagonistas ganglionares son competitivos en los receptores colinérgicos nicotínicos, en las neuronas postganglionares de los ganglios simpáticos y parasimpáticos y son antagonistas nicotínicos directos. Producen efectos adversos importantes como hipotensión ortostática, disfunción sexual, estreñimiento, retención urinaria, precipitación de glaucoma, visión borrosa, boca seca, etc., por lo que estos fármacos ya no son utilizados (Benowitz, 2013).

Antagonistas adrenérgicos neuronales

Su principal acción es reducir la liberación de NA de las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares, actúan en la sinapsis adrenérgica, en el axoplasma y sobre los receptores α_2 - presinápticos. Entre ellos la guanetidina y la reserpina (Benowitz, 2013; Altamirano et al., 2017).

1.3.4.3 Antagonistas de los Receptores Adrenérgicos

En este grupo de fármacos están los Antagonistas de los Receptores Adrenérgicos- β y los Antagonistas de los Receptores Adrenérgicos α .

Antagonistas de los Receptores β Adrenérgicos o Betabloqueadores (BB)

Los BB son una familia de fármacos con afinidad por los receptores β -adrenérgicos, antagonistas competitivos. Son fármacos con distintas indicaciones clínicas (hipertensión, cardiopatía isquémica, arritmias), por sus distintas características farmacocinéticas, distinta selectividad (β_1 y β_2), distinta actividad simpaticomimética, distinta capacidad de bloqueo de receptores α -adrenérgicos, distinta liposolubilidad y capacidad de inducción de vasodilatación. Los BB tienen efectos adversos comunes, como insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, extremidades frías, broncoespasmo, fatiga, trastornos del sueño, depresión, incremento de los triglicéridos plasmáticos. En este grupo se encuentran propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol, carteol, betaxolol, bisoprolol, pindolol, acebutolol, penbutolol, labetalol, carvedilol, nebivolol, esmolol y timolol (Hoffman, 1996).

Bloqueadores Selectivos de los Receptores α_1 -Adrenérgicos

Grupo de fármacos que disminuyen la PA por bloqueo post sináptico de los receptores α_1 -adrenérgicos en arteriolas y vénulas, con lo que anulan la vasoconstricción producida por la adrenalina. La disminución de la PA es mayor en posición erguida que en decúbito, hay retención de sal, por lo que su uso es combinado con diuréticos. Producen descenso del colesterol plasmático total, del LDL y de los triglicéridos, aumentan el colesterol HDL y no afectan el metabolismo de la glucosa. Producen relajación del músculo liso de la vejiga y de la próstata. La administración nocturna reduce el incremento de la PA matinal. Su uso es aconsejado en pacientes varones con hiperplasia prostática benigna u obstrucción vesical. En este grupo se encuentran la prazosina, terazosina y doxazosina (Benowitz, 2013; Altamirano et al., 2017).

1.3.4.4 Vasodilatadores

Conjunto de fármacos que actúan por relajación de los vasos arteriolares y/o venosos y disminución de la RVP. Pueden tener efecto de pseudotolerancia que se compensa al combinarse con bloqueadores adrenérgicos y diuréticos; incluyen los orales, los parenterales, los Bloqueadores de los Canales de Calcio (BCC) y los nitratos. Son útiles en combinación con otros antihipertensivos (Benowitz, 2013; Bendersky, 2017).

Vasodilatadores orales

En este grupo se encuentran la hidralazina que se considera fármaco de tercera línea y se combina con diuréticos y el minoxidilo cuyo uso es poco frecuente (Benowitz, 2013; Oates, 1996).

Vasodilatadores parenterales

En este grupo se encuentra el nitroprusiato de sodio, el diazóxido y fenoldopam cuyo uso está indicado exclusivamente en emergencias hipertensivas (Benowitz, 2013; Bendersky, 2017).

Bloqueadores de los Canales de Calcio (BCC)

Son fármacos que reducen la PA al disminuir la velocidad de ingreso del ion Ca^{2+} a través de los canales de calcio. Los canales L regulan la entrada del Ca^{2+} a las células del músculo cardiaco y del MLV, los canales T regulan la entrada del Ca^{2+} en el músculo arteriolar, en el nódulo sinusal y células de control hormonal. Los BCC actúan sobre los canales L produciendo vasodilatación arteriolar y coronaria, disminuyen la RVP y con ello desencadenan una descarga simpática mediada por barorreceptores; poseen efectos antianginosos y antiarrítmicos, reducen la masa ventricular izquierda en pacientes con hipertrofia, tienen efectos antiaterogénicos, aumentan el flujo plasmático renal y la natriuresis, reducen la proteinuria. Están indicados en todo tipo de pacientes con HTA, incluidos diabéticos, los que padecen algún tipo de dislipidemia, cardiopatía isquémica, asma, EPOC, enfermedad renal,

etc. En este grupo se encuentran verapamil, nifedipino, amlodipino, felodipino y diltiazem (Benowitz, 2013; Bendersky, 2017; Oates, 1996).

1.3.4.5 *Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)*

Estos fármacos bloquean la acción de la ECA, y reducen la presión sanguínea por disminución de la RVP. La FC y el GC se mantienen constantes. También reducen la cantidad de sal y líquido en el organismo. Su uso es apropiado en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que no causan activación simpática refleja. Disminuyen la proteinuria y estabilizan la función renal, por lo que su uso es apropiado en pacientes con nefropatía crónica y diabetes. Los IECAs han mostrado efecto de regresión de la HVI, mejoran factores hemodinámicos relacionados con el oxígeno miocárdico. En este grupo se encuentran captopril y enalapril (Benowitz, 2013; Pupi, 2017).

1.3.4.6 *Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II)*

Son fármacos que se administran por vía oral, actúan bloqueando el receptor tipo 1 de la Ang II, no tienen efectos sobre el metabolismo de la BK, es decir, son más selectivos en cuanto al efecto de la Ang II pudiéndola inhibir completamente. Los efectos adversos son similares a los IECAs. Actualmente son fármacos de primera línea para tratar la HTA, en monoterapia o en terapia combinada. Tienen un efecto protector del riesgo de ACV, son efectivos en la reducción de HVI, incluso más que los IECAs, su uso está contraindicado en mujeres embarazadas, el uso en pacientes con enfermedad renal crónica debe ser con precaución, puede haber hiperkalemia. Su uso está indicado en pacientes intolerantes a los IECAs. En este grupo está losartán, valsartán, irbesartán y olmesartán (Benowitz, 2013; Altamirano et al., 2017).

1.3.4.7 *Tratamiento combinado e interacciones farmacológicas*

Los fármacos diuréticos y antihipertensivos, cualquiera que sea su tipo, tienen pues una acción particular y un efecto de reducción de las cifras de PA, sin embargo, debido a sus distintos perfiles de respuesta farmacológica, y a las distintas

condiciones clínicas de los pacientes, en 2/3 partes de los pacientes es necesario combinar al menos dos de estos fármacos para alcanzar el objetivo terapéutico, para ello, es importante tomar en cuenta distintos aspectos entre los que encontramos la indicación del fármaco con respecto al riesgo CV del paciente, la presencia de alguna lesión clínica o subclínica y el posible beneficio del fármaco sobre ella, los tratamientos concomitantes que el paciente tiene y que puedan potenciar o inhibir sus efectos, la duración de la acción, los efectos secundarios y la posibilidad de eliminarlos o incrementarlos con el uso combinado, la edad del paciente, etc. (Rodríguez, 2017).

Así pues, tomando en cuenta las consideraciones anteriores, la recomendación de terapias combinadas debe tomar en cuenta que los fármacos que se combinen actúen por distintos mecanismos y que sus efectos adversos no sean acumulativos. En México, la GPC para el Diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial en el primer nivel de atención, considera las combinaciones de fármacos como tratamiento de segunda línea y maneja un cuadro de combinaciones y su recomendación (Tabla 3) (Rodríguez, 2017; IMSS, 2014).

Tabla 2. Combinaciones de segunda línea para los regímenes de tratamiento de inicio y mantenimiento (IMSS, 2014)

Inicio/Mantenimiento	Diuréticos tiazidas	Ca-antagonista	IECA	ARA II
Diuréticos tiazidas		CA	CA	CA
Ca-antagonista	CA		CA	CA
IECA	CA	CA		CNR
ARA II	CA	CA	CNR	
beta-bloqueadores	CU	CU	CU	CU

Nota: Verde (CA): combinación aceptable; Amarillo: (CU): combinación útil, con limitaciones; Rojo (CNR): combinación no recomendable.

1.4 MODELOS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Para estudiar la HTA se han empleado distintos animales con formas inducidas o genéticas de hipertensión experimental, estos modelos comparten diferentes aspectos de la enfermedad en humanos y han permitido estudiar esos aspectos, desde su etiología, fisiopatología, complicaciones y tratamiento. Hoy en día los modelos más utilizados son en ratas, aunque también en ratones y conejos.

1.4.1 Modelo con ratas espontáneamente hipertensas (SHR)

Es una cepa de ratas genéticamente hipertensas que Okamoto y Aoki obtuvieron en la Universidad de Kyoto en Japón, en 1963, ellos criaron una cepa endogámica al cruzar ratas Wistar-Kyoto (WKY) con PA elevada, y generaron las ratas espontáneamente hipertensas (SHR), cuyo control son ratas WKY normotensas. Las ratas SHR al nacer y por 4-6 semanas no son hipertensos, pero con el tiempo su PA se eleva, llegando a tener valores de 200 a 210 mmHg en la adultez. Se cree que el mecanismo por el que las ratas SHR desarrollan la HTA está relacionado con el SRA, aunque es probable que también esté relacionado con el sistema simpático y el NO (Balaszczuk, 2017; Kurtz, 1987).

En estas ratas se han observado cambios en la estructura de la pared de las arterias, similares a la hipertrofia de la capa media en las arterias humanas en respuesta a la HTA. Se ha demostrado que hay disfunción endotelial asociada al aumento en la producción de anión superóxido, el cual puede inducir la expresión de iNOS causando excesiva producción de NO con efecto potencialmente tóxico. En este modelo, la infusión de enzima superóxido dismutasa, disminuye la concentración de anión superóxido al mismo tiempo que se reduce la PA (Paredes Carreras, 2015).

1.4.2 Ratones genéticamente modificados (*knock-out*)

Son ratones genéticamente modificados con HTA o hipotensión en los cuales se evalúa la sobreexpresión o ausencia de un gen (Balaszczuk, 2017).

1.4.3 Modelo DOCA-SAL

En este modelo se utiliza un mineralocorticoide, el acetato de desoxicorticosterona (DOCA), que simula hiperaldosteronismo. Se hace nefrectomía unilateral, posteriormente se administra DOCA y sal en exceso. Este modelo relaciona la activación del SNS, la vasopresina, desregulación de los receptores de Ang II, endotelina y estrés oxidativo (Balaszczuk, 2017).

1.4.4 Modelo Nefrectomía Subtotal

En este modelo la HTA ocurre por incremento en el VEC, y afectación en la excreción de Na⁺, este modelo es por cirugía de nefrectomía subtotal (5/6) (Balaszczuk, 2017).

1.4.5 Modelo con ratas DAHL

Este modelo incluye dos cepas de ratas, unas que se hacen hipertensas con dieta alta en Na⁺ llamadas Dahl-S y otras que al ingerir sal no se vuelven hipertensas, llamadas Dahl-R (Balaszczuk, 2017).

1.4.6 Modelo hipertensión renovascular

Existen distintos modelos basados en la obstrucción de la arteria renal (2K-1C, 2K-2C, 1K-1C), donde los riñones (K) son nativos y se coloca un clip (o dos clips) de constricción (C), en este modelo se produce HTA con incremento de renina y la posterior generación de Ang II (Balaszczuk, 2017).

1.4.7 Modelo hipertensión inducida por L-NAME

L-NAME (L-NG-Nitroarginina metil éster) es inhibidor no selectivo de las NOS, cuyo efecto es disminución del NO por las células del endotelio y el aumento de la PA, del peso del corazón y alteraciones en la función renal, entre ellas vasoconstricción, disminución de la tasa de filtración glomerular, así como de la respuesta del riñón a los cambios de presión y perfusión, y por tanto de la excreción renal de Na⁺ y agua, aumento de la proteinuria. El modelo de administración crónica de L-NAME se ha asociado al incremento de endotelina en orina, se relaciona al SRA, así como

alteraciones en la función del endotelio y del músculo liso vascular (Paredes Carreras, 2015).

2. ANTECEDENTES

2.1 CÚRCUMA

La cúrcuma (*Curcuma longa* L) es una planta monocotiledónea del orden Zingiberales, de la familia Zingiberaceae. Es una planta herbácea perenne cuyas raíces son tubérculos de color marrón por fuera y naranja por dentro (fig. 9). Se reproduce por esquejes a partir del rizoma. La raíz de la planta tiene usos gastronómicos, medicinales, alimentarios y cosméticos. La cúrcuma es una planta tropical que crece en zonas cálidas y de alta humedad y pluviosidad. Se le encuentra principalmente en el sudeste asiático (Saiz, 2014).



Fig. 8. Planta de *Curcuma longa*. Izquierda rizoma Derecha flor, tallo y hojas

La cúrcuma se utiliza como colorante (E100) y saborizante en la industria alimentaria (Saiz, 2014).

En 2009, el Comité de Productos Medicinales Herbales (HMPC por sus siglas en inglés) adoptó a la cúrcuma como producto medicinal y es utilizada en la medicina tradicional (china, hindú y ayurvédica). Se sabe que la actividad biológica de la cúrcuma se debe a su contenido de curcuminoides, principalmente la curcumina

(compuesto polifenólico de metabolismo secundario). Se utiliza el rizoma en polvo, o triturado, en infusión, tinturas, extractos, etc. (Saiz, 2014).

Se han comprobado científicamente diversos efectos de la curcumina, entre ellos antiinflamatorio (artritis), prevención de aterosclerosis, hepatoprotector, prevención de cáncer, efecto antioxidante, reducción del estrés y mejoría de los estados depresivos, ansiedad e irritabilidad, protector gástrico, antiespasmódico, antibiótico, antifúngico, etc. (Saiz, 2014; Ammon & Wahl, 1991). La cúrcuma se utiliza por tradición en el tratamiento de la hipertensión arterial, Alzheimer, epilepsia, fibrosis quística, lepra, etc. (Clapé Laffita, 2011).

2.1.1 Curcumina

2.1.1.1 Estructura y propiedades químicas

La curcumina, es un polifenol cuya estructura química es (C₂₁H₂₀O₆, diferuloilmetano o 1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6 heptadieno-3-5-diona) (Fig. 9). Es un polvo amarillo ligeramente fluorescente, de olor fresco que recuerda la naranja dulce y el jengibre, y de sabor amargo. Posee una masa molar de 368.4 gr/mol, y una densidad de 1.28 g/cm³. Tiene punto de fusión 183 °C. Es insoluble en agua y soluble en dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, álcalis, cetona, ácido acético y cloroformo. Cristaliza formando finas agujas de color amarillo (en medio ácido) y rojo (en medio neutro-básico) (Araujo, 2001; Díaz Ortega, 2014; García Ariza et al., 2017; González-Albadalejo et al., 2015; Jurenka 2009; Tokusoglu et al., 2015; Gupta, 2013).

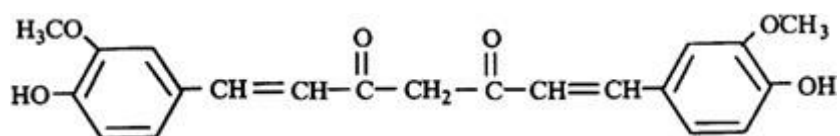


Fig. 9. Estructura química de la curcumina (Waghmare, Patingrao, & Kadu, 2015)

La curcumina se clasifica en el grupo de los diarilheptanoides, su esqueleto hidroxicarbonado es dicetónico, de estructura simétrica, que no tiene centros estereogénicos, formado por dos anillos fenólicos conectados entre sí por un puente dicetónico α , β -insaturado de 7 carbonos con el grupo hidroxilo en *para*. En la estructura se identifican dos residuos de ácido ferúlico unidos por un puente metilénico, razón por la que a la curcumina se le conoce también como diferuloilmetano (Fig.9) (González-Albadalejo et al., 2015; Díaz Ortega, 2014)

2.1.1.2 Biodisponibilidad

Existen estudios de biodisponibilidad de la curcumina, y se ha encontrado que su biodisponibilidad es baja pues es metabolizada rápidamente, pero es posible mejorarla si se conjuga con otros compuestos como fosfolípidos y alcaloides, como la piperina que se encuentra en la pimienta (Saiz, 2014; Jurenka, 2009; Hlavačková et al., 2010).

Las dosis comúnmente utilizadas en humanos vía oral son de 300 a 600 mg/día de extracto estandarizado al 95% de curcuminoides (Saiz, 2014).

2.1.1.3 Propiedades farmacológicas

Se han comprobado científicamente diversos efectos de la curcumina, entre ellos antiinflamatorio (artritis), prevención de aterosclerosis, hepatoprotector, prevención de cáncer, efecto antioxidante, reducción del estrés y mejoría de los estados depresivos, ansiedad e irritabilidad, protector gástrico, antiespasmódico, antibiótico, antifúngico, etc. (Saiz, 2014; Ammon, 1991).

En estudios preclínicos del efecto de la curcumina sobre el sistema CV se ha encontrado mejoría en la función ventricular izquierda en conejos, inhibición del desarrollo de aterosclerosis en ratones, efecto cardioprotector de lesiones isquémicas en ratas con lesiones miocárdicas inducidas por reperfusión, así como efecto relajante en los anillos arteriales coronarios porcinos, dependiente de la concentración y relacionada con el endotelio, el óxido nítrico y los β -adrenorreceptores (Pei-Han, 2007).

Se ha descrito que los curcuminoides (demetoxicurcumina y curcumina) disminuyen la expresión de la Ciclooxygenasa 2 (COX2), del receptor AT₁ e inhiben a la fosfodiesterasa 5 (Kruangtipa et al., 2014; Li, 2016; Yao et al., 2016).

2.2 PIMIENTA NEGRA

La pimienta negra (*Piper nigrum*) es una de las especies más importantes en India, crece de forma silvestre en zonas de bosque tropical, de hojas perennes en el oeste de India. Es una planta dicotiledónea del orden Piperales y familia Piperaceae. De ella se utiliza el fruto, baya monosperma que cambia de color con la maduración, comienza verde, luego amarillenta, y ya madura es roja. Al secar la baya madura se torna negra (Toruño, 1998).

La pimienta negra se utiliza como condimento; en India, también es parte de los productos naturales de la medicina tradicional (ayurveda). El fruto de la pimienta contiene sustancias responsables del sabor picante, la más abundante es la piperina, una amida de la piperidina. Existen numerosos trabajos que estudiaron los efectos farmacológicos de la piperina y han demostrado su actividad antimetastásica, antitumoral, antidepresiva, antiinflamatoria, entre otras, además de que inhibe enzimas hepáticas que regulan el metabolismo de otros fármacos, por lo que puede incrementar su biodisponibilidad (Carretero Accame, 2009). Se ha demostrado que la piperina disminuye la peroxidación lipídica e influye positivamente en el estado antioxidante (Suresh & Srinivasan, 2010)

La piperina es un inhibidor no específico de las isoformas del citocromo P₄₅₀ con lo que disminuye el metabolismo de hidroxilación aromática y glucuronidación de algunos fármacos. También se ha observado que la pimienta produce absorción más rápida de los fármacos en el tracto gastrointestinal; ambas acciones mejoran la biodisponibilidad de otros fármacos (Carretero Accame, 2009).

En un estudio de Suresh & Srinivasan se examinó la distribución en tejidos y la eliminación de la curcumina, administrada concomitantemente con piperina por vía

oral *versus* la administrada sin piperina, el estudio fue en ratas albinas macho Wistar y encontraron que la curcumina + la piperina tuvo mayor absorción y permaneció más tiempo en los tejidos corporales que cuando se administró sola (Suresh, 2010).

Shoba et al. estudiaron el efecto de combinar curcumina y piperina sobre la biodisponibilidad de curcumina en ratas y en humanos, encontraron que la administración concomitante de curcumina y piperina aumentó significativamente la concentración sérica de curcumina, mientras que disminuyó su eliminación, aumentando la biodisponibilidad en ratas en 154% y en humanos 2000% (Shoba et al., 1998)

2.3 COCOA

El árbol del cacao (*Theobroma cacao*) alcanza hasta 20 metros de altura y produce entre 20 y 50 frutos. Los frutos se colectan y la pulpa del fruto se fermenta durante 2 a 8 días, luego se desecan y se procede al tostado y triturado para extraer la manteca de cacao, de la cual se obtienen pasta de cacao, cacao en polvo (cocoa) y chocolate. La teobromina es un alcaloide y es la principal molécula con efecto farmacológico del cacao. Tiene efectos diuréticos, es relajante muscular, estimulante cardiaco y vasodilatador, y se le atribuye el efecto adictivo del chocolate por favorecer el incremento de dopamina. La cantidad de teobromina presente en los productos del cacao depende de las condiciones de fermentación del fruto. (Baelo, 2002)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de cualquier fármaco implica siempre la posibilidad de efectos adversos; sin embargo, el uso de productos naturales, particularmente de la cúrcuma que es ampliamente empleada en la dieta en países asiáticos, supone la ausencia de efectos adversos, o pocos comparando con otros fármacos, por lo que, encontrar un tratamiento para la hipertensión con pocos o nulos efectos adversos, podría ser una alternativa para tratar a los pacientes que cursan con hipertensión e incluso, si el efecto resultara menor al de los tratamientos actuales, podría ser una alternativa para utilizarse en la prevención de la hipertensión en sujetos con valores de presión arterial elevada (en donde la recomendación de tratamiento es exclusivamente cambio de estilo de vida), disminuyendo así la prevalencia de la enfermedad. Dada su seguridad también podría emplearse en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo.

4. JUSTIFICACIÓN

La búsqueda de fuentes terapéuticas en los productos naturales es siempre una alternativa; al no existir estudios clínicos ni preclínicos específicos del efecto antihipertensivo de la mezcla de extractos de cúrcuma+pimienta, justifica el desarrollo de este proyecto.

5. HIPÓTESIS

El extracto estandarizado de cúrcuma mezclado con el de pimienta tiene efecto antihipertensivo agudo y crónico en ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

Determinar la eficacia antihipertensiva de un extracto de cúrcuma/pimienta en ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

6.2 ESPECÍFICOS

- Evaluar el efecto antihipertensivo agudo de un extracto de cúrcuma/pimienta sobre la presión arterial en ratas SHR.
- Evaluar el efecto antihipertensivo crónico de un extracto de cúrcuma/pimienta sobre la presión arterial en ratas SHR.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Pre-clínico en animales.

7.2 TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizó para el estudio agudo una muestra de 6 ratas y para el crónico una muestra de 30 ratas (SHR y WKY como controles)

7.3 RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

7.3.1 Recursos humanos

Se tuvo el apoyo y participación de personal del laboratorio 7, UBIMED, FES Iztacala, UNAM.

7.3.2 Recursos materiales

Los extractos estandarizados de cúrcuma y de pimienta se compraron a un proveedor (AMPHER), ambos materiales con informe de pureza del 95%.

Las ratas fueron adquiridas en el Bioterio del Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Los reactivos y equipos que se utilizaron para la investigación fueron provistos por el laboratorio 7, UBIMED, FES Iztacala, UNAM.

7.3.3 Recursos financieros

Financiamiento por PAPIIT, DGAPA, UNAM: IN210222, IN223519, IN227116 y IN221123 del laboratorio 7, UBIMED, FES Iztacala.

8. METODOLOGÍA

8.1 ANIMALES

Se usaron ratas SHR y sus controles WKY. Todos los procedimientos experimentales y el cuidado de los animales fueron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para el uso y cuidado de animales de experimentación (SAGARPA, NOM-062-ZOO-1999), y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (Protocolo # 1368, FESI, UNAM).

8.2 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO AGUDO

Se formaron 2 grupos de 3 ratas cada uno (20 a 39 semanas de edad), 1 de SHR y 1 de WKY, se midió la presión arterial sistólica y diastólica en la cola utilizando un sistema no invasivo de pletismografía (Castro-Moreno et al., 2012; Hernández-Abreu et al, 2013), antes de la administración oral de las dosis de prueba (mezcla de 200 mg de cúrcuma / 2 mg de pimienta) y posterior a la administración.

Se hicieron dos series de mediciones para cada rata. En cada serie, las mediciones fueron en los tiempos 0, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150 y 180 minutos.

Para la administración oral del fármaco se preparó una suspensión de la mezcla cúrcuma/pimienta en un vehículo óleo-acuoso de concentración 200mg/2 mg, respectivamente, en 1 mL de suspensión. Durante el tiempo de las pruebas, los animales se mantuvieron con dieta estándar y agua *ad libitum*.

8.3 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO CRÓNICO

Se formaron 8 grupos de 3 ratas cada uno, 4 grupos de ratas SHR y 4 grupos de ratas WKY distribuidos conforme a la Tabla 3.

Tabla 3. Grupos de estudio del efecto antihipertensivo crónico.

GRUPO	RATA	EDAD	ALIMENTO	CLAVE GRUPO
1	SHR	4 SEM	ALIMENTO ESTÁNDAR	PSTP
2	SHR	4 SEM	ALIMENTO + COCOA	PCOP
3	SHR	4 SEM	ALIMENTO+COCOA+CURCUMA/PIMIENTA	PCUP
4	WKY	4 SEM	ALIMENTO ESTÁNDAR	CSTP
5	WKY	4 SEM	ALIMENTO + COCOA	CCOP
6	WKY	4 SEM	ALIMENTO+COCOA+CURCUMA/PIMIENTA	CCUP
7	SHR	20 SEM	ALIMENTO+COCOA+CURCUMA/PIMIENTA	PCUH
8	WKY	20 SEM	ALIMENTO+COCOA+CURCUMA/PIMIENTA	CCUH

Tabla 4. Línea de tiempo efecto crónico.

SEMANA	ACTIVIDAD
0	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL MEDICIÓN DE GLUCOSA, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS
1	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL MEDICIÓN METABÓLICA (Consumo de alimento, agua, medición de orina)
2	MEDICION DE PRESIÓN ARTERIAL
3	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL
4	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL
5	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL MEDICIÓN METABÓLICA (Consumo de alimento, agua, medición de orina)
6	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL MEDICIÓN DE GLUCOSA, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS
7	MEDICION DE PRESIÓN ARTERIAL
8	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL
9	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL MEDICIÓN METABÓLICA (Consumo de alimento, agua, medición de orina)
10	MEDICION DE PRESIÓN ARTERIAL
11	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL
12	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL MEDICIÓN DE GLUCOSA, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS
13	MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL EUTANASIA OBTENCIÓN DE MUESTRA DE SANGRE (vol. grande) OBTENCIÓN DE ORGANOS (corazón, hígado y riñón)

8.4 EFECTO SOBRE GLUCOSA, Y LÍPIDOS

Durante el estudio crónico se hicieron 3 mediciones de glucosa en tiras con el glucómetro Accu-Check, Roche y triglicéridos en tiras con el equipo Accutrend Plus,

Roche. Ambos equipos miden las concentraciones de los analitos mediante una reacción enzimática que produce color, seguida de fotometría de reflectancia (ROCHE Diagnostics, 2007).

8.5 EUTANASIA DE LAS RATAS Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS POSTERIORES

Las ratas se anestesian con pentobarbital (50 mg/kg), posteriormente con jeringa se extrae sangre arterial, y se procede a extraer órganos: riñón derecho, bazo, corazón, hígado y pulmón derecho.

Las muestras de sangre se mantienen a temperatura ambiente hasta su coagulación y por un máximo de 2 hrs, posteriormente se centrifugan y se separa el suero, el cual se congela (-4°C) hasta su uso posterior.

Los órganos se colocan en solución de formol al 10% durante 72 h y en refrigeración (4°C). Posteriormente se retira el formol y se colocan en etanol al 96% hasta su uso posterior.

8.6 VARIABLES DE ESTUDIO

En la Tabla 6 se definen y describen las variables de este estudio.

Tabla 5. Variables de estudio.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
PAS	Presión arterial sistólica	Presión máxima que se alcanza en la sístole. Medida en mm de Hg. Su disminución posterior al tratamiento implica un efecto antihipertensivo	Cuantitativa, discreta
PAD	Presión arterial diastólica	Mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre durante la diástole. Medida en mm de Hg. Su disminución posterior al tratamiento implica un efecto antihipertensivo	Cuantitativa, discreta
T	Tensión	La disminución de la tensión (medida en g) en los anillos de arteria es una medida del efecto antihipertensivo	Cuantitativa, discreta

8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó el programa PRISMA versión 5.0 y se usaron pruebas de análisis de varianza (ANOVA) y *t* de Wilcoxon. Además, se utilizó Excel para el cálculo de la línea de regresión lineal y el coeficiente de correlación.

Se calculó el número de muestra con $\alpha = 0.05$ y error $\beta = 20\%$ con la fórmula:

$$n = \frac{2[(a+b)^2\delta^2}{\mu_1 - \mu_2} . \text{ También se calculó el poder estadístico para } n = 3 \text{ con } \alpha = 0.05$$

(García-García, 2013).

Las hipótesis para el análisis estadístico son:

H_0 : No existe diferencia entre grupos tratados y no tratados con la mezcla cúrcuma/pimienta, no hay efecto antihipertensivo.

H_1 : Existe diferencia entre grupos tratados y no tratados con la mezcla cúrcuma/pimienta, existe el efecto antihipertensivo.

9. RESULTADOS

9.1 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO AGUDO

Se obtuvieron los datos de PAS, PAD, PAM para ambos grupos de prueba y se graficaron, se observa diferencia aparente en el patrón de la PAS en ambos grupos de prueba, en las tres variables. Posteriormente se calculó el % de cambio de las variables por grupo y se graficaron. Se calculó la recta de regresión lineal y se observó diferencia entre las rectas de ambos grupos. Posteriormente se analizó el % de cambio de los datos con la prueba de Wilcoxon para datos pareados.

Para el análisis de la efectividad se calculó el promedio de las 2 mediciones T0 y T180 de cada rata en cada grupo para las tres variables, posteriormente se compararon ambos valores (T0 y T180) en cada grupo con la prueba de Wilcoxon para datos pareados. También se calculó el número de muestra y del poder estadístico.

9.1.1 Presión arterial sistólica (PAS)

Los hallazgos mostraron reducción en la PAS en ambos grupos, evidente desde los 45 minutos post administración de la suspensión con el extracto de cúrcuma/pimienta (fig. 10 y fig. 11).

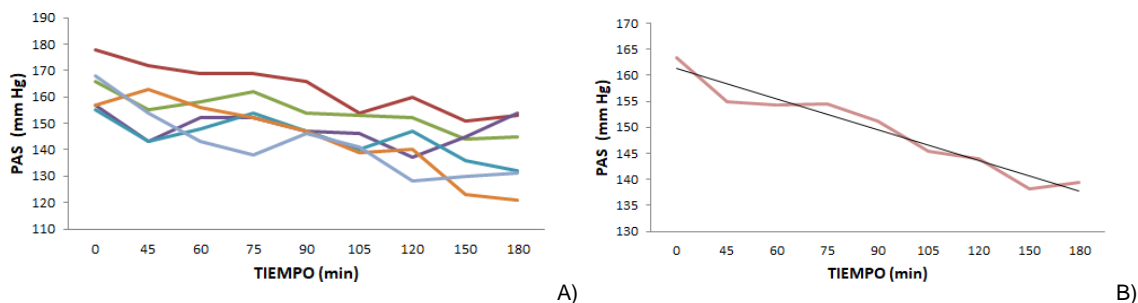


Fig. 10. PAS Efecto agudo ratas SHR.

A) Medidas individuales de PAS. B) Promedio de las PAS y recta de regresión lineal ($y = -2.9472x + 164.24$ $R^2 = 0.9383$)

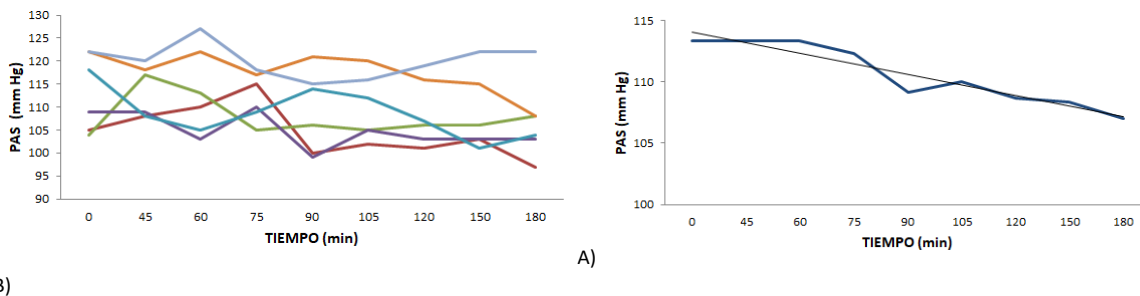


Fig. 11. PAS Efecto agudo ratas WKY

A) Medidas individuales de PAS. B) Promedio de las PAS y recta de regresión lineal $y = -0.8667x + 114.94$ $R^2 = 0.9074$

El efecto antihipertensivo es observado en ambos grupos, pero hubo diferencia significativa entre ambos al comparar el % de cambio en una prueba *t* para datos pareados (Wilcoxon) $p = 0.008$ (ver Tabla 6 y figuras 12 y 13).

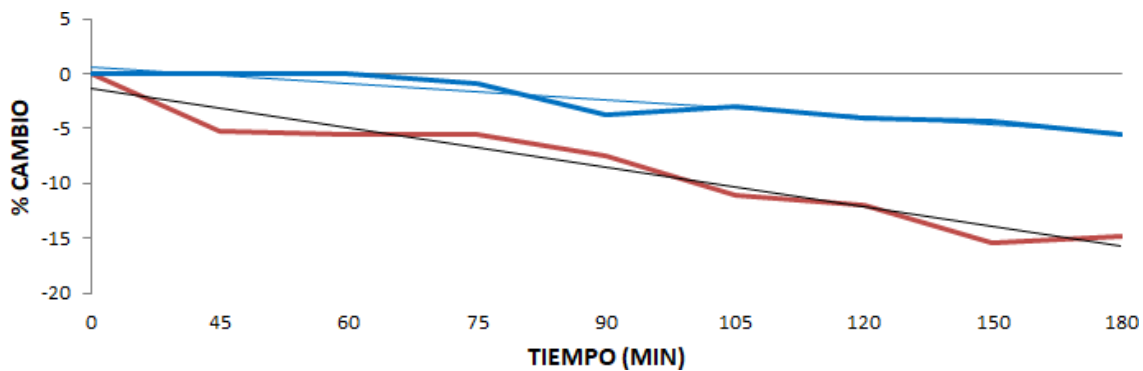


Fig. 12. Comparativo del % de cambio PAS y recta de regresión lineal. Azul WKY, Rojo SHR

Tabla 6. Datos descriptivos del % de cambio de PAS.

Grupo	Media % cambio PAS	D std	E std
SHR	-8.9	4.89	1.63
WKY	-2.4	2.24	0.75

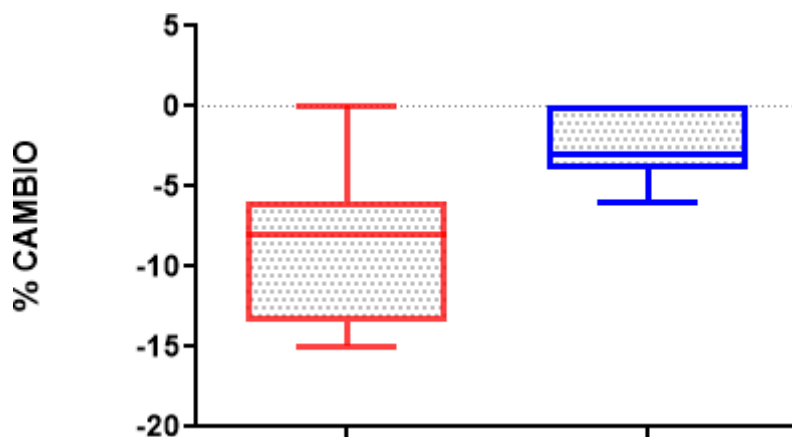


Fig. 13. Gráfica de cajas y bigotes % cambio PAS, Wilcoxon
 *p = 0.008 SHR rojo IC₉₅(-12.640, -5.134), WKY azul IC₉₅(-4.168, -0.721).

La comparación de promedios (T0 y T180) para el efecto antihipertensivo del tratamiento, reveló que el efecto es estadísticamente significativo para SHR, *p = 0.005 y no significativo para WKY, p = 0.087. En la figura 8 se grafican los resultados de la prueba Wilcoxon T0 y T180 y en la tabla 7 se describen los valores promedio de T0 y T180.

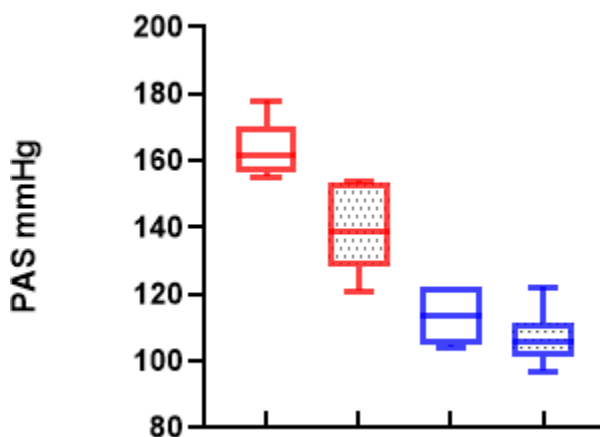


Fig. 14. Gráfica de cajas y bigotes PAS T0 y T180 prueba Wilcoxon.
 SHR T0 (rojo) vs. T180 (rojo punteado) *p = 0.005 WKY T0 (azul) vs. T180 (azul punteado) p=0.087

Tabla 7. Valores de T0 y T180 de PAS.

Grupo	T0	T180
SHR	163.5	139.3
WKY	113.3	107.0

9.1.2 Presión arterial diastólica (PAD)

La PAD se redujo en ambos grupos, evidente en las ratas SHR desde los 45 minutos post-administración de la suspensión; mientras que en las WKY se observa incremento y a partir del minuto 75 comienza a disminuir, en el minuto 150 se vuelve a aumentar, la regresión lineal mostró tendencia a disminuir (figs. 15 y 16).

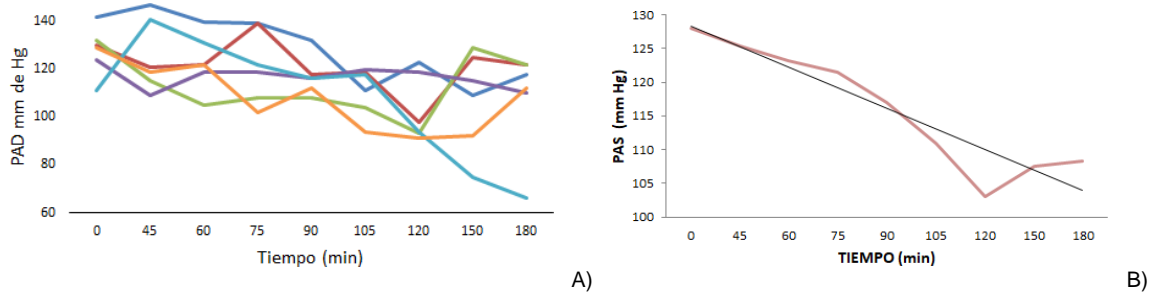


Fig. 15. PAD Efecto agudo ratas SHR.

A) Medidas individuales de PAD. B) Promedio de las PAD y recta de regresión lineal ($y = -3.05x + 131.34$ $R^2 = 0.8739$).

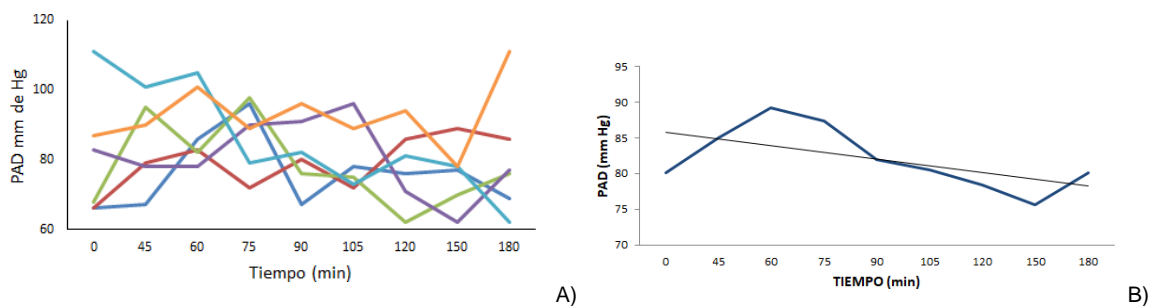


Fig. 16. PAD Efecto agudo ratas WKY

A) Medidas individuales de PAD. B) Promedio de las PAD y recta de regresión lineal ($y = -0.9417x + 86.745$ $R^2 = 0.3516$).

La disminución que se observa en ambos grupos tuvo diferencia significativa al comparar el % de cambio en una prueba t para datos pareados (Wilcoxon) $p = 0.008$ (Tabla 8 y figuras 17 y 18).

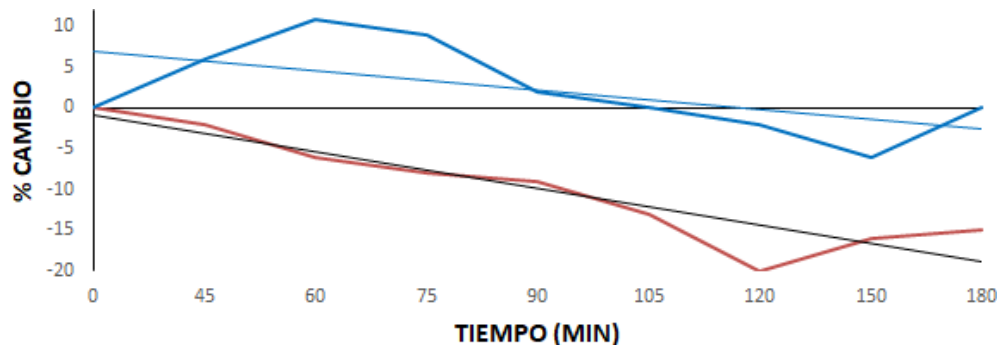


Fig. 17. Comparativo del % de cambio PAD y recta de regresión lineal. Azul WKY, Rojo SHR.

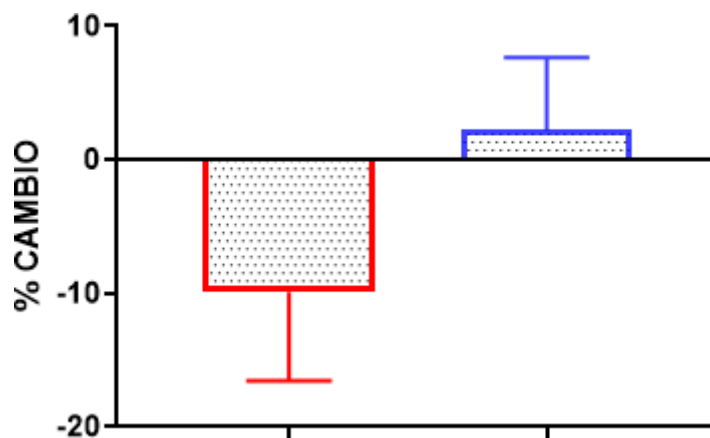


Fig. 18. Gráfica de cajas y bigotes % cambio PAD, Wilcoxon
* $p = 0.008$ SHR rojo $IC_{95}(-15.010, -4.769)$, WKY azul $IC_{95}(-1.966, 6.411)$.

Tabla 8. Datos descriptivos del % de cambio de PAD.

Grupo	Media % cambio PAD	D std	E std
SHR	-9.9	6.7	2.2
WKY	2.2	5.5	1.8

La comparación de promedios (T0 y T180) para el efecto antihipertensivo del tratamiento, reveló que el efecto es estadísticamente significativo para SHR, *p = 0.017 y no significativo para WKY, p > 0.999. En la figura 19 se grafican los resultados de la prueba Wilcoxon T0 y T180. y en la tabla 9 se describen los valores promedio de T0 y T180

Tabla 9. Valores de T0 y T180 de PAD.

Grupo	T0	T180
SHR	128.0	108.3
WKY	80.17	80.17

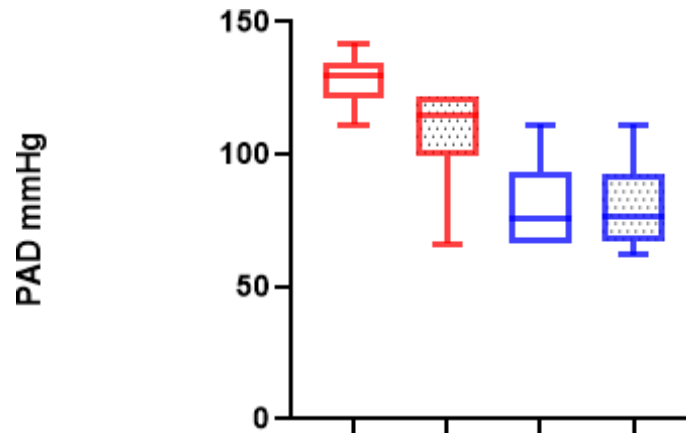


Fig. 19. Gráfica de cajas y bigotes PAD T0 y T180 prueba Wilcoxon.
SHR T0 (rojo) vs. T180 (rojo punteado) *p = 0.0017 WKY T0 (azul) vs. T180(azul punteado) p > 0.999

9.1.3 Presión arterial media (PAM)

La PAM mostró reducción en ambos grupos, evidente en las ratas SHR desde los 45 minutos post-administración de la suspensión; mientras que en las WKY se aumentó y desde el minuto 75 comienza a disminuir, y en el minuto 150 vuelve a incrementar, la regresión lineal mostró tendencia a disminuir (figs. 20 Y 21).

La disminución que se observa en ambos grupos tuvo diferencia significativa al comparar el % de cambio en una prueba *t* para datos pareados (Wilcoxon) $p = 0.008$ (Tabla 10 y figuras 22 y 23).

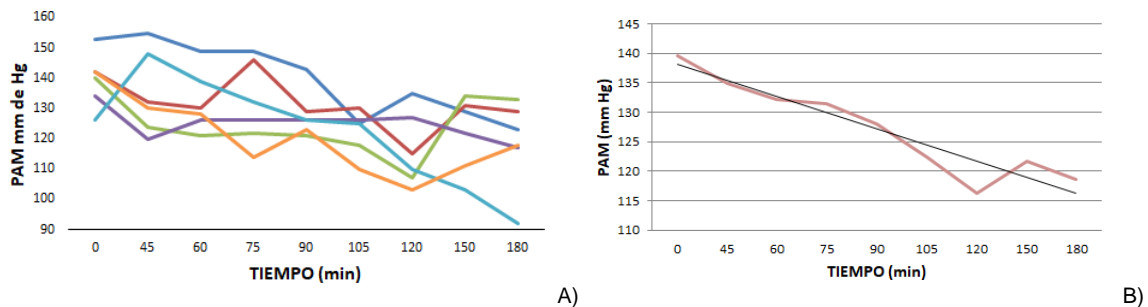


Fig. 20. PAM Efecto agudo ratas SHR.

A) Medidas individuales de PAM. B) Promedio de las PAM y recta de regresión lineal ($y = -2.7333x + 140.87$ $R^2 = 0.8926$).

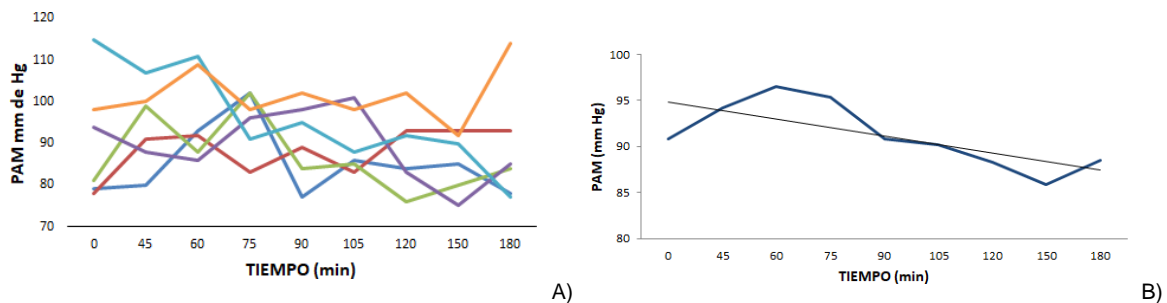


Fig. 21. PAM Efecto agudo ratas WKY

A) Medidas individuales de PAM. B) Promedio de las PAM y recta de regresión lineal ($y = -0.9306x + 95.819$ $R^2 = 0.5216$).

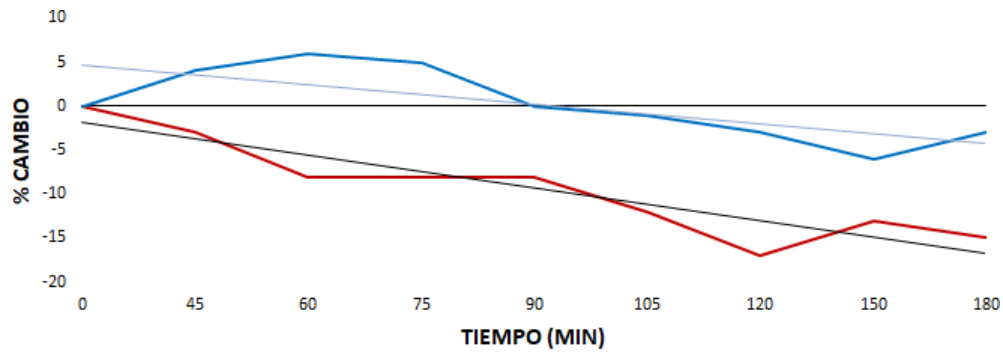


Fig. 22. Comparativo del % de cambio PAM y recta de regresión lineal. Azul WKY, Rojo SHR.

Tabla 10. Datos descriptivos del % de cambio de PAM.

Grupo	Media % cambio PAM	D std	E std
SHR	-9.3	5.52	1.84
WKY	0.2	4.05	1.35

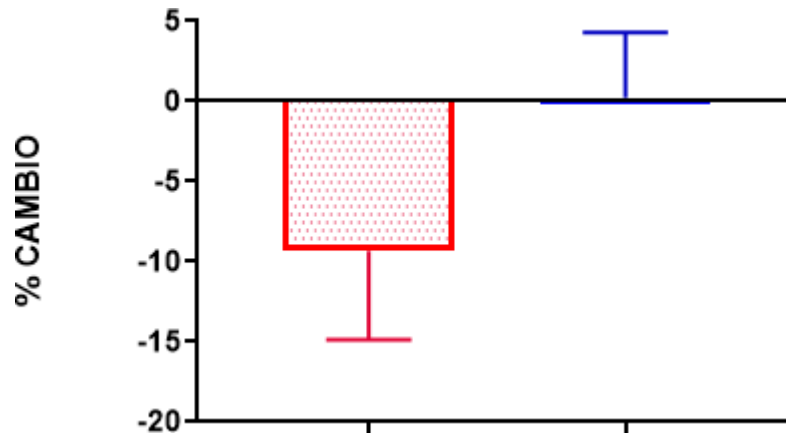


Fig. 23. Gráfica de cajas y bigotes % cambio PAM, Wilcoxon
 $*p = 0.008$ SHR rojo IC₉₅(-13.58, -5.088), WKY azul IC₉₅(-2.895, 3.339).

La comparación de promedios (T0 y T180) para el efecto antihipertensivo del tratamiento, reveló que el efecto es estadísticamente significativo para SHR, $*p =$

0.004 y no significativo para WKY, $p = 0.786$. En la figura 23 se grafican los resultados de la prueba Wilcoxon T0 y T180 y en la tabla 11 se describen los valores promedios de T0 y T180.

Tabla 11. Valores de T0 y T180 de PAM.

Grupo	T0	T180
SHR	139.5	118.7
WKY	90.8	88.5

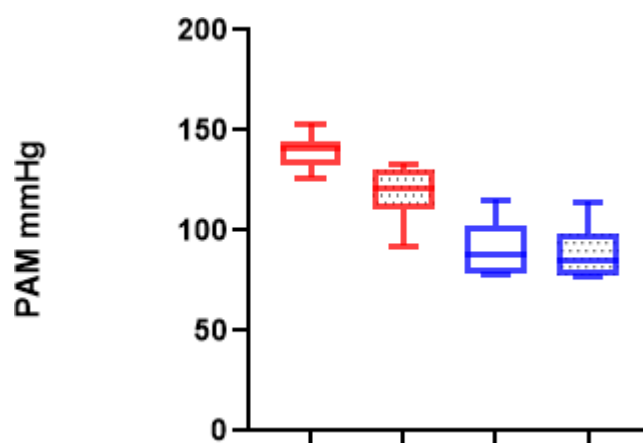


Fig. 24. Gráfica de cajas y bigotes PAM T0 y T180 prueba Wilcoxon.
SHR T0 (rojo) vs. T180 (rojo punteado) * $p = 0.004$ WKY T0 (azul) vs. T180 (azul punteado) $p = 0.786$

9.1.4 Cálculo del número de muestra

En la Tabla 12 se describen los resultados del cálculo de número de muestra con $\alpha = 0.05$ y error $\beta = 20\%$ y el cálculo del error β para $n = 3$ y $\alpha = 0.05$, para cada una de las mediciones del % de cambio.

Tabla 12. Cálculo el número de muestra, poder estadístico y error β .

Variable	μ_1	μ_2	δ	n	β (n=3)	Poder (1- β)
PAS	-8.9	-2.4	4.9	6	0.41	59%
PAD	-9.9	2.2	6.7	6	0.41	59%
PAM	-9.3	0.2	5.5	5	0.35	65%

9.2 EFECTO ANTIHIPERTENSIVO CRÓNICO

Se colectaron los datos de PAS, PAD, PAM para cada uno de los grupos de prueba, se obtuvieron los promedios por grupo para cada semana de tratamiento y se graficaron, se calculó el área bajo la curva y se hicieron pruebas estadísticas ANOVA de 2 vías y Wilcoxon para datos pareados.

9.2.1 Presión arterial sistólica (PAS) en ratas jóvenes

Las ratas SHR de los grupos 1, 2 y 3 que recibieron alimento estándar, alimento con cocoa y alimento con cocoa más extracto cúrcuma-pimienta, respectivamente, fueron medidas durante 13 semanas a partir de las 5 semanas de edad, cuando sus valores de PA todavía eran normales. Se observó diferencia en el patrón de la PAS en los 3 grupos, el patrón del grupo 1 fue el esperado, la PAS aumentó de manera súbita en la 6^{ta} semana de edad (1^a de tratamiento); mientras que el grupo 2 el incremento fue menos pronunciado desde la 2da semana de tratamiento, alcanzando valores de PAS similares a los del grupo 1 en la semana 10. El grupo 3 tuvo incremento en la PAS desde la 1^a semana de tratamiento, con valores similares a los del grupo 2 en la segunda semana, el aumento fue menos pronunciado con relación al tiempo y los valores de PAS permanecieron por debajo de los valores de PAS de los grupos 1 y 2 (fig. 25, Tabla 13). Las pruebas de Wilcoxon muestran diferencia significativa entre los grupos 1 y 3 (*p < 0.001) y entre los grupos 2 y 3 (*p < 0.001) pero no entre los grupos 1 y 2 (*p = 0.513) (fig. 26). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos muestra diferencia significativa (*p < 0.001).

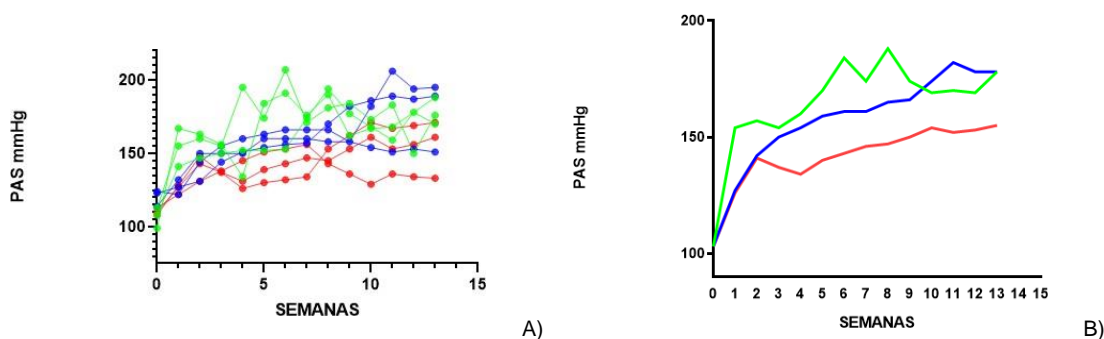


Fig. 25. Gráfico de PAS ratas SHR.

A) Medidas individuales de PAS. B) Promedio de las PAS verde control, azul + cocoa, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 13. Datos descriptivos de PAS Ratas SHR.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
1	164.6	169.5	20.52	5.49	2172	152.7 – 176.4
2	157.1	161.0	21.62	5.78	2073	144.7 – 169.6
3	141.5	141.5	13.89	3.71	1836	133.5 – 149.5

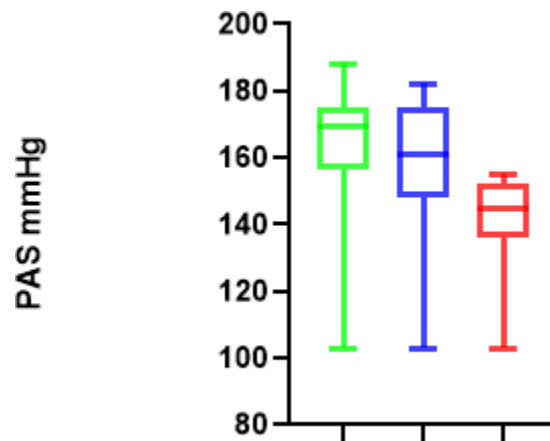


Fig. 26. Gráfica de cajas y bigotes de PAS ratas SHR. Wilcoxon.

1 (verde) vs. 3 (rojo) * $p < 0.001$, 2 (azul) vs. 3 (rojo) * $p = 0.001$, 1 (verde) vs. 2 (azul) $p = 0.093$

Las ratas WKY de los grupos 4,5 y 6 que recibieron alimento estándar, alimento con cocoa y alimento con cocoa más extracto cúrcuma-pimienta, respectivamente, fueron medidas durante 13 semanas a partir de las 5 semanas de edad, no hubo diferencias en el patrón de la PAS (fig. 27, Tabla 14). Las pruebas de Wilcoxon muestran diferencia significativa entre los grupos 5 y 6 (* $p = 0.029$) pero no entre los grupos 4 y 6 ($p = 0.260$), ni entre los grupos 4 y 5 ($p = 0.385$) (fig. 28). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos no muestra diferencia significativa ($p = 0.527$).

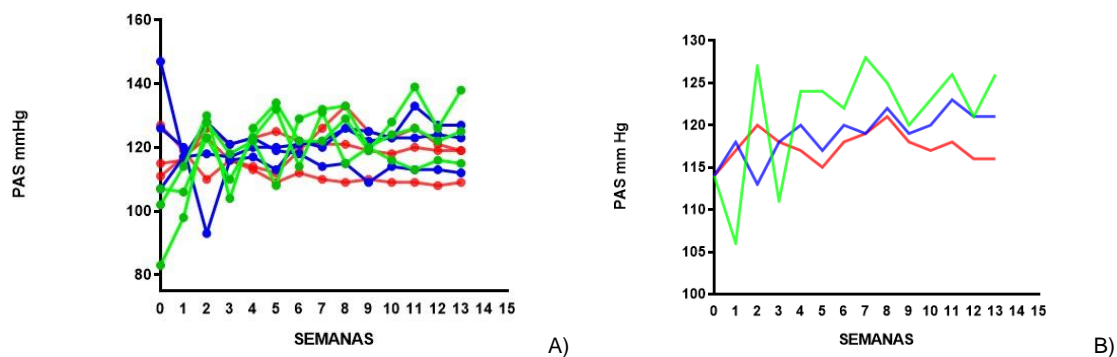


Fig. 27. Gráfico de PAS ratas WKY.

A) Medidas individuales de PAS. B) Promedio de las PAS verde control, azul + cocoa, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 14. Datos descriptivos de PAS Ratas WKY.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
4	120.0	123.5	9.04	2.42	1577	114.8 – 125.2
5	119.8	120.0	3.02	0.81	1548	118.0 – 121.5
6	117.7	118.0	1.59	0.42	1529	116.8 – 118.6

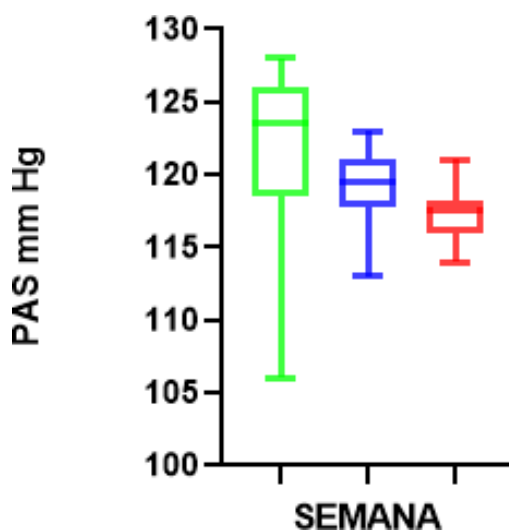


Fig. 28. Gráfica de cajas y bigotes de PAS ratas WKY. Wilcoxon.

4 (verde) vs. 6 (rojo) $p = 0.385$, 5 (azul) vs. 6 (rojo) $*p = 0.029$, 4 (verde) vs. 5 (azul) $p = 0.260$

9.2.2 Presión arterial sistólica (PAS) en ratas adultas

Las ratas SHR y WKY de los grupos 1 y 4, respectivamente, se continuaron midiendo para posteriormente comparar con los grupos 7 (SHR) y 8 (WKY), las cuales comenzaron a medirse a partir de las 20 semanas de edad.

En la Tabla 15 se muestran los datos de la PAS de los grupos 1 y 7, graficados (fig. 29) y analizados con prueba de Wilcoxon y tuvieron diferencia estadística (* $p = 0.004$) (fig. 30) El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos muestra diferencia significativa * $p < 0.001$.

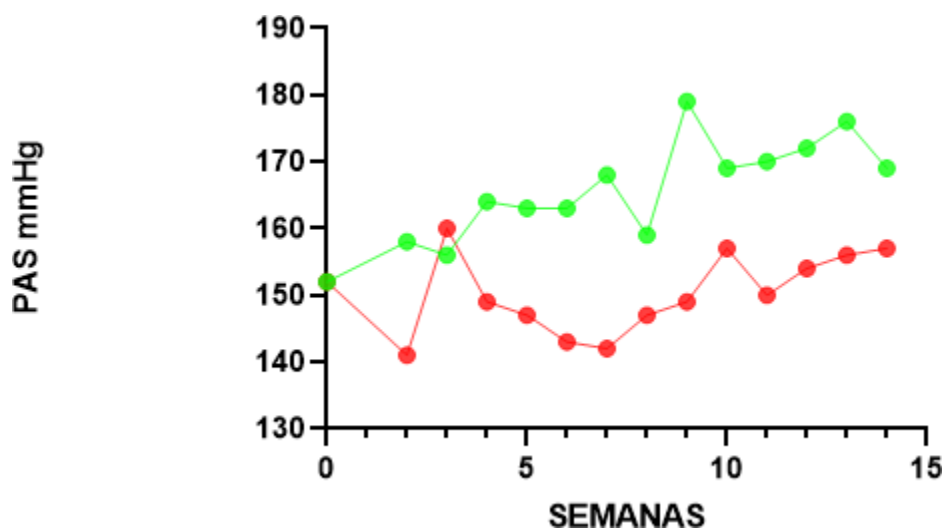


Fig. 29. Gráfico de PAS promedio en ratas adultas SHR.
verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 15. Datos descriptivos de PAS Ratas adultas SHR.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
1	164.9	166.0	9.16	2.45	2302	159.6 – 147.1
7	150.9	149.5	6.64	1.77	2121	147.1 – 154.8

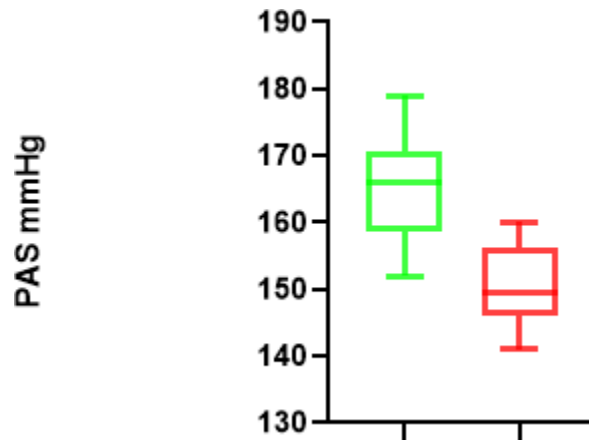


Fig. 30. Gráfica de cajas y bigotes de PAS ratas adultas SHR. Wilcoxon.
Control vs cúrcuma/pimienta *p = 0.004 verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

En la Tabla 16 se muestran los datos de la PAS de los grupos 4 y 8, graficados (fig. 31) y analizados con prueba de Wilcoxon sin encontrar diferencia estadística ($p = 0.0673$) (fig. 31). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los grupos no muestra diferencia significativa $p = 0.070$

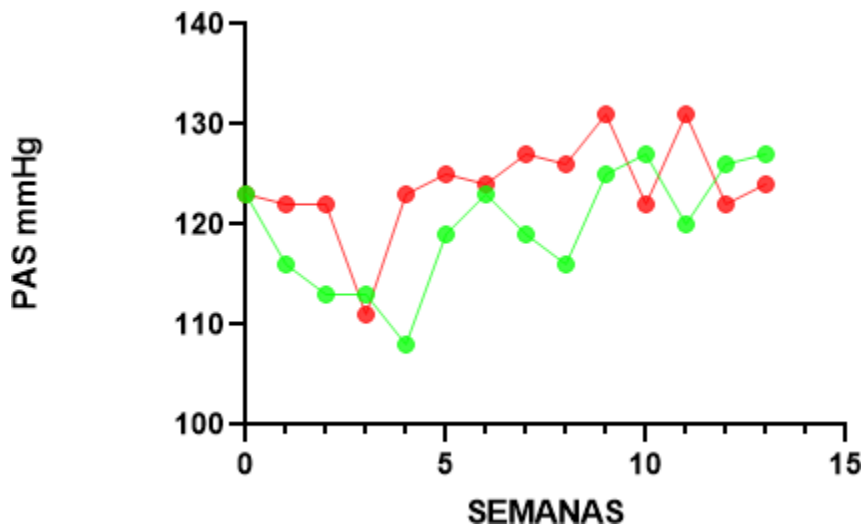


Fig. 31. Gráfico de PAS promedio en ratas adultas WKY.
verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 16. Datos descriptivos de PAS Ratas adultas WKY

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
4	119.9	119.5	6.08	1.62	1552	116.3 – 123.4
8	123.5	123.5	4.96	1.33	1608	120.6 – 126.4

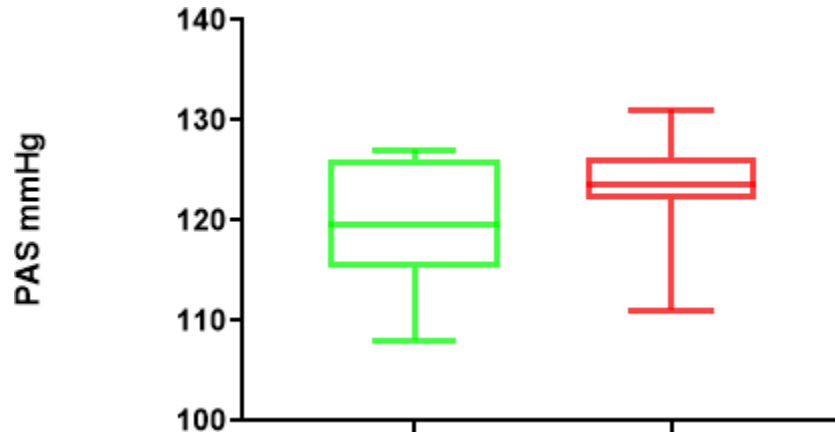


Fig. 32. Gráfica de cajas y bigotes de PAS ratas adultas WKY. Wilcoxon. Control vs cúrcuma/pimienta $p = 0.070$ verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

9.2.3 Presión arterial diastólica (PAD) en ratas jóvenes

En las ratas SHR de los grupos 1, 2 y 3 se observó diferencia en el patrón de la PAD en los 3 grupos; el patrón del grupo 1 fue el esperado, la PAD aumentó de manera súbita en la 6^{ta} semana de edad (1^a de tratamiento); mientras que en el grupo 2 el aumento fue menos pronunciado desde la 2^a semana de tratamiento alcanzando valores de PAD similares a los del grupo 1 en la semana 10. El grupo 3 incrementó la PAD a partir de la 2^a semana de tratamiento, con valores similares a los del grupo 2 en la cuarta semana, el incremento fue menos pronunciado conforme avanzó el tiempo y los valores de PAD permanecieron por debajo de los valores de PAD de los grupos 1 y 2 (fig. 33, Tabla 17). Las pruebas de Wilcoxon muestran diferencia significativa entre los grupos 1 y 3 ($*p < 0.001$) y entre los grupos 2 y 3 ($p < 0.001$), pero no entre los grupos 1 y 2 ($p = 0.398$) (fig. 34). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos muestra diferencia significativa ($*p < 0.001$).

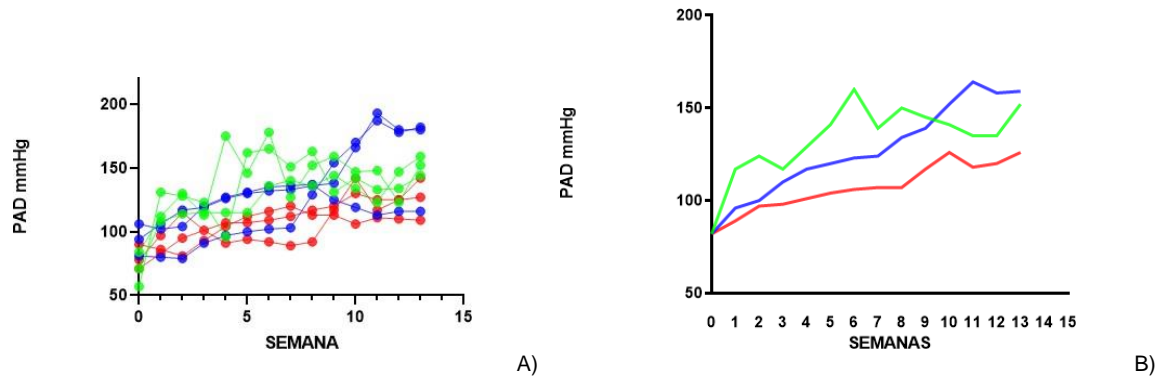


Fig. 33. Gráfico de PAD ratas SHR

A) Medidas individuales de PAD B) Promedio de las PAD verde control, azul + cocoa, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 17. Datos descriptivos de PAD Ratas SHR.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
1	132.6	137.0	21.74	5.5	1767	120.0 - 145.1
2	127.9	123.5	23.86	7.2	1624	114.1 - 141.6
3	106.9	106.5	13.56	4.2	1384	99.0 – 114.7

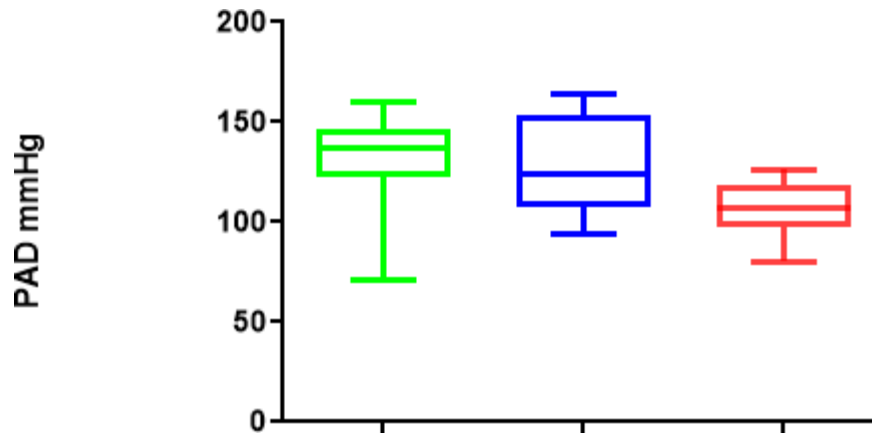


Fig. 34. Gráfica de cajas y bigotes de PAD ratas SHR. Wilcoxon.

1 (verde) vs. 3 (rojo) *p < 0.001, 2 (azul) vs. 3 (rojo) *p < 0.001, 1 (verde) vs. 2 (azul) p = 0.398

Las ratas WKY de los grupos 4,5 y 6 que recibieron alimento estándar, alimento con cocoa y alimento con cocoa más extracto cúrcuma-pimienta, respectivamente, fueron medidas durante 13 semanas a partir de las 5 semanas de edad, se observaron diferencias en el patrón de la PAD, en los grupos 5 y 6 con disminución de la PAD en las primeras 2 semanas de tratamiento, posteriormente, la PAD aumentó paulatinamente hasta valores similares a los del grupo 4 (control) (fig. 35, Tabla 18). Las pruebas de Wilcoxon muestran diferencia significativa entre los grupos 4 y 5 (*p < 0.001), grupos 4 y 6 (*p = 0.004), y grupos 5 y 6 (*p < 0.001) (fig. 36). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos muestra diferencia significativa (*p < 0.001).

Tabla 18. Datos descriptivos de PAD Ratas WKY.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
4	90.4	93.5	10.23	2.74	1267	84.5 – 96.3
5	81.9	82.0	4.89	1.31	1224	79.1 – 84.8
6	75.14	77.5	6.30	1.68	1157	71.5 – 78.8

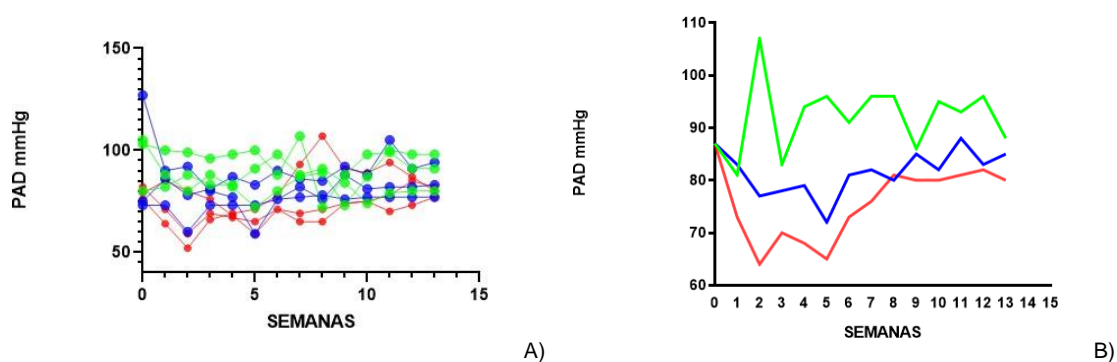


Fig. 35. Gráfico de PAD ratas WKY

A) Medidas individuales de PAD B) Promedio de las PAD verde control, azul + cocoa, rojo +cúrcuma/pimienta

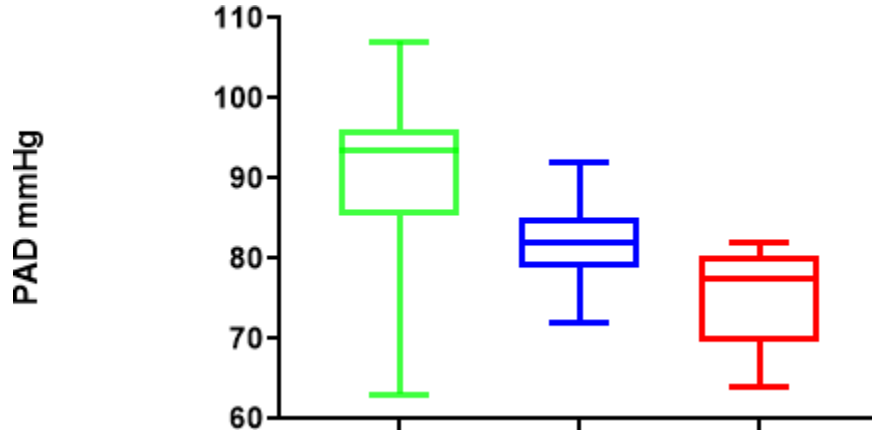


Fig. 36. Gráfica de cajas y bigotes de PAD ratas WKY. Wilcoxon.
 4 (verde) vs. 6 (rojo) * $p < 0.001$, 5 (azul) vs. 6 (rojo) * $p < 0.001$, 4 (verde) vs. 5 (azul) $p = 0.398$

9.2.4 Presión arterial diastólica (PAD) en ratas adultas

En la Tabla 19 se muestran los datos de la PAD de los grupos 1 y 7, graficados (fig. 35) y analizados con prueba de Wilcoxon y mostraron diferencia estadística ($p < 0.001$) (fig. 37). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos muestra diferencia significativa * $p < 0.001$.

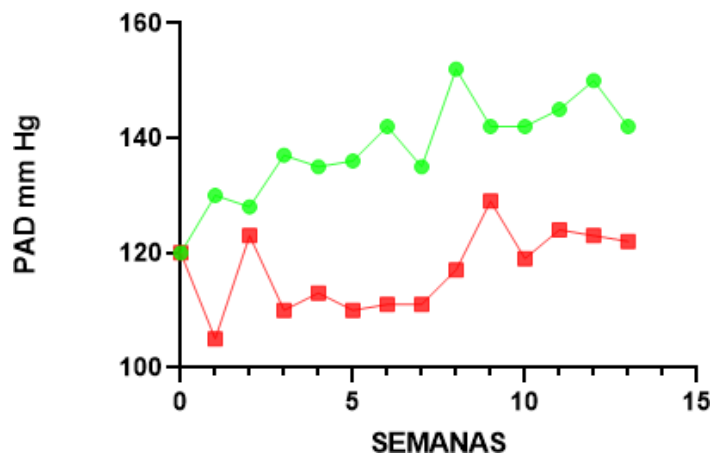


Fig. 37. Gráfico de PAD promedio en ratas adultas SHR.
 verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 19. Datos descriptivos de PAD Ratas adultas SHR.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
1	137.6	139.5	10.46	2.80	1800	131.5 - 143.6
7	117.6	118.0	7.66	2.05	1521	113.1 - 122.0

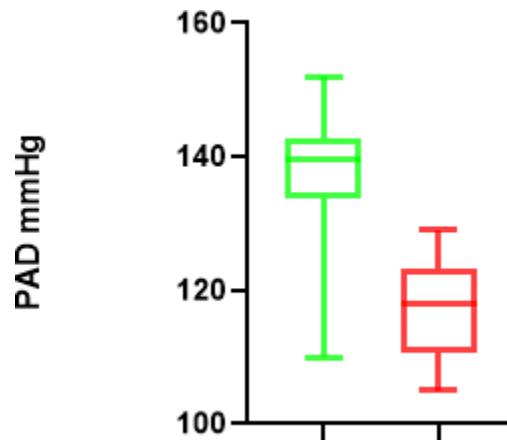


Fig. 38. Gráfica de cajas y bigotes de PAD ratas adultas SHR. Wilcoxon.
Control vs cúrcuma/pimienta *p < 0.001 verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

En la Tabla 20 se muestran los datos de la PAD de los grupos 4 y 8, graficados (fig. 39) y analizados con prueba de Wilcoxon, no hubo diferencia estadística ($p = 0.235$) (fig. 40). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los grupos no muestra diferencia significativa $p = 0.170$

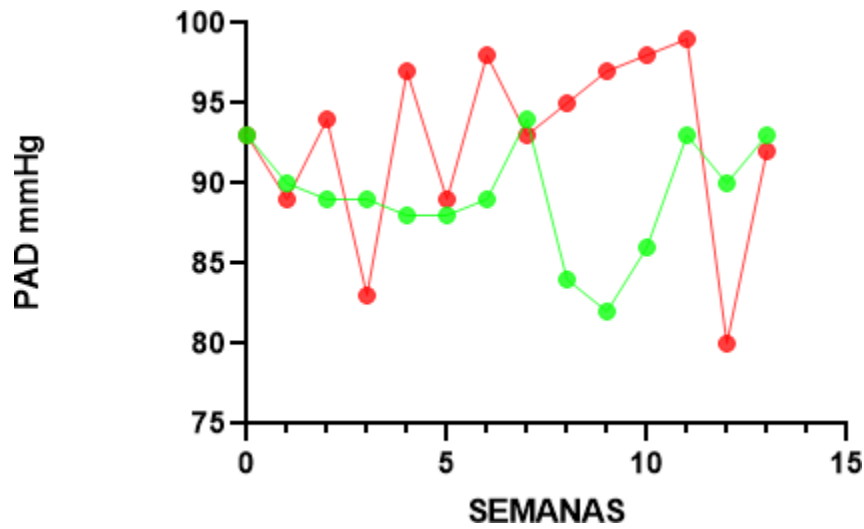


Fig. 39. Gráfico de PAD promedio en ratas adultas WKY.
verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 20. Datos descriptivos de PAD Ratas adultas WKY

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
4	89.4	89.0	3.84	1.03	1157	87.1 – 91.6
8	92.4	93.5	5.79	1.55	1203	89.0 – 95.7

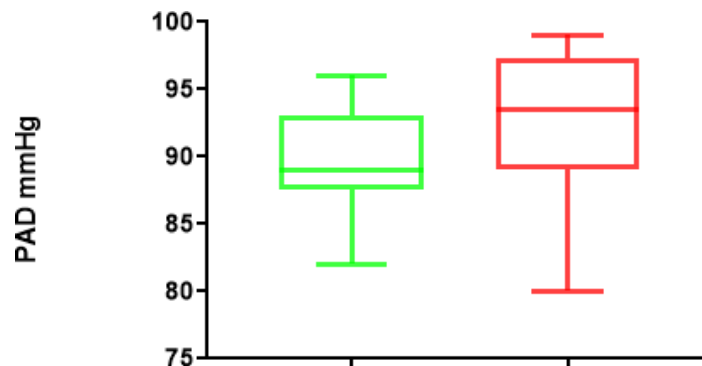


Fig. 40. Gráfica de cajas y bigotes de PAD ratas adultas WKY. Wilcoxon.
Control vs cúrcuma/pimienta $p = 0.170$ verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

9.2.5 Presión arterial media (PAM) en ratas jóvenes

En las ratas SHR de los grupos 1, 2 y 3 se observó diferencia en el patrón de la PAM en los 3 grupos; el patrón del grupo 1 fue el esperado, la PAM aumentó de manera súbita en la 6^{ta} semana de edad (1^a de tratamiento); mientras que en el grupo 2 el aumento fue menos pronunciado desde la 3^a semana de tratamiento, alcanzando valores de PAM similares a los del grupo 1 en la semana 9. El grupo 3 tuvo incremento en la PAM desde la 1^a semana de tratamiento, con valores similares a los del grupo 2 en la tercera semana, el incremento fue poco pronunciado conforme avanzó el tiempo y los valores de PAM permanecieron por debajo de los valores de PAM de los grupos 1 y 2, (fig. 41, Tabla 21). Las pruebas de Wilcoxon no muestran diferencia significativa entre los grupos 1 y 3 ($p = 0.113$), grupos 1 y 2 ($p = 0.888$), grupos 2 y 3 ($p = 0.080$) (fig. 42). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos no muestra diferencia significativa ($p = 0.503$).

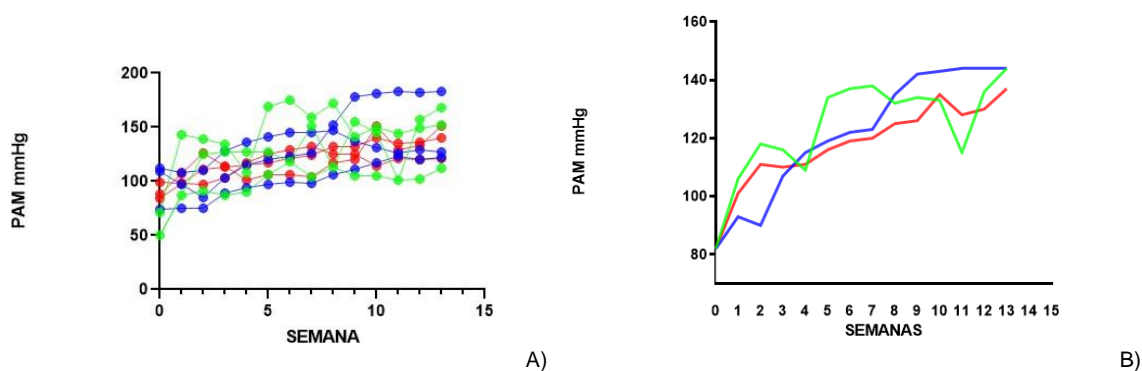


Fig. 41. Gráfico de PAM ratas SHR

A) Medidas individuales de PAM B) Promedio de las PAM verde control, azul + cocoa, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 21. Datos descriptivos de PAM Ratas SHR.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
1	122.1	132.5	20.22	5.94	1900	109.2 – 134.9
2	122.8	122.8	19.96	5.33	1783	111.3 – 134.3
3	118.5	118.5	13.15	3.51	1539	110.9 – 126.1

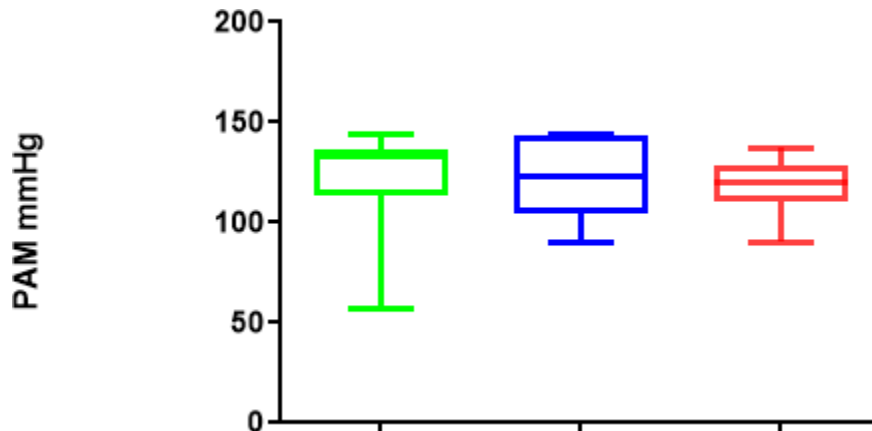


Fig. 42. Gráfica de cajas y bigotes de PAM ratas SHR. Wilcoxon.

1 (verde) vs. 3 (rojo) $p = 0.113$, 2 (azul) vs. 3 (rojo) $p = 0.080$, 1 (verde) vs. 2 (azul) $p = 0.888$

Las ratas WKY de los grupos 4,5 y 6 que recibieron alimento estándar, alimento con cocoa y alimento con cocoa más extracto cúrcuma-pimienta, respectivamente, fueron medidas durante 13 semanas a partir de las 5 semanas de edad, se observaron diferencias en el patrón de la PAM, en los grupos 5 y 6 hubo disminución de los valores PAM, y en el grupo 6 se mantuvieron por varias semanas, y en el grupo 5 aumentaron paulatinamente hasta valores similares al grupo 4; el grupo 6, a partir de la 6ª semana, incrementó sus valores pero siempre se mantuvo por debajo de los valores de los grupos 4 y 5 (fig. 43, Tabla 22). Las pruebas de Wilcoxon muestran diferencia significativa entre los grupos 4 y 6 ($*p = 0.026$), y entre los grupos 5 y 6 ($*p < 0.001$), pero no entre los grupos 1 y 2 ($p = 0.236$) (fig. 44). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los tres grupos muestra diferencia significativa ($*p = 0.012$).

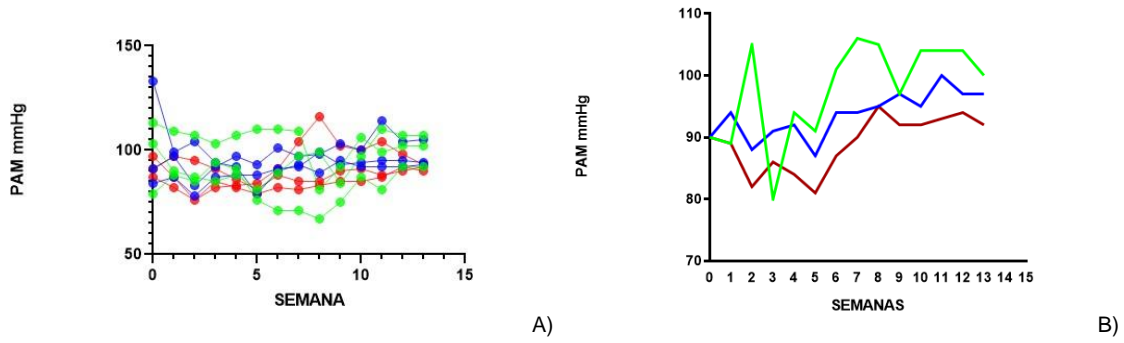


Fig. 43. Gráfico de PAM ratas WKY

A) Medidas individuales de PAD B) Promedio de las PAD verde control, azul + cocoa, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 22. Datos descriptivos de PAM Ratas WKY.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
4	96.7	100.5	10.03	2.68	1267	90.9 – 102.5
5	94.6	94.5	4.29	1.15	1224	92.1 – 97.1
6	89.2	91.0	4.51	1.21	1157	86.6 – 91.8

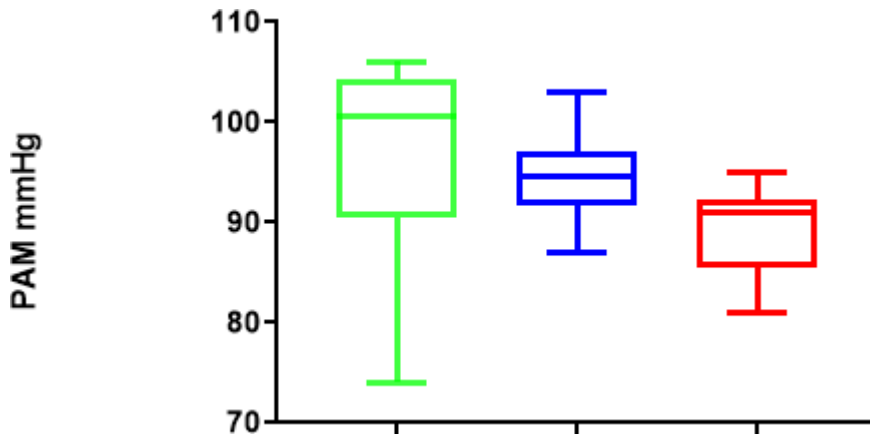


Fig. 44. Gráfica de cajas y bigotes de PAM ratas WKY. Wilcoxon.

4 (verde) vs. 6 (rojo) * $p < 0.001$, 5 (azul) vs. 6 (rojo) * $p < 0.001$, 4 (verde) vs. 5 (azul) $p = 0.398$

9.2.6 Presión arterial media (PAM) en ratas adultas

En la Tabla 20 se muestran los datos de la PAM de los grupos 1 y 7, graficados (fig. 45) y analizados con prueba de Wilcoxon y mostraron diferencia estadística ($p = 0.002$) (fig. 46). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los grupos muestra diferencia significativa $*p = 0.001$.

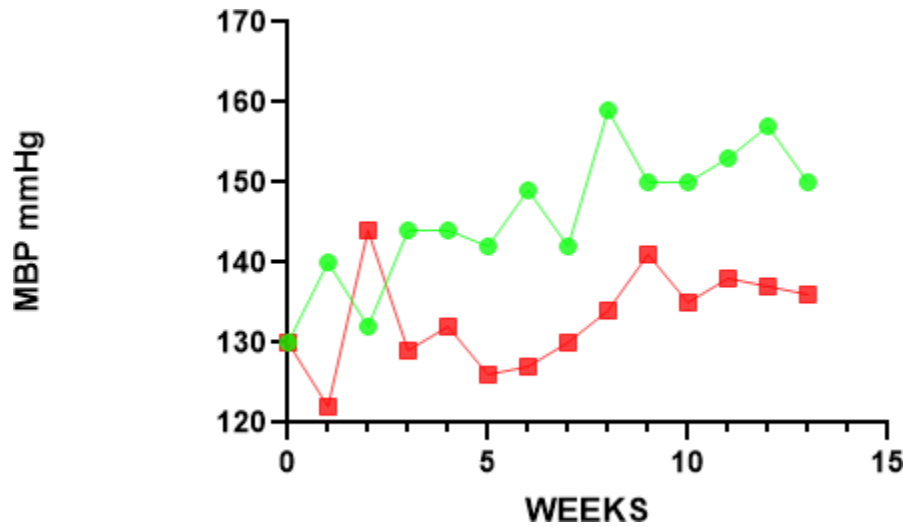


Fig. 45. Gráfico de PAM promedio en ratas adultas SHR.
verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

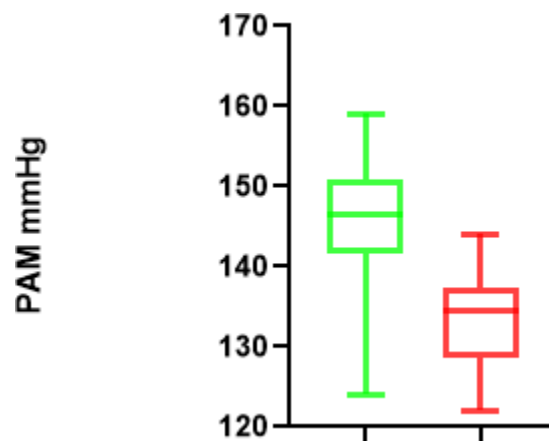


Fig. 46. Gráfica de cajas y bigotes de PAM ratas adultas SHR. Wilcoxon.
Control vs cúrcuma/pimienta $*p = 0.001$ verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

Tabla 23. Datos descriptivos de PAM Ratas adultas SHR.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (Área bajo la curva)	IC ₉₅
1	145.4	146.5	9.40	2.51	2075	140.0 – 150.9
7	133.4	134.5	6.07	1.62	1865	129.9 – 136.9

En la Tabla 24 se muestran los datos de la PAM de los grupos 4 y 8, graficados (fig. 47) y analizados con prueba de Wilcoxon mostró diferencia estadística (*p = 0.003) (fig. 48). El análisis con ANOVA de 2 vías entre los grupos muestra diferencia estadística *p = 0.003.

Tabla 24. Datos descriptivos de PAM Ratas adultas SHR.

Grupo	MEDIA	MEDIANA	D std	E std	AUC (área bajo la curva)	IC ₉₅
4	93.6	94.5	5.84	1.56	1210	90.2 – 96.9
8	102.1	103.0	4.79	1.30	1329	96.9 -104.9

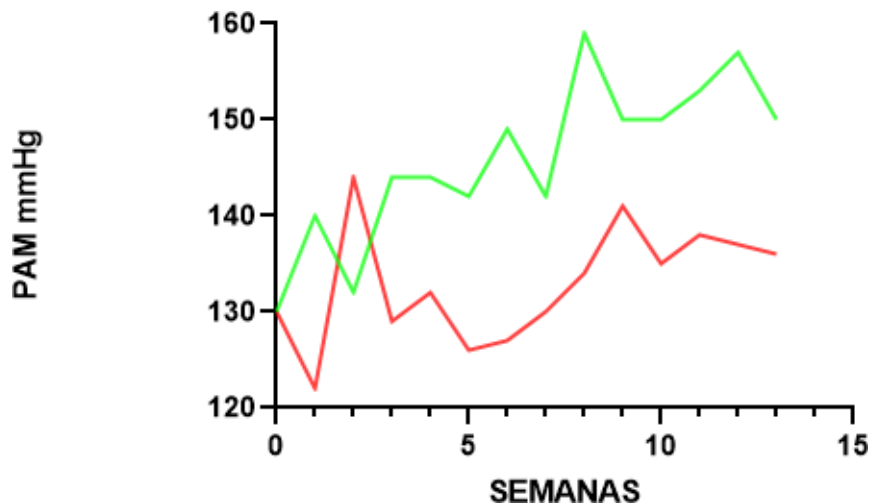


Fig. 47. Gráfico de PAM promedio en ratas adultas WKY.
verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

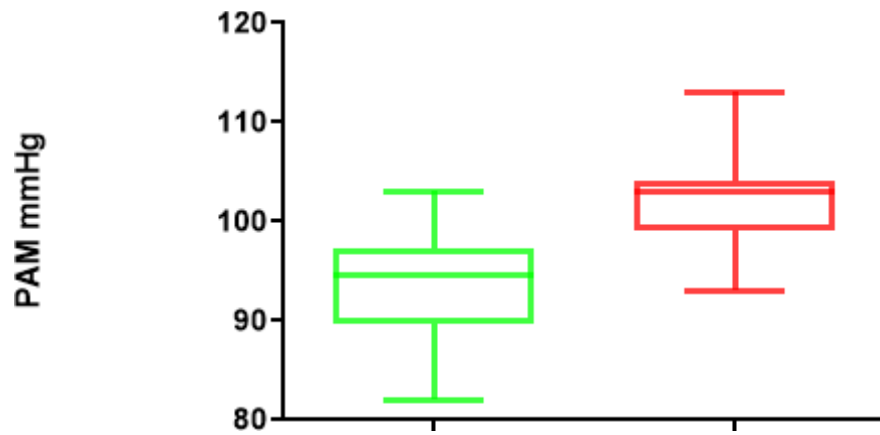


Fig. 48. Gráfica de cajas y bigotes de PAM ratas adultas WKY. Wilcoxon.
Control vs cúrcuma/pimienta *p = 0.003 verde control, rojo +cúrcuma/pimienta

9.2.7 Glucosa y Triglicéridos

No se encontró ningún patrón en el análisis de los analitos glucosa y triglicéridos.

10. DISCUSIÓN

Los resultados del estudio permiten evidenciar la disminución de la PA en las ratas SHR y sin cambios significativos en las ratas WKY, al ser tratadas con extracto de cúrcuma-pimienta (200 mg/2 mg).

El efecto antihipertensivo se observó desde la fase aguda del estudio. Dadas las acciones pleiotrópicas de los dos componentes principales de la mezcla, curcumina y piperina, es posible que la combinación de ambas influencias contribuya a reducir la presión arterial. Tales efectos incluyen antioxidante, antilipídico, antiinflamatorio, bloqueo de los canales de Na⁺ interferencia con el sistema renina-angiotensina e interacción con los adrenoceptores β_2 (Basuny, 2023; Leong, 2018; Sellen Crombet, 2008; Singh, 2021; Song, 2020; Xu, 2007; Yao Q.-H. W.-Q., 2004).

Las acciones potenciales de los componentes menores en la mezcla, también podrían ser un factor contribuyente. Además, se ha demostrado que la piperina mejora la biodisponibilidad de la curcumina (Shoba et al., 1998; Suresh, 2010).

En el estudio agudo se observa que la disminución de la presión continúa hasta la última medición, a las 3 h post-administración, tal circunstancia deja abierta la duda de cuándo el efecto comienza a desaparecer, ya que, de acuerdo con los estudios de Shoba et al., la concentración de curcumina comienza a disminuir entre las 2 y las 3 h (Shoba et al., 1998); mientras que en el estudio por Suresh y Srinivasan con ratas albinas, reportan valores altos de curcumina a las 24 h post-administración concomitante con piperina, mismas que disminuyeron después de este tiempo y aún detectable en el octavo día post-administración (Suresh, 2010), lo que podría explicar la duración del efecto en nuestro estudio crónico.

En nuestro estudio crónico que abarcó desde la 5^{ta} semana de edad y durante 12 semanas de tratamiento, observamos la reducción de PAS, PAD y PAM en ratas SHR. Hlavačková et al., informaron hallazgos similares, pero sus mediciones fueron durante un periodo de 5 semanas en un modelo de hipertensión inducida por la inhibición de la sintasa de óxido nítrico, es decir, la ausencia de óxido nítrico como

agente vasorrelajante en ratas Wistar adultas jóvenes (12 semanas de edad) (Hlavačková et al., 2010; Hlavačková et al., 2011), por el contrario, nuestro modelo tuvo un curso más prolongado y se utilizó un modelo de hipertensión genética, similar a la hipertensión primaria en humanos, iniciada en la etapa prehipertensiva de las ratas SHR. El estudio demostró el efecto reductor de la PA de la mezcla de extractos de cúrcuma/pimienta desde el inicio del ensayo.

Otro hallazgo de nuestro estudio es el efecto reductor de la PA de la mezcla de cúrcuma/ pimienta en ratas adultas, efecto que puede ser comparable con los hallazgos en adultos humanos (Basuny, 2023). El efecto comenzó al poco tiempo del consumo de la mezcla con la comida, lo que resalta el efecto benéfico de la mezcla cúrcuma/pimienta, así como su seguridad incluso en adultos mayores.

El efecto hipotensor observado en las WKY puede atribuirse a la acción antioxidante que ha mostrado la cúrcuma (Clapé Laffita, 2011), y que es una característica en el desarrollo de la HTA en las SHR (alteración en el sistema antioxidante, con incremento en anión superóxido y en glutatión total, y disminución de la actividad enzimática de glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, etc.) (Paredes Carreras, 2015), así como la actividad antiinflamatoria demostrada previamente para la cúrcuma (He, 2015; Li, 2021; Jakubczyk, 2020; Paredes, 2018; Jurenka, 2009). Es posible que el retraso en el inicio de la hipertensión observado en las ratas SHR tratadas durante el estudio crónico esté relacionado con el leve efecto hipotensor observado en las ratas WKY.

El estudio tiene limitaciones que deben considerarse para estudios semejantes: la falta del estudio químico para comprobar las concentraciones de la mezcla de extractos cúrcuma-pimienta, tanto en la suspensión en el estudio agudo, como en las croquetas preparadas para el estudio crónico.

El número de animales es importante para extrapolar resultados a partir de la muestra, en nuestro estudio, el cálculo del número de muestra indica que este debía ser mayor al utilizado en el estudio; sin embargo, el haber encontrado diferencia significativa en los resultados entre ratas SHR tratadas y no tratadas con $n = 3$ y α

< 0.05 , nos llevó a rechazar la hipótesis nula (no existe diferencia entre grupos, no hay efecto antihipertensivo), y aceptar la hipótesis alternativa (existe diferencia entre grupos, existe el efecto), el posible error β calculado y debido a una muestra pequeña no tiene efecto pues se ha aceptado la hipótesis alternativa (García-García, 2013).

El diseño del experimento podría mejorarse al usar distintas dosis de los extractos de cúrcuma-pimienta y un control positivo, antihipertensivo como el captopril, También puede ampliarse a buscar el posible efecto sobre el sistema vascular, especialmente sobre el endotelio y la producción de NO, y comparar si el efecto en ratas es semejante al efecto relajante observado por Pei-Han y su equipo en arterias coronarias de porcino; así como la acción sobre órganos blanco como reversión de la remodelación (hipertrofia) de ventrículo izquierdo, que en las ratas SHR se desarrolla de manera progresiva paralelo a la hipertensión (Paredes Carreras, 2015; Pei-Han, 2007; Rodríguez et al., 2020)

Se pueden explorar otras alternativas para administrar la mezcla, cambiando los vehículos y/o la vía de administración, de tal manera que se superen las limitaciones con las que nos enfrentamos en este estudio.

11. CONCLUSIONES

Resulta evidente el efecto de disminución de la PA de la mezcla de extractos cúrcuma-pimienta en las ratas SHR y un efecto insignificante en las ratas WKY.

El efecto antihipertensivo se mantuvo en el tiempo y retrasó el inicio de la hipertensión en ratas jóvenes SHR

Este estudio asienta el precedente para investigar el efecto antihipertensivo de la mezcla cúrcuma-pimienta y su posible aplicación en la prevención y tratamiento de la HTA en humanos.

12. ANEXOS

12.1 PREPARACIÓN DE SUSPENSIÓN PARA ESTUDIO AGUDO

Para la elaboración de la suspensión dosis 200 mg/2 mg por mL, de extractos de cúrcuma/pimienta, se usaron como vehículos agua y aceite de oliva y como estabilizante gnetina hidratada.

12.2 PREPARACIÓN DE CROQUETAS PARA ESTUDIO CRÓNICO

Para la elaboración de las croquetas se usó alimento estándar pulverizado y tamizado, el cual se mezcló con extracto de cúrcuma (200 mg/30 g de croqueta), extracto de pimienta (2 mg/30 g de croqueta) y cocoa como saborizante (1.5 g/30 g de croqueta), se mezcló con agua potable en cantidad suficiente para formar una masa moldeable, se dio forma a las croquetas y se llevaron a secado y esterilizado en autoclave por 2h.

13. REFERENCIAS

- Aiello, E. A. (2017). Capítulo 19 Canales de Potasio (K+) y Calcio (Ca²⁺) en Músculo Liso Vascular. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 87-92). Recuperado el 13 de 05 de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.019.pdf>
- Alcázar, J. M., Oliveras, A., Orte Martínez, L. M., Jiménez, S., & Segura, J. (Agosto de 2016). Hipertensión Arterial Esencial. (V. Lorenzo, & J. M. López-Gómez, Edits.) *Nefrología al día*. Recuperado el 18 de Marzo de 2020, de Nefrología al día: <https://www.nefrologiaaldia.org/>
- Alfie, J. (2017). Capítulo 6 Significado Pronóstico de la Presión Arterial Sistólica, Diastólica y Diferencial. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 23-25). Argentina. Recuperado el 29 de 09 de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.006.pdf>
- Altamirano, J. H., Cacharrón, J. L., Hernández, G., & Altamirano, V. (2017). Capítulo 114 Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos. Bloqueantes selectivos alfa 1 a drenérgicos. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 538-541). Argentina. Recuperado el 21 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.114.pdf>
- Altamirano, J. H., Cacharrón, J. L., Hernández, G., & Altamirano, V. (2017). Capítulo 115 Fármacos simpaticolíticos centrales y periféricos. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 542-546). Argentina. Recuperado el 2 de Diciembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.115.pdf>
- Altamirano, J. H., Cacharrón, J. L., Hernández, G., & Altamirano, V. (2017). Capítulo 118 Antagonistas de Receptores de Angiotensina II. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 558-563). Argentina. Recuperado el 2 de Diciembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.118.pdf>
- Ammon, H., & Wahl, M. (1991). Pharmacology of Curcuma longa. Review. *Planta Med*, 57: 1-7.
- Anchala, R., K. N., Pant, H., Khan, H., Franco, O. H., Di Angelantonio, E., & Prabhakaran, D. (2014). Hypertension in India: a systematic review and meta-analysis of prevalence, awareness, and control of hypertension. *Journal of hypertension*, 6(32), 1170-1177. doi:10.1097/HJH.000000000000146

- Araújo, C., & Leon, L. (2001). Biological Activities of Curcuma longa L. *Memorias Instituto Oswaldo Cruz*, 96(5), 723-728.
- Baelo, C. &. (2002). Algunos principios activos del café, del té y del cacao. *Spin Cero. Cuaderno de Ciencias*, 16-19. Obtenido de <http://www.geocities.ws/quimesca/articulos/principios.pdf>
- Balaszczuk, A. M., & Fellet, A. L. (2017). Capítulo 44 Modelos Experimentales en el estudio de la Hipertensión Arterial. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica (SAHA)* (págs. 216-218). Argentina. Recuperado el 17 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.044.pdf>
- Basso, N. (2017). Capítulo 24 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 112-116). Argentina. Recuperado el 23 de 06 de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.024.pdf>
- Basuny, A. B. (2023). Evaluating the Safety and Efficacy of the Traditional Use of Turmeric Powder as Antihypertensive in Elderly. *NILES Journal of Geriatry and Gerontology*, 6, 76-88. doi:<https://doi.org/10.21608/NILES.2023>
- Bendersky, M. (2017). Capítulo 119 Antagonistas cálcicos. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 564-569). Argentina. Recuperado el 26 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.119.pdf>
- Bendersky, M. (2017). Capítulo 120 Vasodilatadores directos. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 570-572). Argentina. Recuperado el 03 de Diciembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.120.pdf>
- Benowitz, N. L. (2013). Capítulo 11 Fármacos antihipertensivos. En B. G. Katzung, S. B. Masters, & A. J. Trevor, *Farmacología Básica y clínica* (12a ed., págs. 169-191). México: MC Graw-Hill Interamericana. Recuperado el 24 de Noviembre de 2020
- Carbajal, H., Stavile, R. N., & Leiva Sisnieguez, C. E. (2017). Capítulo 11 Impacto epidemiológico del tratamiento en la morbimortalidad. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 43-48). Argentina. Recuperado el 2 de Octubre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.011.pdf>
- Carretero Accame, M. E. (29 de 09 de 2009). *Bot Plus Portal Farma*. Recuperado el 02 de 02 de 2021, de <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2009/9/29/40643.pdf>
- Clapé Laffita, O., & Castillo, A. A. (2011). Avances en la caracterización farmacotoxicológica de la planta medicinal Curcuma longa Linn. *MEDISAN*, 16(1):97.

- Costa, M. d., Caniffi, C., & Arranz, C. T. (2017). Capítulo 30 Péptidos Natriuréticos. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 142-145). Argentina. Recuperado el 17 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.030.pdf>
- Cruz Mérida, A., León Hernández, F. J., & Hernández y Hernández, H. (2004). Regulación Normal de la Presión Arterial Sistémica. (Medigraphic.com, Ed.) *Revista Mexicana de Cardiología*, 15(1), 30-41.
- Cruz-Aranda, J. E. (Julio-Agosto de 2018). Fármacos diuréticos: alteraciones etabólicas y cardiovasculares en el Adulto Mayor. *Medicina Interna de México*, 34(4), 566-573. doi:<https://10.24245/mim.v34i4.1684>
- Díaz Ortega, J. L. (2014). Cúrcuma Longa y su potencial molecular beneficioso sobre los procesos inflamatorios, cáncer y enfermedades cróniico degenerativas. In *Crescendo Ciencias de la Salud*, 1(1), 115-124.
- Díaz, M. G. (2017). Capítulo 98 Obesidad e hipertensión arterial. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 465-468). Argentina. Recuperado el 18 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.098.pdf>
- Fellet, A., Arreche, N., Netti, V., & Balaszczuk. (2017). Capítulo 27 Homeostasis hídrica: Vasopresina y acuaporinas. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 128-131). Argentina. Recuperado el 09 de 07 de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.027.pdf>
- García Ariza, L. L., Olaya Montes Quim, J. H., Sierra Acevedo, J. I., & Padilla Sanabria, L. (2017). Actividad biológica de tres Curcuminoides de Cúrcuma longa L. (Cúrcuma) cultivada en Quindío Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 22(1). Obtenido de <http://scielo.sld.cu>
- García-García J.A., R.-B. A.-A. (2013). Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica*, 2(8), 217-224. doi: 10.1016/S2007-5057(13)72715-7
- Gómez, R. M., & Marín, M. (2017). Capítulo 112 Bloqueantes de la Aldosterona. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 531-533). Argentina. Recuperado el 18 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.112.pdf>
- Gómez, R. M., & Marín, M. (2017). Capítulo 25 Mineralocorticoides. Síntesis y degradación. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 117-120). Argentina. Recuperado el 12 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.025.pdf>

- Gonzalez-Albadalejo, J., Sanz, D., Claramunt, R. M., Lavandera, J. L., Alkorta, I., & Elguero, J. (2015). Curcumina y Curcuminoides: química, estudios estructurales y propiedades biológicas. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 81(4), 278-310.
- Gorostidi, M., Santamaría, R., Oliveras, A., & Segura, J. (27 de Abril de 2020). Hipertensión Arterial Esencial. (V. Lorenzo, & J. M. López-Gómez, Edits.) *Nefrología al día*. Recuperado el 1 de Octubre de 2020, de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hipertension-arterial-esencial-302>
- Greca, A. A. (2017). Capítulo 102 Respuesta Individual al tratamiento. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 485-488). Argentina. Recuperado el 18 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.102.pdf>
- Grosse, A., & Grosse, P. (2017). Capítulo 5: Factores Sociales y Ambientales e Hipertensión Arterial. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 20-22). Argentina. Obtenido de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.005.pdf>
- Guadalajara Boo, J. F. (2000). 19 Hipertensión Arterial. En F. Guadalajara Boo, *Cardiología* (5ta ed., págs. 593-625). México, DF., México DF., México: Mendez Editores SA de CV.
- Guadalajara Boo, J. F. (2000). 2 Fisiología de la circulación. En J. F. Guadalajara Boo, *Cardiología* (5ta ed., págs. 15-23). México D.F., México: Méndez Editores SA de Cv. Recuperado el 2020
- Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (January de 2013). Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *The AAPS Journal*, 15(1). doi:10.1208/s12248-012-9432-8
- He, Y. Y. (2015). Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How are they Linked? *Molecules*(20), 9183-9213. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules20059183>
- Hernández-Abreu, O., Torres-Piedra, M., García-Jiménez, S., Ibarra-Barajas, M., Villalobos-Molina, R., Montes, S., & Rembao, D. (2013). Dose-dependent antihypertensive determination and toxicological studies of tilianin isolated from *Agastache mexicana*. *Journal of Ethnopharmacology*, 146: 187–191.
- Hlavačková, L. J. (2011). Spice Up the Hypertension Diet - Curcumin and Piperine Prevent Remodeling of Aorta in Experimental L-NAME Induced Hypertension. *Nutrition Metabolism. Lond*(8), 72. doi:<https://doi.org/10.1186/1743-7075-8>
- Hlavačková, L. U., Ulicna, O., Janega, P., Cerna, A., & Babal, P. (2010). Piperine, active substance of black pepper, alleviates hypertension induced by NO synthase inhibition. *Bratislavské Lekárske Listy*, 111: 426-431.

- Höcht, C., Bertera, F., Walter Opezzo, J. A., & Taina, C. A. (2017). Capítulo 43 Rol del Sistema simpático y parasimpático. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 208-213). Argentina.
- Hoffman, B. B., & Lefkowitz, R. J. (1996). Capítulo 10 Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos. En G. Goodman, J. G. Hardman, & L. E. Limbird (Edits.), *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica* (J. R. Blengio Pinto, B. Rivera Muñoz, & S. Sapiña Renard, Trads., 9a ed., Vol. I, págs. 211-264). México: McGraw-Hill Interamericana. Recuperado el 24 de Noviembre de 2020
- IMSS, I. M. (8 de Julio de 2014). Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. (C. N. Salud, Ed.) México. Obtenido de <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
- Inserra, F. (2017). Capítulo 111 Diurético en el tratamiento de la hipertensión aretrial. ¿Qué lugar ocupan hoy? En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 525-530). Argentina. Recuperado el 18 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.111.pdf>
- Instituto Nacional de Salud Pública. (2018). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de Resultados*. Presentación PDF, Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado el 2020, de https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- Jakubczyk, K. D. (2020). Antioxidant Potential of Curcumin-a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trial. *Antioxidants (Basel)*(9), 1092. doi:<https://doi.org/10.3390/antiox9111092>
- Juncos, L. A., López-Ruiz, A., & I., J. L. (2017). Capítulo 40 Regulación del volumen plasmático y del volumen extracelular. Rol del Riñón. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 193-199). Argentina. doi:<http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.040.pdf>
- Jurenka, J. (2009). Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: a review of Preclinical and Clinical Researc. *Alternative Medicine Review*, 14 (2): 141-153.
- Kruangtipa, O., Chootip, K., Temkitthawon, P., Changwichit, K., Chuprajob, T., Changtam, C., . . . Ingkaninan, K. (2014). Curcumin analogues inhibit phosphodiesterase-5 and dilate rat pulmonary arteries. *J Pharm Pharmacol*, 67: 87-95.
- Kurtz, T. w., & Morris Jr, R. C. (Julio de 1987). Biological Variability in Wistar-Kyoto Rats Implications for Research with Spontaneously Hypertensive Rat. *Hypertension*, 10(1), 127-131. Recuperado el 29 de 05 de 2019, de <http://ahajournals.org>

- Lahera Juliá, V., & Garrido Astray, C. (2009). Capítulo 5: Sistema Cardiovascular. En J. Tresguerres, A. López-Calderón, M. Villanúa, & C. Sánchez (Ed.), *Anatomía y Fisiología del cuerpo Humano* (1a ed.). Madrid, España: McGraw-Hill/Interamericana DE ESPAÑA. Obtenido de https://www.academia.edu/39505479/Anatomía_y_Fisiología_del_Cuerpo_Humano_Tresguerres_3a_edicion?auto=download
- Leong, X.-F. (2018). The spice for hypertension: Protective Role of Curcuma longa. . *Bio-medical and Pharmacology Journal*, 11, 1829-1840. doi: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1555>
- Li, H.-B. X.-L.-M. (2021). Curcumin Ameliorates Hypertension Via Gut-Brain Communication in Spontaneously Hypertensive Rat . *Toxicology and Applied Pharmacology*, 115701, 429. doi:<https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115701>
- Li, Y., Tian, D., Zhu, C., & Ren, L. (2016,). Demethoxycurcumin preserves renovascular function by downregulating COX-2 expression in hypertension. *Li Y, Tian D, Zhu C, Ren L. (2016). Demethoxycurcumin preserves renovascular function b Oxid Med Cell Longev*, Article ID 9045736, 10 p.
- Macías Núñez, Juan; Robles Pérez Monteoliva, Nicolás Roberto; Herrera Pérez del Villar, Julio. (s.f.). Recomendaciones para la detección y el tratamiento del anciano con hipertensión arterial. Badajoz, España. Recuperado el 2020
- Mancia, Giuseppe; Grassi, Guido; Redon, Josep. (2014). Epidemiology of hypertension. En R. Cífková, G. Mancia, G. Grassi, & J. Redon (Edits.), *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* (Second ed., pág. 817). Boca Raton, London, New York, United States: Tylor and Francis Group, LLC. Recuperado el 6 de Enero de 2020
- Marañón, R., Joo Turoni, C., Peral de Bruno, M., & Raij, L. (2017). Capítulo 28 óxido Nítrico Vascular y Renal. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 132-137). Argentina. Recuperado el 12 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.028.pdf>
- Noriega Borge, M. J. (2017). *Opencourseware*. (U. d. Cantabria, Productor) Recuperado el 2020, de <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=541>
- Oates, J. A. (1996). Capítulo 33 Antihipertensores y la farmacoterapia de hipertensión. En G. Goodman, J. G. Hardman, & L. E. Limbird (Edits.), *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (J. R. Blengio Pinto, B. Rivera Muñoz, & S. Sapiña Renard, Trads., 9na ed., Vol. I, págs. 835-865). México: McGraw-Hill Interamericana. Recuperado el 26 de Noviembre de 2020
- Okamoto, K., & Aoki, K. (March de 1963). Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. *Japanese Circulation Journal*, 27. Recuperado el 29 de Mayo de 2019, de https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj1960/27/3/27_3_282/_pdf/-char/ja

- Paiva, E. (2017). Reflejo Barorreceptores (imagen). *Clase 28 Fisiología Circulatoria - Regulación nerviosa y control rápido de la presión arterial (video canal Medizi)*. Recuperado el 14 de 05 de 2020, de <https://www.youtube.com/watch?v=ZZxR7Pmux24>
- Paredes Carreras, M. D. (2015). *Efecto de los flavonoides sobre la función endotelial en ratas con hipertensión arterial*. Tesis, Universidad de Murcia, Departamento de Fisiología y Farmacología, Murcia, España. Recuperado el 29 de 01 de 2021, de <https://www.tdx.cat/handle/10803/309756#page=1>
- Paredes, M. R. (2018). Beneficial Effects of Different Flavonoids on Vascular and Renal Function in L-NAME Hypertensive Rats . *Nutrients*(10), 48. doi:<https://doi.org/10.3390/nu10040484>
- Patel, P., Ordunez, P., DiPette, D., Escobar, M., Hassell, T., Wyss, F., . . . Angell, S. (2016). Improved Blood Pressure Control to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: The Standardized Hypertension Treatment and Prevention Project. (f. t. Network, Ed.) *J Clin Hypertens*, 18(12), 1284-1294. doi:10.1111/jch.12861
- Pei-Han, X., Yuan, L., Fang, D., & Zhong-Li, L. (2007). The relaxant effect of curcumin on porcine coronary arterial ring segments. *Vascular Pharmacology*, 47: 25-30.
- Peral de Bruno, M., & De la Serna, F. (2017). Capítulo 21 Prorenina, Renina y enzimas de Conversión de Angiotensina. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 99-103). Argentina. Recuperado el 8 de Octubre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.021.pdf>
- Peral de Bruno, M., & Jerez, S. (2017). Capítulo 23 Receptores de Angiotensina II. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 108-111). Argentina. Recuperado el 8 de Octubre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.023.pdf>
- Pizzorno, J. A., Rivero, M. I., & Roque Perna, E. (2017). Capítulo 39: Autorregulación: Regulación local y sistémica del flujo. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 188-192). Argentina. Recuperado el 22 de 06 de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.039.pdf>
- Pizzorno, J. A., Rivero, M. I., & Roque Perna, E. (2017). Capítulo 41 Reflejos Cardiacos y Arteriales: Barorreceptores. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 200-204). Argentina. Recuperado el 07 de Mayo de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.041.pdf>
- Pupi, L. M. (2017). Capítulo 113 Inhibidores de la enzima de conversión. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 552-557). Argentina. Recuperado el 26 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.113.pdf>

- Ré, A. R. (2017). Capítulo 103 Tratamiento no farmacológico de la presión arterial. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 489-492). Argentina. Recuperado el 18 de Noviembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.103.pdf>
- Rendón-Macías, M. E.-K. (2017). El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra. *Revista alergia México*, 64(2), 220-227. doi: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i2.267>
- Rinaldi, G., & De la Serna, F. (2000). Bases Fisiológicas: Regulación de la presión arterial. *Sección Hipertensión Arterial. Etiopatogenia: 1era parte: Bases Fisiológicas*. Santiago del Estero, Argentina. Recuperado el 2020, de <http://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/hta.pdf>
- ROCHE Diagnostics. (Marzo de 2007). Manual del operador Accutrend Plus. Recuperado el 22 de 07 de 2020, de https://www.rapidcontrol.es/_resources/pdf/accutrend_plus_manual_spain.pdf
- Rodríguez, J., AD, S.-C., Ramírez-Hernández, D., Martínez-Aguilar, L., Jiménez Flores, J., Estrada-Soto, S., . . . Gallardo-Ortiz, I. (2020). Myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats: The role of $\alpha 1D$ adrenergic receptors. *Journal of Hypertension*, 38(8), 1496-1503. doi:10.1097/HJH.0000000000002412
- Rodríguez, M. S., Parodi, R. L., & Carbó, J. (2017). Capítulo 121 Tratamiento combinado de la Hipertensión Arterial. En S. A. SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 573-575). Argentina. Recuperado el 3 de Diciembre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.121.pdf>
- Saiz, P. (2014). Cúrcuma I (Curcuma longa L). *Reduca (Biología)*. Serie Botánica, 7 (2): 84-99.
- Sánchez de Zambrano, B. M., & Rojas Sulbarán, R. D. (2016). Modelado de los barorreceptores de baja presión y su contribución al control de la presión arterial. *IATREIA*, 29(4). doi:10.17533/udea.iatreia.v29n4a03
- Schiffirin, E. L. (2017). Capítulo 26 Endotelina e Hipertensión 2017. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 121-126). Argentina. Recuperado el 12 de Noviembre de 2020
- Selen, H. a. (2021). Curcumin's Antioxidant Effects on Inflammatory Diseases. *Food and Health*, 7, 45-53. doi: <https://doi.org/10.3153/FH21006>
- Sellen Crombet, J. (2008). *Hipertensión Arterial: Diagnóstico, tratamiento y control*. La Habana, República de Cuba: Editorial Universitaria del Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba.
- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Rajendran, R., & P., S. (1998). Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin. *Planta Médica*(64), 353-356. Recuperado el 03 de 02 de 2021, de

https://pdfs.semanticscholar.org/e47f/5da58f0276bddd54b9575938e6cbad65a31d.pdf?_ga=2.76923665.584439636.1612391286-1161148582.1612391286

- Singh, L. S. (2021). Curcumin as a Natural Remedy for Athero-sclerosis: A Pharmacological Review. *Molecules*, 13(26), 4036. doi:10.3390/molecules26134036.
- Song, L. Z.-F.-K. (2020). SoCurcumin, a Multi-Ion Channel Blocker that Preferentially Blocks Late Na⁺ Current and Prevents I/R-Induced Arrhythmias. *Frontiers in Physiology*(11), 978. doi:<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00978>
- Suresh, D., & Srinivasan, K. (Mayo de 2010). Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *The Indian Journal of Medical Research*, 131, 682-691. Recuperado el 29 de 06 de 2017, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516541/>
- Taira, C. A., Carranza, A., Bertera, F., & Höcht, C. (2017). Capítulo 20 Catecolaminas Síntesis, Metabolismo. Receptores Adrenérgicos y Dopaminérgicos. En S. A. (SAHA), *Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica* (págs. 94-98). Argentina. Recuperado el 07 de Octubre de 2020, de <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.020.pdf>
- Tokusoglu, O., Simsek, A., Parvizi, M., & Eymen, D. (2015). Turmeric curcuminoid polyphenolics as antioxidant and anticarcinogenic agents. *Natural Science and Discovery*, 3, 56-61. doi:10.20863/nsd.50644
- Tórtora, G. J., & Derrickson, B. (2013). Capítulo 21 El Aparato Circulatorio: vasos sanguíneos y hemodinamia. En G. J. Tórtora, & B. Derrickson, *Principios de Anatomía y Fisiología (PDF)* (13a ed., págs. 802-874). México: Médica Panamericana. Recuperado el 22 de Octubre de 2020, de www.rinconmedico.me
- Toruño, G., & Villafuerte, S. (1998). *Pimienta Negra (Piper nigrum)*. Escuela Agrícola Panamericana, Departamento de Protección Vegetal, Zamorano, Honduras. Recuperado el 02 de 02 de 2021, de https://bdigital.zamorano.edu/bitstream/11036/2556/1/210912_0236%20pimienta%20n egra.pdf
- Waghmare, P., Patingrao, D., & Kadu, P. (2015). Extraction, Isolation, purification and identification of curcumin: a review article. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2(3), 108-123. Obtenido de <http://www.ejbps.com>
- Whelton PK, e. a. (2017). 2017 High Blood Pressure Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Hypertension*.
- WHO. (Marzo de 2023). *Organización Mundial de la Salud*, Español. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

- Xu, P.-H. L. (2007). The relaxant effect of curcumin on porcine coronary arterial ring segments. *Vascular Pharmacology*(47), 25-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.03.003>
- Yao, Q.-H. W.-Q. (2004). Yao, Curcumin Ameliorates Left Ventricular Function in Rabbits with Pressure Overload: Inhibition of the Remodeling of the Left Ventricular Collagen Network Associated with Suppression of Myocardial Tumor Necrosis Factor-alpha and Matrix Metalloproteinase-. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* , 198-202. doi:<https://doi.org/10.1248/bpb.27.198>
- Yao, Y., Wang, W., Li, M., Ren, H., Chen, C., Wang, J., . . . Zeng, C. (2016). Yao Y, Wang W, Li M, Ren H, Chen C, WanCurcumin exerts its antihypertensive effect by downregulating the AT1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Yao Y, Wang W, Li M, Ren H, Chen C, Wang J, Wang WE, Yang J, Zeng C. (2016). Curcumin exerts its antihypertensive effect Sci Rep, Yao Y, Wang W, Li M, Ren H, Chen C, Wang J, Wang WE, Yang J, Zeng C. (2016). Curcumin exerts its antihypertensive e 6:25579, DOI: 10.1038.*